

**Robbins**

---

# PATOLOGÍA ESTRUCTURAL *y* FUNCIONAL



[www.labibliotecamedica.org](http://www.labibliotecamedica.org)

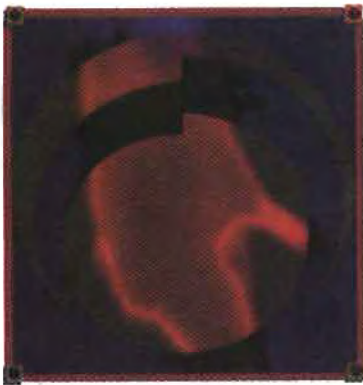


**Robbins**

---

# PATOLOGÍA ESTRUCTURAL *y* FUNCIONAL

• Sexta edición



## **Ramzi S. Cotran, M.D.**

Frank Burr Mallory Professor of Pathology  
Harvard Medical School  
Chairman, Department of Pathology  
Brigham and Women's Hospital  
The Children's Hospital  
Boston, Massachusetts

## **Vinay Kumar, M.D., F.R.C.Path.**

Vernie A. Stembridge Chair in Pathology  
Department of Pathology  
The University of Texas  
Southwestern Medical School  
Dallas, Texas

## **Tucker Collins, M.D., Ph.D.**

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



**McGraw-Hill • INTERAMERICANA**

MADRID • BUENOS AIRES • CARACAS • GUATEMALA • LISBOA • MÉXICO  
NUEVA YORK • PANAMÁ • SAN JUAN • SANTAFE DE BOGOTÁ • SANTIAGO • SÃO PAULO  
AUCKLAND • HAMBURGO • LONDRES • MILÁN • MONTREAL • NUEVA DELHI • PARÍS  
SAN FRANCISCO • SYDNEY • SINGAPUR • ST. LOUIS • TOKIO • TORONTO

**Traducción**

Dra. Isabel Álvarez Baleriola  
Dr. Santiago Madero García  
Dr. Pablo Sánchez Creus

**Revisión técnica**

Dra. M.<sup>a</sup> Jesús del Sol Jaquotot  
Dra. Elena de Terán Bleiberg

**NOTA**

La medicina es una ciencia en constante desarrollo. Conforme surjan nuevos conocimientos, se requerirán cambios de la terapéutica. El (los) autor(es) y los editores se han esforzado para que los cuadros de dosificación medicamentosa sean precisos y acordes con lo establecido en la fecha de publicación. Sin embargo, ante los posibles errores humanos y cambios en la medicina, ni los editores ni cualquier otra persona que haya participado en la preparación de la obra garantizan que la información contenida en ella sea precisa o completa, tampoco son responsables de errores u omisiones ni de los resultados que con dicha información se obtengan. Convendría recurrir a otras fuentes de datos, por ejemplo, y de manera particular, habrá que consultar la hoja de información que se adjunta con cada medicamento, para tener certeza de que la información de esta obra es precisa y no se han introducido cambios en la dosis recomendada o en las contraindicaciones para su administración. Esto es de particular importancia con respecto a fármacos nuevos o de uso no frecuente. También deberá consultarse a los laboratorios para recabar información sobre los valores normales.

**PATOLOGIA ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL**

Prohibida la reproducción total o parcial de esta obra,  
por cualquier medio, sin autorización escrita del editor

DERECHOS RESERVADOS © 2000, respecto a la sexta edición en español por,  
Mc GRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A.de C.V.

A subsidiary of *The McGraw-Hill Companies*

Cedro núm. 512, Col. Atlampa,

Delegación Cuauhtémoc

C.P. 06450, México, D.F.

Miembro de la Cámara Nacional de la Industria Editorial Mexicana, Reg. núm. 736

ISBN 970-10-2787-6

Reimpreso con permiso de:

**PATOLOGIA ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL**

Derechos reservados © 2000, respecto de la sexta edición en español por,  
McGRAW-HILL INTERAMERICANA DE ESPAÑA, S.A.U.

Edificio Valrealty

C/Basauri, 17, 1<sup>a</sup> planta

28023 Aravaca (Madrid)

ISBN 84-486-0250-1

Translated from the sixth english edition of

*Robbins. Pathologic Basis of Disease*

by R.S. Cotran, V. Kumar and T. Collins

Copyright © 1999 by W.B. Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania, U.S.A.

All rights reserved

ISBN 0-7216-7335-X

1234567890

Impreso en México

09876543210

Printed in Mexico

Esta obra se terminó de

Imprimir en Marzo del 2000 en

Compañía Editorial Ultra, S.A. de C.V.

Centeno No. 162 -- 2

Col. Granjas Esmeralda

Delegación Iztapalapa

C.P. 09810 México D.F.

Se tiraron 25,000 ejemplares

*A Kerstin*

*A Raminder*

*A Mary*

*Con cariño.*







# Colaboradores

**Daniel M. Albert, M.D., M.S.**

F.A. Davis Professor and Chair, Department of Ophthalmology and Visual Sciences, University of Wisconsin Medical School, Madison, WI

*El Ojo*

**Douglas C. Anthony, M.D., Ph.D.**

Associate Professor of Pathology, Harvard Medical School; Director of Neuropathology, Children's Hospital, Boston, MA

*Nervio periférico y músculo esquelético; El sistema nervioso central*

**Jon Aster, M.D., Ph.D.**

Assistant Professor of Pathology, Harvard Medical School; Pathologist, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA

*Leucocitos, ganglios linfáticos, bazo y tima*

**James M. Crawford, M.D., Ph.D.**

Associate Professor of Pathology, Director, Program in Gastrointestinal Pathology, Yale University School of Medicine, New Haven, CT

*Aparato gastrointestinal; El hígado y las vías biliares; El páncreas*

**Christopher P. Crum, M.D.**

Professor of Pathology, Harvard Medical School; Director, Women's and Perinatal Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA

*Aparato genital femenino*

**Umberto De Girolami, M.D.**

Associate Professor of Pathology, Harvard Medical School; Director of Neuropathology, Brigham and Women's Hospital, Children's Hospital, Boston, MA

*Nervio periférico y músculo esquelético; El sistema nervioso central*

**Thaddeus P. Dryja, M.D.**

David Glen Denning Cogan Professor, Department of Ophthalmology, Massachusetts Eye and Ear Infirmary, Harvard Medical School, Boston, MA

*El ojo*

**Matthew P. Frosch, M.D., Ph.D.**

Assistant Professor of Pathology, Harvard Medical School; Neuropathologist, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA

*Nervio periférico y músculo esquelético; El sistema nervioso central*

**Agnes B. Kane, M.D., Ph.D.**

Chair and Professor, Department of Pathology, Brown University School of Medicine, Providence, RI

*Enfermedades ambientales y nutricionales*

**Lester Kobzik, M.D.**

Associate Professor of Pathology, Harvard Medical School; Pathologist, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA

*El pulmón*

**Susan C. Lester, M.D., Ph.D.**

Assistant Professor of Pathology, Harvard Medical School; Pathologist, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA

*La mama*

**Martin C. Mihm, Jr., M.D.**

Clinical Professor of Pathology, Harvard Medical School; Senior Dermatopathologist, Massachusetts General Hospital, Boston, MA

*La piel*

**Richard N. Mitchell, M.D., Ph.D.**

Assistant Professor of Pathology, Harvard Medical School; Pathologist, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA

*Trastornos hemodinámicos, trombosis y shock*

**George F. Murphy, M.D.**

Professor of Pathology, Jefferson Medical College; Director of Cutaneous Pathology and Medical Education, Department of Pathology, Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA

*La piel*

**John Samuelson, M.D., Ph.D.**

Associate Professor, Department of Immunology and Infectious Diseases, Harvard School of Public Health, Boston, MA

*Enfermedades infecciosas*

**Frederick J. Schoen, M.D., Ph.D.**

Professor of Pathology, Harvard Medical School; Director, Cardiac Pathology, and Vice-Chairman, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA

*Vasos sanguíneos; El corazón*

**Deborah Schofield, M.D., M.B.A.**

Associate Professor of Pathology, University of Southern California; Attending Pathologist, Children's Hospital of Los Angeles, Los Angeles, CA

*Enfermedades durante la lactancia y la niñez*





# Prefacio

Presentamos la sexta edición de *Robbins. Patología estructural y funcional* con gran entusiasmo, pues son tiempos vehementes para la anatomía patológica como una ciencia y práctica médica.

El rápido, a veces frenético, ritmo del descubrimiento de genes y moléculas han tenido un profundo impacto en el núcleo de la anatomía patológica: el estudio de la *patogenia* de la enfermedad. Aunque mucho se necesita todavía descubrir para unir genes anormales y expresión de la enfermedad, ya ha pasado el tiempo en el que los mecanismos de muchas enfermedades «se desconocían» o eran «oscuros» y «misteriosos». Aquellos de nosotros que luchamos con estas incógnitas lo encontramos estimulante, al completar esta revisión, para confirmar este extraordinario cambio en prácticamente cualquier cambio de la anatomía patológica.

Hemos intentado, por tanto, entrelazar los nuevos descubrimientos de los mecanismos a lo largo del texto, fundiéndolos con las descripciones morfológicas y las manifestaciones clínicas clásicas de las enfermedades. Era difícil, aunque esencial, evitar la sobrecarga de información realizando distinciones entre nuevas, pero no probadas, hipótesis y descubrimientos fundamentales que soportarán la prueba del tiempo. Sin embargo, mientras que los últimos recibían una mayor atención, los problemas no resueltos no han sido eliminados, debido a nuestro convencimiento de que los libros de texto no sólo deben proporcionar explicaciones, sino también halagar a las mentes abiertas para que continúen la senda del descubrimiento. Efectivamente, si bien el torrente de nuevos conocimientos parece intimidar, en muchos casos simplifica el trabajo, tanto de los autores como de los lectores, ya que se sustituyen largas y redundantes especulaciones por explicaciones moleculares concisas y racionales.

Los avances moleculares también están cambiando la anatomía patológica como práctica médica. Mientras que la morfología permanece en el corazón de la anatomía patológica diagnóstica, los análisis inmunológicos, citogenéticos y moleculares de células y tejidos se convierten, cada vez más, en guías para obtener diagnósticos, para valorar pronósticos y para sugerir tratamientos. Tenemos ante nosotros una era brillante de la patología genética, y hemos intentado, en los capítulos

sobre aparatos y sistemas, presentar análisis moleculares cruciales que son importantes de enfermedades y tumores específicos.

Si bien los conocimientos nuevos implican una amplia revisión, nuestros objetivos siguen siendo, en esencia, los mismos.

- Integrar en la exposición de los procesos y trastornos patológicos la información reciente disponible, morfológico y molecular.
- Organizar la presentación mediante enfoques lógicos y uniformes, con lo que se facilita el interés, la comprensión y el aprendizaje.
- Impedir que el libro sea de mayor volumen y de manejo más difícil, y proporcionar una exposición adecuada de las lesiones, procesos y trastornos importantes, distribuyendo el espacio en proporción a su importancia clínica y biológica.
- Hacer mayor hincapié en la claridad del texto y en el buen uso del lenguaje, reconociendo que el esfuerzo por comprender hace perder tiempo y es tedioso, e interfiere en el camino del proceso de aprendizaje.
- Conseguir que esta obra sea sobre todo un libro de texto para estudiantes, utilizado por ellos a lo largo de todos sus años de estudio así como durante su período de residencia, pero, al mismo tiempo, proporcionar los suficientes detalles y profundidad para cubrir las necesidades de los lectores con más experiencia.

Esperamos haber conseguido, en cierta medida, estos objetivos, de forma que este texto sea útil en el siguiente milenio.

La organización básica del libro permanece casi invariable. Los capítulos de los principios y procesos generales, como los de lesión celular e inflamación, se encuadran en la primera parte de la obra, mientras que el resto del libro se centra en los trastornos de diversos órganos y sistemas. Se ha actualizado cuidadosamente cada capítulo, y muchos de ellos se han escrito de nuevo. El antiguo Capítulo 1, que englobaba la lesión celular y sus adaptaciones, se ha dividido aquí en dos capítulos. El primero de ellos comprende una exposición más amplia sobre la muerte celular, así como los conocimientos sobre la apoptosis y el papel que desempeña en la enfermedad. El se-

gundo aborda las adaptaciones importantes, las acumulaciones intracelulares y los temas recientes sobre los mecanismos del envejecimiento celular. En la anatomía patológica general, permanece el énfasis en los orígenes de los cambios estructurales y funcionales, pero se ha conservado cuidadosamente la morfología esencial, que aparece resaltada con una trama de fondo. Allí donde era adecuado, se han incorporado técnicas importantes para la identificación de lesiones o tumores concretos. A lo largo de todo el texto, se ha integrado la importancia clínica de estos cambios.

Además de las revisiones dentro del texto, se han incorporado numerosos cambios en las ilustraciones. Prácticamente todas las fotografías en blanco y negro han sido sustituidas por fotografías en color. Se ha incorporado un gran número de esquemas nuevos, que proporcionan una imagen tridimensional de las células y los tejidos, pero sólo allí donde pueden hacer más claro el texto. Esperamos que todas estas incorporaciones no sólo sirvan para reforzar el texto, sino que también hagan la lectura mucho más agradable.

Una cantidad amplia, aunque sensata, de referencias se ha incorporado al texto, para proporcionar un complemento a los

que desean profundizar en algo que les interesa. Se ha hecho un gran esfuerzo en la selección de estas referencias por su calidad, autenticidad e integridad. La mayor parte son recientes (realmente algunas datan de 1998), pero se han conservado las referencias clásicas precisamente por eso: por ser «clásicas».

En tanto que damos la bienvenida a un nuevo coautor, el Dr. Tucker Collins, los autores de siempre han revisado, editado y enjuiciado todos los capítulos, con el fin de asegurar la uniformidad de estilo y fluidez que caracterizan a este texto. Los autores han recibido una gran ayuda de la opinión y de las revisiones de muchos especialistas, que se seleccionaron para confirmar la fiabilidad, integridad y autenticidad de áreas de su competencia, como se indica en los Agradecimientos.

Esperamos haber conseguido transmitir a los lectores de esta obra la belleza del creciente conocimiento de la naturaleza de muchas enfermedades y haberles estimulado a aprender más sobre las bases anatomopatológicas de la enfermedad.

RSC  
VK  
TC



# Agradecimientos

Ningún libro de texto de esta envergadura puede completarse sin la ayuda de muchas personas. Por tanto, debemos dar las gracias a todos ellos por su colaboración en la realización de esta edición.

En primer lugar, y ante todo, queremos saludar al Dr. Stanley Robbins, quien concibió este libro y lo sustentó durante más de 40 años. Sus principios de fomentar una redacción clara y sus pautas de exactitud y precisión continúan guiándonos. Su «marca» sobre este libro permanece indeleble. En segundo lugar, damos las gracias a los autores que han participado, leales colaboradores que han contribuido a la brillantez de la obra preparando los capítulos de los campos en los que son especialistas. Sus nombres aparecen en el Contenido, así como en los correspondientes Capítulos, por lo que baste aquí señalar nuestra gratitud hacia ellos por contribuir con sus nombres y escribir esta edición.

Deseamos también agradecer, con enorme gratitud, a los colaboradores consultores, que no aparecen como autores, pero que han revisado, juzgado e incluso, a veces, redactado de nuevo secciones del libro correspondientes a sus especialidades. Tal excelencia se debe, en parte, a ellos; los errores son nuestros. Los principales, entre ellos, fueron:

- Dr. Manjeri Venkatachalam (Capítulo 1: Lesión celular).
- Dr. Louis Picker (Capítulo 3: Inflamación).
- Dra. Patricia D'Amore (Capítulo 4: Reparación tisular).
- Dra. Nancy Schneider (Capítulo 6: Trastornos genéticos).
- Dr. Brian Dawson (Capítulo 6: Trastornos genéticos).
- Dr. William Edwards (Capítulo 13: El corazón).
- Dr. Jon Aster (Capítulo 14: Eritrocitos).
- Dr. David Dorfman (Capítulo 15: El timo).
- Dr. Steven Kroft (Capítulo 15: Leucocitos).
- Dr. David Sacks (Capítulo 20: Diabetes).
- Dr. Helmut Renke (Capítulo 21: El riñón).
- Dr. Andrew Renshaw (Capítulo 22: Vías urinarias inferiores).
- Dr. William Murphy (Capítulo 22: Vías urinarias inferiores).
- Dr. Dennis Burns (Capítulo 26: Sistema endocrino).
- Dr. Christopher Fletcher (Anatomía patológica quirúrgica, varios capítulos).

Otros muchos colaboradores han contribuido con su supervisión y espíritu crítico en sus áreas de especialidad o con opiniones personales que han influido en nuestra redacción. Particularmente, damos las gracias a los Drs.: Abul Abbas, Amin Amaout, Alan Beggs, Steven Blacklow, Carsten Bonnemant, Jonathan Epstein, David Genest, Robert Handin, Donald Ingber, David Louis, Richard Mitchell, James Morris, George Mutter, William Schoene, Charles Serhan, Mark Tanter, F. S. Vogel, Xiaodong Wang, Gayle Winters, and Ms. Nancy L. Robinson.

Gracias también a Mr. John Boucher, nuestro asistente de editorial principal, sobre cuyas espaldas descansa la carga de orquestar el flujo de manuscritos, galeradas, pruebas e ilustraciones entre W. B. Saunders Company, los autores, los ilustradores y los diversos colaboradores. Su ayuda ha sido indispensable para tener el libro a tiempo. También contribuyeron con su ayuda personal: Margarita Rosado, Julie Smith, Beverly Shackelford, Patricia Nuckolls, Elizabeth Thurston y Marilyn Gibson. Sus esfuerzos mantuvieron la evolución del libro y finalmente consiguieron que viera la luz.

Debemos dar las gracias también a muchos miembros del personal del Brigham and Women's Hospital, The Children's Hospital y a la University of Texas Southwestern Medical School en Dallas, así como a otros colaboradores y amigos que han aportado a este libro excelentes joyas gráficas y fotográficas. Debemos señalar que difícilmente habría sido posible conseguir las numerosas y excelentes ilustraciones a todo color sin la inestimable colaboración de nuestros compañeros, residentes y colaboradores. Gracias a todos ellos por su contribución específica en la elaboración de las leyendas de las ilustraciones, pero además, nuestra especial gratitud a algunos: Drs. Scott Granter, James Gulizia, Saba Jamal, Susan Lester, Robert McKenna, Helmut Renke, Andrew Renshaw, Mary Sunday, Arthur Weinberg y Trace Wortell.

La mayor parte del material gráfico corresponde a Mr. James Perkins, Assistant Professor of Medical Illustration en Rochester Institute of Technology. Sus esfuerzos se vieron apoyados por Ms. Emiko-Rose Koike y Mr. Quade Paul del Observatory Group. A todos, nuestro más profundo agradecimiento.

Estamos también en deuda con nuestro editor, W. B. Saunders Company, y con las muchas compañías que han participado en la producción del libro. Destaca entre ellos Mrs. Hazel Hacker, nuestra Senior Developmental Editor. Sin su cuidado, preocupación y rigor, este libro hubiera tenido mucha menor calidad. También merecen nuestro agradecimiento: Mr. William R. Schmitt, nuestro Editorial Manager; Ms. Carolyn Naylor, Assistant Director of Book Production, Ms. Linda R. Garber, Senior Production Manager, Ms. Arlene Friday Chappelle, Senior Copy Editor y el fallecido Mr. David Harvey, Copy Editing Supervisor. Indudablemente, hay otros mu-

chos «héroes desconocidos» a quienes debe reconocerse su colaboración; a todos les damos las gracias y les pedimos perdón por no hacerlo de forma individual.

Finalmente, agradecemos de nuevo a nuestras mujeres, Kerstin Cotran, Raminder Kumar y Mary Whitley, su paciencia y tolerancia ante nuestras ausencias y su incesante apoyo a esta tarea aparentemente interminable.

RSC  
VK  
TC



# Contenido

[www.lbibliotecamedica.org](http://www.lbibliotecamedica.org)



## PATOLOGÍA GENERAL

<b>1</b>	Patología celular I: Lesión y muerte celulares .....	<b>1</b>	<b>6</b>	Trastornos genéticos .....	<b>149</b>
<b>2</b>	Patología celular II: Adaptaciones, acumulaciones Intracelulares y envejecimiento celular .....	<b>33</b>	<b>7</b>	Trastornos de la inmunidad .....	<b>201</b>
<b>3</b>	Inflamación aguda y crónica .....	<b>53</b>	<b>8</b>	Neoplasias .....	<b>277</b>
<b>4</b>	Reparación de los tejidos: Proliferación celular, fibrosis y curación de las heridas .....	<b>95</b>	<b>9</b>	Enfermedades Infecciosas .....	<b>349</b>
<b>5</b>	Trastornos hemodinámicos, trombosis y shock .....	<b>121</b>		JOHN SAMUELSON	
	RICHARD N. MITCHELL RAMZI S. COTRAN		<b>10</b>	Enfermedades ambientales y nutricionales .....	<b>425</b>
				AGNES B. KANE VINAY KUMAR	
			<b>11</b>	Enfermedades durante la lactancia y la niñez .....	<b>485</b>
				DEBORAH SCHOFIELD RAMZI S. COTRAN	



## ENFERMEDADES DE ÓRGANOS Y SISTEMAS

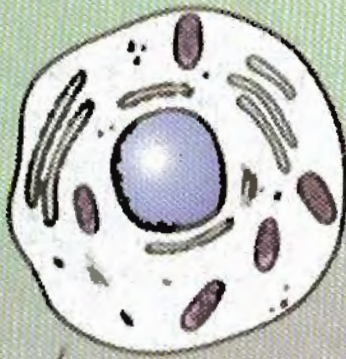
- 12**  
Vasos sanguíneos ..... 519  
FREDERICK J. SCHOEN  
RAMZI S. COTRAN
- 13**  
El corazón ..... 571  
FREDERICK J. SCHOEN
- 14**  
Alteraciones de los hematíes  
y trastornos hemorrágicos ..... 631
- 15**  
Leucocitos, ganglios linfáticos,  
bazo y timo ..... 675  
JON ASTER  
VINAY KUMAR
- 16**  
El pulmón ..... 727  
LESTER KOBZIK
- 17**  
Cabeza y cuello ..... 789
- 18**  
Aparato gastrointestinal ..... 809  
JAMES M. CRAWFORD
- 19**  
El hígado y las vías biliares ..... 881  
JAMES M. CRAWFORD
- 20**  
El páncreas ..... 941  
JAMES M. CRAWFORD  
RAMZI S. COTRAN
- 21**  
El riñón ..... 971
- 22**  
Vías urinarias inferiores ..... 1041
- 23**  
Aparato genital masculino ..... 1055
- 24**  
Aparato genital femenino ..... 1079  
CHRISTOPHER P. CRUM
- 25**  
La mama ..... 1137  
SUSAN C. LESTER  
RAMZI S. COTRAN
- 26**  
El sistema endocrino ..... 1165
- 27**  
La piel ..... 1215  
GEORGE F. MURPHY  
MARTIN C. MIHM, JR.
- 28**  
Sistema esquelético y patología  
tumoral de los tejidos blandos ..... 1259  
ANDREW ROSENBERG

<b>29</b>		
Nervio periférico y músculo esquelético .....	<b>1315</b>	
UMBERTO DE GIROLAMI DOUGLAS C. ANTHONY MATTHEW P. FROSC		
<b>30</b>		
El sistema nervioso central .....	<b>1339</b>	
UMBERTO DE GIROLAMI DOUGLAS C. ANTHONY MATTHEW P. FROSC		
<b>31</b>		
El ojo .....	<b>1407</b>	
DANIEL M. ALBERT THADDEUS P. DRYJA		
Índice analítico .....	<b>1427</b>	



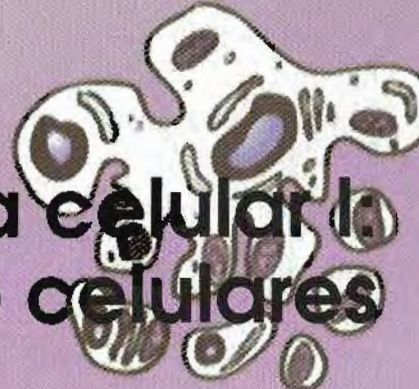


INICIO



# Patología celular I

## Lesión y muerte celulares



### INTRODUCCIÓN A LA ANATOMÍA PATOLÓGICA

#### DEFINICIONES

#### CAUSAS DE LESIÓN CELULAR

#### LESIÓN Y NECROSIS CELULAR

#### MECANISMOS BIOQUÍMICOS GENERALES

#### LESIÓN ISQUÉMICA E HIPÓXICA

Lesión celular por isquemia/hipoxia

Lesión celular reversible

Lesión celular irreversible

Lesión por isquemia/reperfusión

#### LESIÓN CELULAR INDUCIDA POR RADICALES LIBRES

Lesión química

#### MORFOLOGÍA DE LA LESIÓN CELULAR REVERSIBLE Y LA NECROSIS

Lesión reversible

Necrosis

#### APOPTOSIS

DEFINICIÓN Y CAUSAS

CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS

MECANISMOS

EJEMPLOS ESPECÍFICOS DE APOPTOSIS

#### RESPUESTAS SUBCELULARES A LA LESIÓN CELULAR

CATABOLISMO LISOSÓMICO

INDUCCIÓN (HIPERTROFIA) DEL RETÍCULO ENDOPASMÁTICO LISO

ALTERACIONES MITOCONDRIALES

ALTERACIONES DEL CITOESQUELETO

## INTRODUCCIÓN A LA ANATOMÍA PATOLÓGICA O PATOLOGÍA

Literalmente, patología es el estudio (*logos*) del sufrimiento (*pathos*). De forma más específica, es una disciplina puente que implica tanto ciencia básica como práctica clínica y que se dedica al estudio de los cambios estructurales y funcionales de las células, tejidos y órganos que son la base de la enfermedad. Mediante el uso de técnicas moleculares, microbiológicas, inmunológicas y morfológicas, la anatomía patológica intenta explicar los «porqué» de los signos y síntomas manifestados por los pacientes, a la vez que proporciona un fundamento sólido para una asistencia y tratamiento clínicos racionales.

Tradicionalmente, el estudio de la anatomía patológica se ha dividido en patología general y patología sistémica o especial. La primera se ocupa de las reacciones básicas de las células frente a los estímulos anormales que son la base de todas las enfermedades. La segunda examina las respuestas específicas de los órganos y tejidos especializados frente a estímulos más o menos bien definidos. En este libro, se tratarán en primer lugar los principios de la anatomía patológica general y, a continuación, se expondrán los procesos patológicos específicos en la medida que afectan a sistemas y órganos determinados.

Los cuatro aspectos de un proceso patológico que forman el núcleo de la anatomía patológica o patología son: su causa (*etiología*); los mecanismos de su desarrollo (*patogenia*);

las alteraciones estructurales inducidas en las células y órganos del cuerpo (*cambios morfológicos*), y las consecuencias funcionales de los cambios morfológicos (*significado clínico*).

**Etiología o causa.** El concepto de que ciertos síntomas anormales o enfermedades son «causados» es tan antiguo como la propia historia escrita. Para los Arcadianos (2500 a.C.), si alguien enfermaba era por culpa del propio paciente (por haber pecado) o por la acción de agentes externos, como, por ejemplo, malos olores, frío, espíritus demoníacos o dioses<sup>1</sup>. En términos modernos, hay dos clases principales de factores etiológicos: intrínsecos o genéticos, y adquiridos (p. ej., infecciosos, nutricionales, químicos, físicos). El conocimiento o descubrimiento de la causa principal sigue siendo la piedra angular sobre la que puede realizarse un diagnóstico, comprenderse una enfermedad o desarrollarse un tratamiento. Sin embargo, el concepto de un agente etiológico para una enfermedad (desarrollado a partir del estudio de infecciones o trastornos génicos simples) no es ya suficiente. Los factores genéticos están claramente implicados en algunas de las enfermedades comunes inducidas por mecanismos ambientales, como la aterosclerosis y el cáncer, y los factores ambientales pueden tener también profundas influencias sobre ciertas enfermedades genéticas.

**Patogenia.** La patogenia se refiere a la secuencia de acontecimientos en la respuesta de las células o tejidos frente al agente etiológico, desde el estímulo inicial hasta la última expresión de la enfermedad. El estudio de la patogenia sigue siendo una de las principales ocupaciones de la anatomía patológica. Incluso cuando se conoce el agente infeccioso inicial o la causa molecular, quedan todavía muchos pasos de la expresión de la enfermedad por dilucidar. Por ejemplo, comprender la fibrosis quística no sólo es conocer el gen defectuoso y su producto génico sino también los procesos bioquímicos, inmunológicos y morfológicos que conducen a la aparición de quistes y fibrosis en el pulmón, páncreas y otros órganos. En efecto, como se verá a lo largo de este libro, la revolución molecular ya ha permitido identificar genes mutantes que dan lugar a la aparición de un gran número de enfermedades, y tiene previsto el conocimiento de todo el genoma humano en un corto período de tiempo. No obstante, todavía no se conocen con precisión las funciones de las proteínas codificadas ni los mecanismos por los que las mutaciones inducen la aparición de enfermedad. Por tanto, el estudio de la patogenia nunca ha sido como ahora tan excitante desde el punto de vista científico ni tan relevante para el desarrollo de nuevos tratamientos.

**Cambios morfológicos.** Los cambios morfológicos se refieren a las alteraciones estructurales en células y tejidos que son características de la enfermedad o diagnósticas del proceso etiológico.

**Trastornos funcionales y significado clínico.** La naturaleza de los cambios morfológicos y su distribución en los diferentes órganos o tejidos influyen sobre la función normal y determinan las manifestaciones clínicas (síntomas y signos), la evolución y el pronóstico de la enfermedad.

Prácticamente, todas las formas de lesión orgánica comienzan con alteraciones moleculares o estructurales en las células, un concepto empleado por primera vez en el siglo XIX por Rudolf Virchow, conocido como el «padre» de la anatomía patológica moderna. Por tanto, se iniciará la expo-

sición de la anatomía patológica con el estudio de los orgenes, mecanismos moleculares y cambios estructurales de la lesión celular. Con todo, las diferentes células de los tejidos interactúan constantemente unas con otras, y es necesario un elaborado sistema de *matriz extracelular* para la integridad de los órganos. Las interacciones célula-célula y célula-matriz contribuyen de forma significativa a la respuesta frente a la lesión, conduciendo en conjunto a una *lesión tisular y orgánica*, que es tan importante como la lesión celular a la hora de definir los patrones morfológicos y clínicos de la enfermedad<sup>2</sup>.

## DEFINICIONES

La célula normal está confinada en un rango muy estrecho de función y estructura por sus programas genéticos de metabolismo, diferenciación y especialización; por las restricciones de las células vecinas, y por la disponibilidad de sustratos metabólicos. No obstante, es capaz de manejar las demandas fisiológicas normales (llamadas *homeostasis normal*). Los estímulos fisiológicos más excesivos y algunos estímulos patológicos pueden llevar a una serie de *adaptaciones celulares* fisiológicas y morfológicas, en las que se alcanza un estado nuevo pero claramente alterado, preservando la viabilidad de la célula y modulando su función en respuesta a tales estímulos. Por ejemplo, los músculos prominentes de los deportistas dedicados al levantamiento de pesas son el resultado de adaptaciones celulares, de manera que el aumento en la masa muscular refleja el aumento de tamaño de las fibras musculares individuales. La carga de trabajo es, por tanto, compartida por una masa mayor de componentes celulares y a cada fibra muscular se le ahorra un exceso de trabajo, escapando de este modo a la lesión. La célula muscular hipertrofiada alcanza un nuevo equilibrio que le permite sobrevivir a un nivel de actividad elevado. Esta respuesta adaptativa se denomina *hipertrofia*. Por el contrario, la *atrofia* es una respuesta adaptativa en la que existe una reducción en el tamaño y función de las células. Éstas y otras adaptaciones celulares se expondrán en el Capítulo 2.

Si se exceden los límites de la respuesta adaptativa a un estímulo, o en ciertas circunstancias en las que la adaptación no es posible, se produce una serie de acontecimientos, denominada, de forma imprecisa, *lesión celular*. La lesión celular es *reversible* hasta un cierto punto, pero si el estímulo persiste o es lo suficientemente intenso desde el principio, la célula alcanza el «punto de no retorno» y sufre una *lesión celular irreversible* y *muerte celular*. Por ejemplo, si el aporte sanguíneo a un segmento del corazón se interrumpe durante 10 a 15 minutos y después se restablece, las células miocárdicas se lesionan pero pueden recuperarse y funcionar con normalidad. Sin embargo, si el flujo sanguíneo no se restablece hasta una hora después, sobreviene una lesión celular irreversible y muchas células miocárdicas mueren. *Adaptación, lesión reversible, lesión irreversible* y *muerte celular* pueden considerarse etapas de alteración progresiva de la función y estructura normales de la célula (Fig. 1-1).

La *muerte celular*, que representa el resultado final de la lesión celular, es uno de los acontecimientos más importantes en anatomía patológica, afecta a cualquier tipo celular y es la

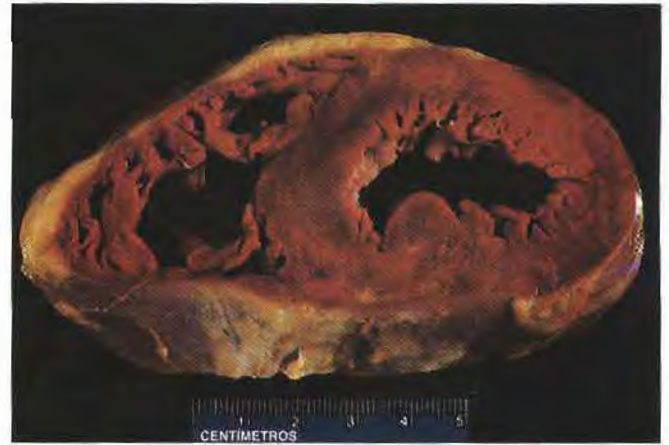
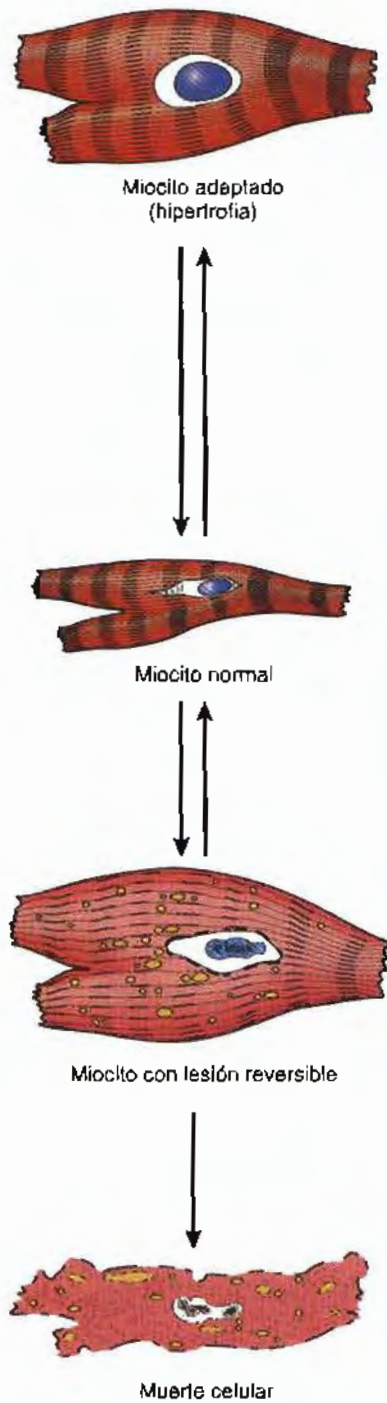


Figura 1-1

Relaciones entre las células miocárdicas normales, adaptadas, con lesión reversible y muertas. La adaptación celular que se recoge en la imagen es la hipertrofia, y el tipo de lesión celular es la necrosis isquémica. En el miocardio con lesión reversible, se producen generalmente sólo efectos de tipo funcional, sin cambios aparentes macro ni microscópicos. En el ejemplo de hipertrofia miocárdica, la pared del ventrículo izquierdo tiene un grosor de más de 2 cm (lo normal es de 1 a 1.5 cm). En la muestra que presenta necrosis, la zona clara transmural de la parte posterolateral del ventrículo izquierdo representa un infarto miocárdico agudo. Los tres cortes transversales han sido teñidos con cloruro de trifeniltetrazolio, un sustrato enzimático que colorea el miocardio viable con un tono magenta. La ausencia de tinción se debe a la pérdida de enzimas tras la muerte celular.

principal consecuencia de la isquemia (falta de flujo sanguíneo), infección, toxinas y reacciones inmunitarias. Además, es un elemento crucial durante la embriogénesis normal, el desarrollo del tejido linfoide y la involución inducida por mecanismos hormonales, y representa el objetivo de la radioterapia y quimioterapia del cáncer.

Existen dos patrones principales de muerte celular, la *necrosis* y la *apoptosis*<sup>2</sup>.

- La *necrosis* o *necrosis por coagulación* es el tipo más común de muerte celular tras estímulos exógenos, y se produce por agresiones como la isquemia y la lesión química. Se manifiesta por hinchazón celular intensa o fragmentación celular, desnaturalización y coagulación de las proteínas citoplásmicas, y fragmentación de las organelas celulares.
- La *apoptosis* se produce cuando una célula muere tras la activación de un programa interno de suicidio. Representa una desestructuración sutilmente orquestada de los componentes celulares cuya función es la eliminación normal de poblaciones celulares no deseadas durante la embriogénesis y en diferentes procesos fisiológicos. Las células con este destino son eliminadas con alteraciones disruptivas mínimas del tejido que las rodea. Sin embargo, también se produce en condiciones patológicas, en las que se acompaña, en ocasiones, de necrosis. Sus principales características morfológicas son la condensación y fragmentación de la cromatina. Aunque los mecanismos de necrosis y apoptosis presentan diferencias, como veremos más adelante, existe un solapamiento considerable entre ambos procesos. Recientemente, se ha introducido un nuevo término, *oncosis*, para definir las alteraciones preletales que anteceden a la muerte celular por necrosis<sup>2</sup>. Estas alteraciones se caracterizan por tumefacción celular (*oncos*, término griego para tumefacción) y se pueden distinguir de las alteraciones preletales de la apoptosis, que se acompañan principalmente de contracción y reducción del tamaño celular<sup>3</sup>. Todavía no se sabe si este término alcanzará la trascendencia considerada por sus creadores.

Los cambios celulares descritos (lesión celular reversible e irreversible que conduce a *necrosis* o *apoptosis*) son patrones morfológicos de una *lesión celular aguda* inducida por diversos estímulos. Otros grupos de alteraciones celulares morfológicas se recogen en la Tabla 1-1: *alteraciones subcelulares*, que se producen principalmente en respuesta a estímulos lesivos suble-

tales o crónicos; *acumulaciones intracelulares* de diversas sustancias (lípidos, carbohidratos y proteínas) que se producen como resultado de trastornos en el metabolismo celular; *calcificación patológica*, una consecuencia frecuente de la lesión celular y tisular, y *envejecimiento celular*.

En este capítulo, consideraremos en primer lugar las grandes categorías de agresiones o estímulos nocivos que inducen lesión celular; a continuación se expondrán las diferentes formas de lesión celular aguda, entre ellas la necrosis y la apoptosis; finalmente, se describirán alteraciones subcelulares seleccionadas inducidas por estímulos subletales. El Capítulo 2 completa la exposición de la patología celular con una consideración de las formas de adaptación celular, las acumulaciones intracelulares, la calcificación patológica y el envejecimiento celular.

## CAUSAS DE LESIÓN CELULAR

Las causas de lesión celular reversible y de muerte celular oscilan entre la gran violencia física externa de un accidente de automóvil y las causas endógenas internas, como una leve carencia genética de una enzima vital que deteriora la función metabólica normal. La mayor parte de las influencias adversas se pueden agrupar en las siguientes categorías generales.

**Privación de oxígeno.** La hipoxia, una causa sumamente importante y común de lesión y muerte celular, afecta a la respiración oxidativa aerobia. La hipoxia se debe diferenciar de la *isquemia*, que representa una pérdida del aporte sanguíneo debido a alteraciones en el flujo arterial o a reducción del drenaje venoso en un tejido. Al contrario que en la hipoxia, durante la cual puede continuar la producción de energía glucolítica, la isquemia compromete la disponibilidad de sustratos metabólicos (aportados por el flujo sanguíneo), entre ellos la glucosa. Por esta razón, la isquemia suele producir la lesión tisular de una manera más rápida que la hipoxia. Una causa de hipoxia es la oxigenación insuficiente de la sangre debido a insuficiencia cardiorrespiratoria. La pérdida de la *capacidad transportadora* de oxígeno de la sangre, como en la anemia o en la intoxicación por monóxido de carbono (que produce una carbonomonoxihemoglobina estable que bloquea el transporte de oxígeno), es una causa menos frecuente de privación de oxígeno. Según la gravedad del estado hipóxico, las células pueden adaptarse, sufrir lesión o morir. Por ejemplo, si se estrecha la arteria femoral, las células de los músculos esqueléticos de la pierna pueden disminuir su tamaño (atrofia). Esta reducción en la masa celular alcanza un equilibrio entre las necesidades metabólicas y el aporte de oxígeno disponible. Una hipoxia más grave induce lesión y muerte celular.

**Agentes físicos.** Los agentes físicos comprenden el traumatismo mecánico, las temperaturas extremas (quemaduras y frío intenso), los cambios súbitos en la presión atmosférica, la radiación y el shock eléctrico (Capítulo 10).

**Agentes químicos y fármacos.** La lista de sustancias químicas que pueden producir lesión celular escapa a la recopilación. Sustancias químicas simples, como la glucosa o la sal en concentraciones hipertónicas, pueden causar una lesión celular de manera directa o por alteración de la homeostasis electrolítica de las células. Incluso el oxígeno es gravemente tóxico en concentraciones elevadas. Cantidades muy pequeñas de

Tabla 1-1. RESPUESTAS CELULARES A LA LESIÓN

- Lesión celular aguda (Capítulo 1)
  - Lesión reversible
  - Muerte celular
    - Necrosis
    - Apoptosis
- Alteraciones subcelulares en la lesión subletal y crónica (Capítulo 1)
- Adaptaciones celulares (Capítulo 2)
  - Atrofia, hipertrofia, hiperplasia, metaplasia
- Acumulaciones intracelulares (Capítulo 2)
- Calcificación patológica (Capítulo 2)
- Envejecimiento celular (Capítulo 2)

agentes conocidos como *venenos*, como el arsénico, el cianuro o las sales de mercurio, pueden destruir un número suficiente de células en el transcurso de minutos u horas como para causar la muerte. Sin embargo, otras sustancias forman parte de nuestra vida cotidiana: contaminantes ambientales y del aire, insecticidas y herbicidas; riesgos industriales y laborales, como el monóxido de carbono y el asbesto; estímulos sociales, como el alcohol y las drogas, e incluso la cada vez mayor variedad de fármacos terapéuticos.

**Agentes infecciosos.** La gama de estos agentes va desde los virus submicroscópicos a los grandes cestodos. En la parte media del espectro se sitúan las rickettsias, bacterias, hongos y formas superiores de parásitos. Los mecanismos por los que este grupo heterogéneo de agentes biológicos causa lesión son diversos y se expondrán con mayor detalle en el Capítulo 9.

**Reacciones inmunológicas.** Aunque el sistema inmunitario es útil en la defensa contra agentes biológicos, las reacciones inmunitarias pueden, de hecho, causar lesión celular. La reacción anafiláctica frente a una proteína extraña o un fármaco es un ejemplo importante de ello, y se supone que las reacciones frente a autoantígenos endógenos son responsables de diversas enfermedades autoinmunitarias (Capítulo 7).

**Trastornos genéticos.** Los defectos genéticos como causa de lesión celular son en la actualidad de gran interés para los biólogos (Capítulo 6). La lesión genética puede provocar un defecto tan visible como las malformaciones congénitas asociadas al síndrome de Down o bien puede dar lugar a alteraciones tan sutiles como la sustitución de un aminoácido en la hemoglobina S de la anemia de células falciformes. Los diversos errores congénitos del metabolismo que surgen a partir de anomalías enzimáticas, generalmente una carencia enzimática, son ejemplos excelentes de lesión celular debida a alteraciones sutiles a nivel del ADN.

**Desequilibrios nutricionales.** Incluso hoy día, los desequilibrios nutricionales siguen siendo causa importante de lesión celular. Los déficit calórico-proteicos causan una tremenda cantidad de muertes, principalmente entre poblaciones subdesarrolladas. A lo largo de todo el mundo se pueden encontrar déficit de vitaminas específicas (Capítulo 10). Los problemas nutricionales también pueden ser buscados por los propios pacientes, como en la anorexia nerviosa o en la inanición autoinducida. Irónicamente, los excesos nutricionales también se han convertido en causas importantes de lesión celular. Los excesos de lípidos predisponen a la aterosclerosis, y la obesidad es una manifestación extraordinaria de la sobrecarga de algunas células del organismo con grasas. La aterosclerosis es prácticamente endémica en Estados Unidos, y la obesidad está muy extendida. Además de los problemas de la malnutrición y de la nutrición excesiva, la composición de la dieta contribuye de manera significativa a la aparición de diversas enfermedades.

## LESIÓN Y NECROSIS CELULAR

En esta sección, consideraremos la lesión celular reversible y el patrón de muerte celular denominado necrosis. Algunos de los mecanismos se solapan claramente con los que dan lugar a apoptosis, que se expone bajo un epígrafe distinto.

Los mecanismos bioquímicos responsables de la lesión celular reversible y de la muerte celular son complejos. Como hemos visto, la lesión de las células puede tener muchas causas, y existen múltiples mecanismos que conducen a la muerte celular que interactúan entre sí. No obstante, debemos considerar varios principios que son relevantes para la mayor parte de las formas de lesión celular.

- *La respuesta celular frente a estímulos nocivos depende del tipo de lesión, su duración y su gravedad.* Por consiguiente, pequeñas dosis de una toxina química o la isquemia de corta duración pueden inducir una lesión celular reversible, mientras que dosis elevadas de la misma toxina o una isquemia más prolongada pueden causar muerte celular instantánea o pueden dar lugar a una lesión irreversible, lenta, que con el tiempo conduce a la muerte celular.
- *Las consecuencias de la lesión celular dependen del tipo, estado y capacidad de adaptación de la célula lesionada.* El estado nutricional y hormonal de la célula, así como sus necesidades metabólicas, son importantes en su respuesta a la lesión. ¿Cuán vulnerable es, por ejemplo, una célula a la pérdida de la irrigación sanguínea y a la hipoxia? La célula muscular estriada de la pierna puede permanecer totalmente en reposo cuando sufre privación de su aporte sanguíneo; no ocurre lo mismo con el músculo estriado del corazón. La exposición de dos individuos a concentraciones idénticas de una toxina, como el tetracloruro de carbono, puede carecer de efectos en uno de ellos y producir la muerte celular en el otro. Esto puede ser debido, como veremos más adelante, a las variaciones genéticas que influyen en la cantidad y nivel de actividad de las enzimas hepáticas que convierten el tetracloruro de carbono en subproductos tóxicos (Capítulo 10).
- Aunque no siempre es posible determinar el lugar bioquímico preciso sobre el que actúa un agente lesivo, cuatro sistemas intracelulares son particularmente vulnerables: 1) el *mantenimiento de la integridad de las membranas celulares*, de la que dependen la homeostasis iónica y osmótica de la célula y sus organelas; 2) la *respiración aerobia*, de la que dependen la fosforilación oxidativa mitocondrial y la producción de trifosfato de adenosina (ATP); 3) la *síntesis de proteínas*, y 4) la *preservación de la integridad del aparato genético* de la célula.
- *Los elementos estructurales y bioquímicos de la célula están tan estrechamente interrelacionados que, cualquiera que sea el punto preciso del ataque inicial, la lesión de un locus da lugar a una amplia gama de efectos secundarios.* Por ejemplo, el deterioro de la respiración aerobia interrumpe la bomba de sodio dependiente de energía de la membrana que mantiene el equilibrio hídrico e iónico de la célula, dando lugar a alteraciones en el contenido intracelular de iones y agua.
- *Los cambios morfológicos de la lesión celular se hacen evidentes sólo después de que se alteran algunos de los sistemas bioquímicos críticos del interior de la célula.* Como cabría esperar, las manifestaciones morfológicas de la lesión letal tardan más tiempo en desarrollarse que las de la lesión reversible. Por ejemplo, la hinchazón celular es un cambio morfológico reversible, y puede presentarse en unos minutos. Sin embargo, los cambios inconfundibles de

la muerte celular al microscopio óptico no aparecen en el infarto de miocardio hasta después de 10 a 12 horas de la isquemia total, aunque sabemos que la lesión irreversible se produce a los 20 a 60 minutos (véase Fig. 1-1). Obviamente, las alteraciones ultraestructurales son visibles antes que las que se pueden observar con el microscopio óptico.

## Mecanismos bioquímicos generales

En lo que se refiere a ciertos agentes lesivos, los loci bioquímicos del ataque están bien definidos. Muchas toxinas causan lesión celular al interferir con sustratos o enzimas endógenas. Particularmente vulnerables son la *glucólisis*, el *ciclo del ácido cítrico* y la *fosforilación oxidativa* en las membranas mitocondriales internas. El cianuro, por ejemplo, inactiva la citocromo oxidasa, y el fluoracetato interfiere con el ciclo del ácido cítrico, conduciendo ambos a un agotamiento del ATP. Ciertas bacterias anaerobias, como *Clostridium perfringens*, elaboran fosfolipasas que atacan los fosfolípidos de las membranas celulares. De todas formas, con respecto a muchos estímulos lesivos no se conocen con exactitud los mecanismos precisos que conducen a la muerte celular.

No obstante, hay varios aspectos bioquímicos comunes que parecen ser importantes en la mediación de la lesión celular y la muerte celular por necrosis, *cualquiera que sea el agente provocador*. Éstos son los siguientes:

- **Agotamiento de ATP.** El fosfato de alta energía en forma de ATP es necesario para muchos procesos sintéticos y degradativos de la célula. Estos comprenden el transporte de membrana, la síntesis de proteínas, la lipogénesis y las reacciones de deacilación-reacilación necesarias para el intercambio fosfolipídico. El ATP se produce por dos vías. La principal en las células de los mamíferos es la *fosforilación oxidativa* del difosfato de adenosina (ADP), mediante una reacción que da lugar a la reducción del oxígeno por el sistema de transferencia de electrones de las mitocondrias. La segunda es la *vía glucolítica*, que permite la generación de ATP en ausencia de oxígeno al utilizar la glucosa procedente de los líquidos corporales o de la hidrólisis del glucógeno. De esta manera, los tejidos con mayor capacidad glucolítica (p. ej., el hígado) tienen una cierta ventaja cuando disminuyen los niveles de ATP, debido a la inhibición del metabolismo oxidativo por el estímulo lesivo. *El agotamiento de ATP y la disminución de la síntesis de ATP son consecuencias frecuentes de la lesión isquémica y de la lesión tóxica.*

- **Oxígeno y radicales libres derivados del oxígeno** (Fig. 1-2). Las células generan energía al reducir el oxígeno molecular a agua. Durante este proceso, se sintetizan pequeñas cantidades de formas de oxígeno reactivo parcialmente reducidas como producto intermedio inevitable de la respiración mitocondrial. Algunas de estas formas son radicales libres que pueden alterar los lípidos, las proteínas y los ácidos nucleicos, tal y como se describe más adelante en este capítulo. Estas formas se denominan *especies reactivas del oxígeno*. Las células poseen sistemas de defensa para impedir la lesión producida por estos productos. El desequilibrio entre los sistemas de generación de radicales libres y de eliminación de estos radicales produce *estrés oxidativo*, un proceso que se ha

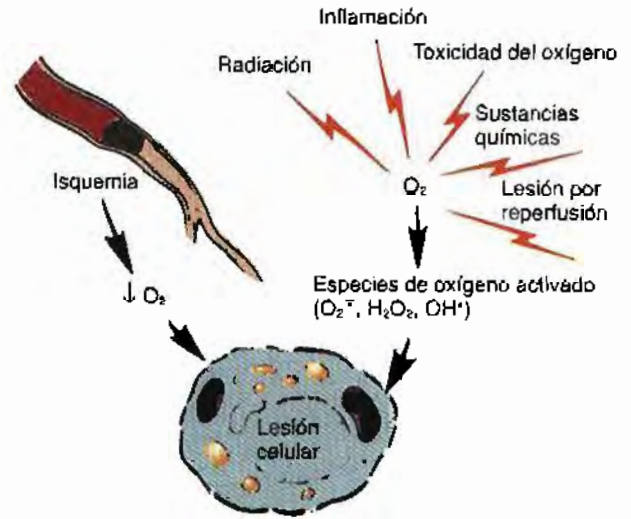


Figura 1-2

Papel crítico del oxígeno en la lesión celular. La isquemia causa la lesión celular al reducir el aporte de oxígeno a la célula, mientras que otros estímulos, como la radiación, inducen lesión a través de especies tóxicas de oxígeno activado.

asociado a la lesión celular que se observa en muchos procesos patológicos, como veremos a lo largo de todo el libro.

- **Calcio intracelular y pérdida de la homeostasis del calcio.** El calcio citosólico libre se mantiene en concentraciones extremadamente bajas (menos de 0.1  $\mu\text{mol}$ ) en comparación con los niveles extracelulares de 1.3  $\mu\text{mol}$ , y la mayor parte del calcio intracelular permanece secuestrado en las mitocondrias y el retículo endoplásmico. Estos gradientes están regulados por  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ -ATPasas dependientes de energía. La isquemia y ciertas toxinas causan un aumento inicial de la concentración de calcio citosólico, debido a la afluencia neta de  $\text{Ca}^{2+}$  a través de la membrana plasmática y a la liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  desde las mitocondrias y el retículo endoplásmico. Los aumentos sostenidos del  $\text{Ca}^{2+}$  de la célula se producen por aumentos inespecíficos de la permeabilidad de la membrana. El aumento del  $\text{Ca}^{2+}$  activa, a su vez, una serie de enzimas que dan lugar a efectos celulares potencialmente nocivos. Las enzimas que sabemos son activadas por el calcio son las *fosfolipasas* (lo que favorece, por tanto, la lesión de la membrana), las *proteasas* (que fragmentan las proteínas de la membrana y del citoesqueleto), las *ATPasas* (que aceleran el agotamiento de ATP), y las *endonucleasas* (que están asociadas con la fragmentación de la cromatina) (Fig. 1-3). Aunque la lesión celular causa un incremento del calcio intracelular, y éste es a su vez un mediador en muchos de los efectos lesivos, entre ellos la muerte celular, la pérdida de la homeostasis del calcio no es siempre un acontecimiento inicial necesario en la lesión celular irreversible.

- **Defectos en la permeabilidad de la membrana.** La pérdida precoz de la permeabilidad selectiva de la membrana que conduce finalmente a una lesión franca de la membrana es un rasgo constante de todas las formas de lesión celular. Estos defectos pueden ser el resultado de una serie de acontecimientos que impliquen el agotamiento del ATP y la ac-

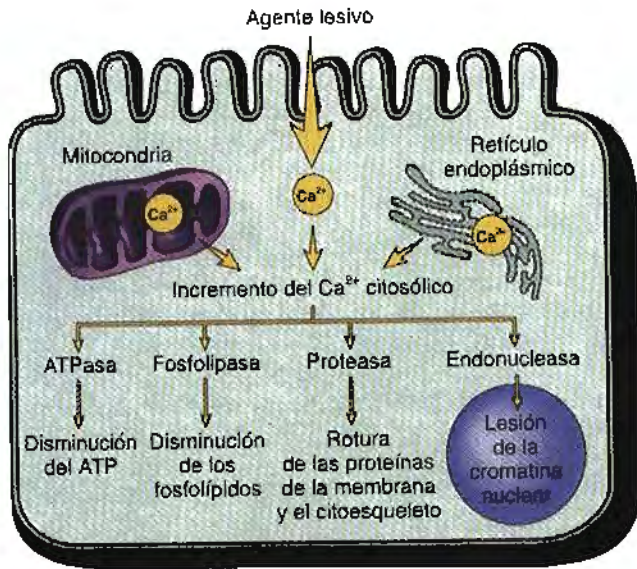


Figura 1-3

Fuentes y consecuencias del incremento del calcio citosólico en la lesión celular. ATP, adenosina trifosfato.

tivación de las fosfolipasas modulada por el calcio, como se expondrá más adelante en detalle. Este tipo de lesión puede afectar a las mitocondrias, a la membrana plasmática y a otras membranas celulares. Sin embargo, la membrana plasmática puede ser lesionada también de forma directa por ciertas toxinas bacterianas, proteínas virales, componentes lífticos del complemento, productos de los linfocitos citolíticos (perforinas), y diversos agentes físicos y químicos.

■ **Lesión mitocondrial irreversible.** Las células de los mamíferos dependen necesariamente del metabolismo oxidativo para su supervivencia, con independencia de su capacidad glucolítica. Por tanto, la lesión irreparable de las mitocondrias destruye en última instancia a las células. De manera directa o indirecta, las mitocondrias son objetivos importantes de la práctica totalidad de los estímulos nocivos, entre ellos la hipoxia y las toxinas. Las mitocondrias se pueden lesionar por el incremento del  $Ca^{2+}$  citosólico, por el estrés oxidativo, por la fragmentación de los fosfolípidos a través de las vías de la fosfolipasa  $A_2$  y de la esfingomielina, y por los productos de fragmentación lipídicos que proceden de estos mecanismos, como *los ácidos grasos libres y las ceramidas*. Frecuentemente, la lesión se expresa mediante la formación de un canal de elevada conductancia, denominado *transición de permeabilidad mitocondrial*, en la membrana mitocondrial interna<sup>4</sup> (Fig. 1-4). Aunque reversible en sus fases iniciales, este poro no selectivo se convierte en permanente cuando persiste el estímulo inicial, impidiendo el mantenimiento de la fuerza motriz protónica mitocondrial, o potencial. Debido a que el mantenimiento del potencial tiene un carácter crucial para la fosforilación oxidativa mitocondrial, *la conclusión es que la transición de permeabilidad mitocondrial irreversible representa un golpe mortal para la célula*. La lesión mitocondrial también se puede acompañar de la sali-

da de citocromo *c* hacia el citosol. Debido a que el citocromo *c* es un componente soluble —pero integral— de la cadena de transporte electrónico, y a que puede iniciar los mecanismos de muerte por apoptosis en el citosol (véase más adelante), este acontecimiento patológico es probablemente un determinante clave de la muerte celular.

Tras revisar brevemente estos mecanismos generales, nos concentraremos ahora en las tres formas frecuentes de lesión celular: 1) lesión isquémica e hipóxica; 2) lesión inducida por radicales libres, incluyendo las especies de oxígeno activado, y 3) algunos tipos de lesión tóxica.

## Lesión isquémica e hipóxica

Ésta es la forma más frecuente de lesión celular en medicina clínica y ha sido estudiada de manera intensiva en el ser humano, en animales de experimentación y en sistemas de cultivo<sup>1, 5-7</sup>. En relación con los mecanismos subyacentes a los cambios morfológicos, se han propuesto diversas explicaciones razonables. Al contrario de lo que ocurre con la hipoxia, durante la cual puede continuar la producción de energía glucolítica, la isquemia compromete el aporte de sustratos para la glucólisis. Por tanto, en los tejidos isquémicos se interrumpe la producción de energía de origen anaeróbico una vez que se agotan los sustratos glucolíticos o queda inhibida la función glucolítica por la acumulación de metabolitos que tendrían que haber sido eliminados por el flujo sanguíneo. Por esta razón, *la isquemia tiende a lesionar los tejidos con mayor rapidez que la hipoxia*.

**Tipos de lesión isquémica.** La lesión isquémica es la expresión clínica más frecuente de lesión celular inducida por la

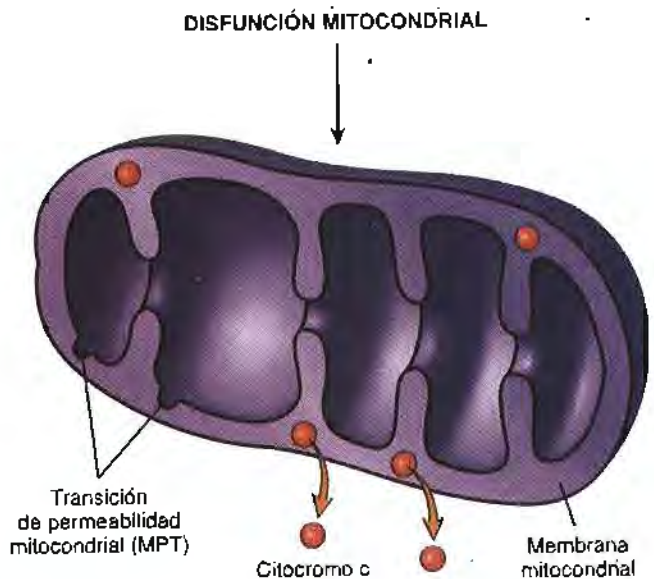


Figura 1-4

La disfunción mitocondrial, inducida por diversos estímulos, da lugar a transición de permeabilidad mitocondrial (MPT) y salida del citocromo *c* hacia el citosol. La MPT se localiza en la membrana mitocondrial interna.

privación de oxígeno. Los modelos más útiles para el estudio de la lesión isquémica son el de la oclusión completa de una de las arterias terminales de algún órgano (p. ej., una arteria coronaria) y el estudio del tejido (p. ej., el músculo cardíaco) en las áreas irrigadas por la arteria. Durante la isquemia, se producen cambios patológicos complejos en diversos sistemas celulares. Con el transcurso del tiempo, estas alteraciones empeoran comprometiendo en última instancia componentes estructurales y bioquímicos vitales, y causando la muerte celular. No obstante, hasta cierto nivel y durante un período que tiene una duración variable en cada tipo celular, la lesión todavía se puede reparar y las células afectadas pueden recuperarse si vuelven a recibir el oxígeno y los sustratos metabólicos mediante el restablecimiento del flujo sanguíneo. Los cambios anatomopatológicos característicos de las células que todavía se pueden recuperar cuando se les da la oportunidad de hacerlo se denominan *lesión isquémica reversible*. En los casos en los que persiste la lesión isquémica, la estructura celular continúa deteriorándose debido a la imparable progresión de los mecanismos de lesión. Con el tiempo, los dispositivos energéticos de la célula (la planta oxidativa mitocondrial y la vía glucolítica) quedan lesionados de manera irreparable. En este sentido, todos los procesos isquémicos alcanzan un punto en el que la célula presenta agotamiento de ATP y es incapaz de producir compuestos de alto nivel energético incluso cuando se le da la oportunidad de hacerlo, de manera que se puede considerar que alcanza un *punto de no retorno*, en el que la reperfusión no es capaz de rescatar la célula lesionada. Incluso aunque los elementos energéticos de la célula permanecieran

intactos, la lesión irreparable del genoma o de las membranas celulares daría lugar a una evolución letal con independencia de la reperfusión. Es lo que se denomina *lesión isquémica irreversible*.

Bajo ciertas circunstancias, cuando se restablece el flujo sanguíneo en células que previamente habían sufrido isquemia pero no habían muerto, la lesión sufre una exacerbación paradójica y evoluciona con un ritmo más acelerado. En consecuencia, los tejidos sufren una pérdida de células además de la que ya presentaban por la lesión irreversible al final de la fase de isquemia. Éste es un proceso clínicamente importante que contribuye a la pérdida tisular neta durante el infarto miocárdico y cerebral, tal y como se describe en los Capítulos 13 y 30. Este proceso, denominado *lesión por isquemia/reperfusión*, es especialmente importante debido a que el tratamiento médico adecuado permite disminuir la fracción de células que, de otra manera, estarían destinadas a morir en la «zona de riesgo».

## LESIÓN CELULAR DURANTE LA ISQUEMIA/HIPOXIA

### Lesión celular reversible

El primer punto de ataque de la hipoxia es la respiración aerobia de la célula, es decir, la fosforilación oxidativa por las mitocondrias<sup>5,6</sup>. A medida que disminuye la tensión de oxígeno en el interior de la célula, se produce una pérdida de la fosforilación oxidativa y una disminución en la producción de ATP. El agotamiento resultante del ATP produce una amplia gama de efectos sobre muchos sistemas intracelulares (Fig. 1-5).

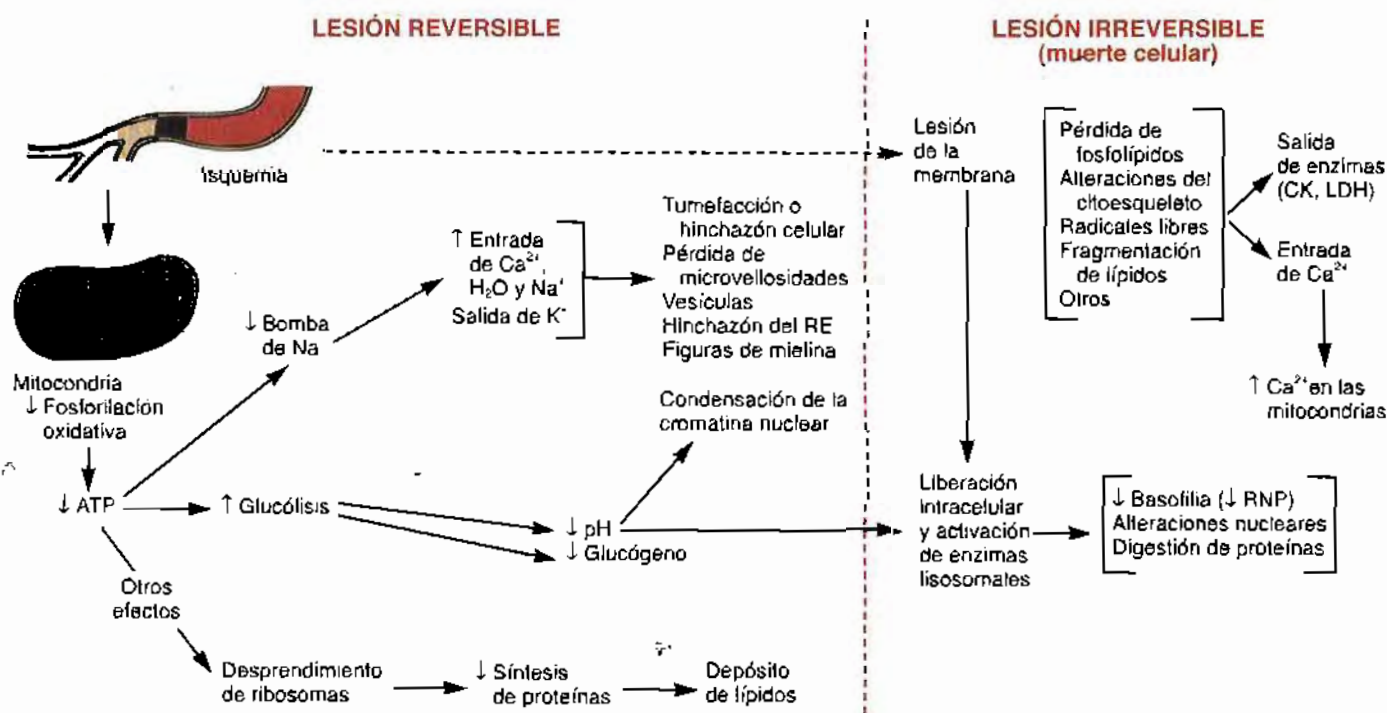


Figura 1-5

Secuencia postulada de acontecimientos en la lesión isquémica. Se puede observar que, aunque la disminución de la fosforilación oxidativa y de los niveles de ATP tienen un papel central, la isquemia puede causar lesión directa de la membrana. RE, retículo endoplásmico; CK, creatinina cinasa; LDH, lactato deshidrogenasa; RNP, ribonucleoproteína.



- Se reduce la actividad de la bomba de sodio dependiente de energía y localizada en la membrana plasmática ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPasa sensible a la ouabaína). El fallo de este sistema de transporte activo, debido a la disminución en la concentración de ATP y al incremento en la actividad de la ATPasa, da lugar a una acumulación de sodio en el interior de la célula con salida de potasio hacia el exterior de la misma. El incremento neto del soluto se acompaña de un aumento isosmótico de agua, *tumefacción celular* y dilatación del retículo endoplásmico. Un segundo mecanismo para explicar la tumefacción celular en la isquemia es el *incremento de la carga osmótica intracelular* secundario a la acumulación de catabolitos, como fosfatos inorgánicos, lactato y nucleósidos de purina.
- Se altera el *metabolismo energético celular*. Cuando los niveles de oxígeno son bajos, se interrumpe la fosforilación oxidativa y las células sólo disponen de la glucólisis para la producción de energía. Este cambio hacia el metabolismo anaerobio está controlado por metabolitos de la vía energética que actúan sobre enzimas glucolíticas. La disminución del ATP celular y el incremento acompañante del monofosfato de adenosina estimulan la actividad de las enzimas fosfofructocinasa y fosforilasa. Todo ello da lugar a un incremento en la tasa de *glucólisis anaerobia* con objeto de mantener la producción de energía por parte de la célula mediante la generación de ATP a través del metabolismo de la glucosa procedente del glucógeno. En consecuencia, *se agotan rápidamente las reservas de glucógeno*. La glucólisis produce la acumulación de ácido láctico y de fosfatos inorgánicos procedentes de la hidrólisis de los ésteres de fosfato. *Esto, disminuye el pH intracelular*.
- El siguiente fenómeno que se produce es la alteración estructural del aparato de síntesis proteica, que se manifiesta por el *desprendimiento de los ribosomas del retículo endoplásmico granular* y la *disociación de los polisomas en monosomas*, con la consiguiente *reducción de la síntesis de proteínas*.
- En la lesión celular reversible se pueden producir consecuencias funcionales. El músculo cardíaco deja de contraerse al cabo de 60 segundos de oclusión coronaria. Sin embargo, debe señalarse que la ausencia de contractilidad no significa muerte celular.

Si continúa la hipoxia, el empeoramiento en el agotamiento de ATP produce un deterioro morfológico todavía mayor. El citoesqueleto se dispersa, con lo que se pierden estructuras como las microvellosidades y se forman «vesículas» en la superficie celular (Figs. 1-6 y 1-7). Se pueden observar, en el citoplasma o fuera de la célula, «figuras de mielina» que proceden de las membranas plasmáticas y de las organelas. Parece que se deben a la disociación de las lipoproteínas con desenmascaramiento de los grupos fosfátido, facilitando la captación e intercalado del agua entre las estructuras laminares de las membranas. En este momento, las mitocondrias suelen estar hinchadas, debido a que pierden el control de su propio volumen; el retículo endoplásmico sigue dilatado, y toda la célula está muy hinchada, con concentraciones aumentadas de agua, sodio y cloro, y con disminución en la concentración de potasio. Si se restablece el aporte de oxígeno, todos estos trastornos son reversibles.

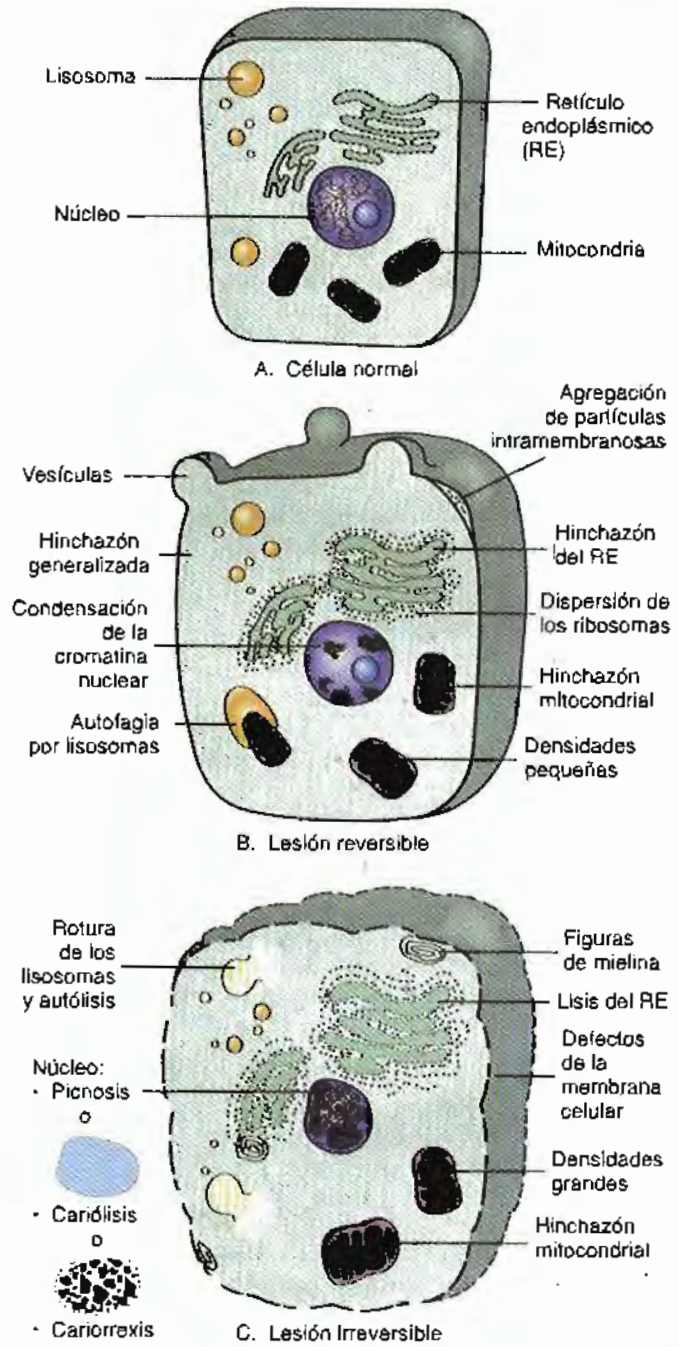


Figura 1-6 Representación esquemática de una célula normal (A) y de los cambios ultraestructurales en la lesión celular reversible (B) e irreversible (C). (Véase el texto.)

### Lesión celular irreversible

Si la isquemia persiste, se produce una lesión irreversible. Este proceso presenta una serie de características morfológicas clave, pero la explicación bioquímica de la transición crítica entre la lesión reversible y la muerte celular no ha podido ser aclarada hasta el momento.

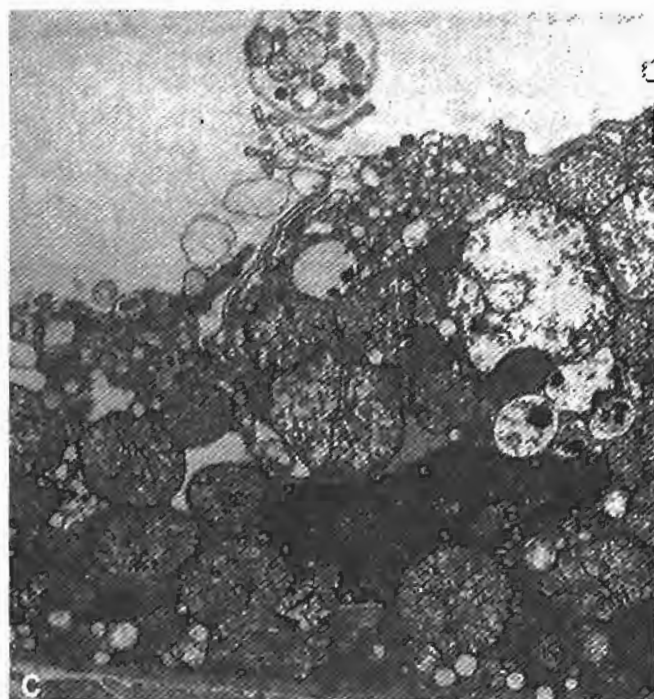
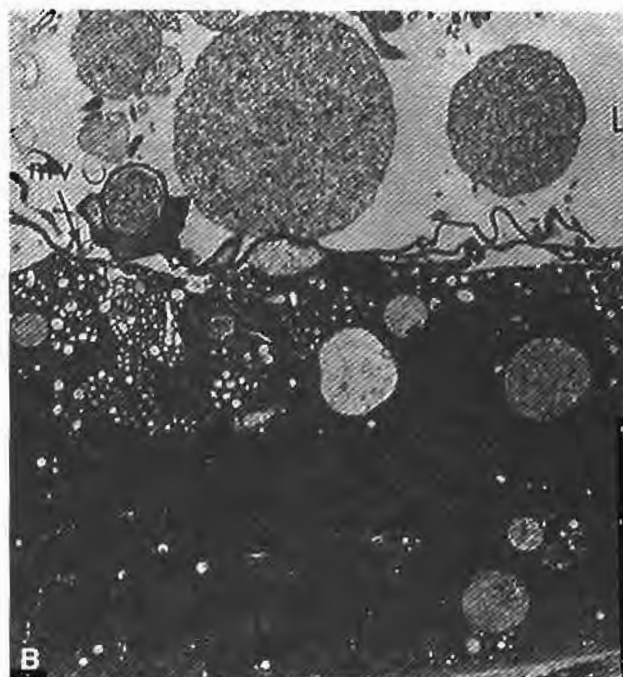
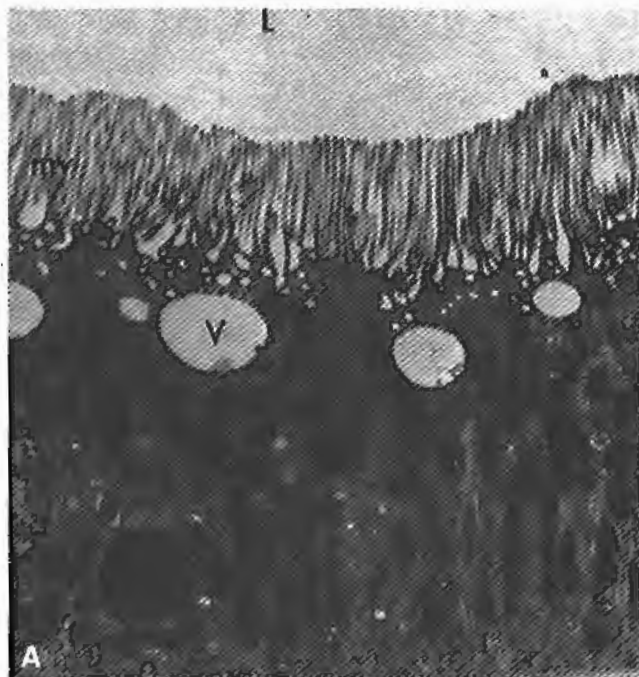


Figura 1-7

A. Micrografía electrónica de una célula epitelial normal del túbulo renal proximal. Obsérvense las abundantes microvellosidades (mv) que tapizan la luz (L). N = núcleo; V = vacuolas apicales (estructuras normales en este tipo celular). B. Célula epitelial del túbulo proximal que muestra cambios isquémicos reversibles. Las microvellosidades (mv) se pierden y han sido incorporadas al citoplasma apical; se han formado vesículas y protruyen en la luz (L). Las mitocondrias están ligeramente dilatadas. (Cómparese con A.) C. Célula tubular proximal que muestra una lesión isquémica irreversible. Obsérvense la intensa hinchazón de las mitocondrias que contienen densidades amorfas, la rotura de las membranas celulares y los núcleos picnóticos densos. (Cortesía del Dr. M.A. Venkatachalam, University of Texas, San Antonio, TX.)

La lesión irreversible se asocia morfológicamente a una intensa tumefacción de las mitocondrias (véanse Figs. 1-5 y 1-6C), lesión extensa de las membranas plasmáticas e hinchazón de los lisosomas. En la matriz mitocondrial aparecen densidades grandes, floculentas y amorfas (Fig. 1-7C). En el miocardio, son indicativas de lesión irreversible y se pueden ver hasta 30 a 40 minutos después de la isquemia. A continuación, tiene lugar una afluencia masiva de calcio al interior de la célula, especialmente si la zona isquémica presenta reperusión. Hay una pérdida continuada de proteínas, enzimas, coenzimas y ácidos ribonucleicos a través de las membranas

hiperpermeables. Las células también pueden dejar escapar metabolitos, que son vitales para la reconstitución del ATP, y, por tanto, a la larga se produce el agotamiento de los fosfatos de alta energía intracelulares netos.

En esta etapa, se produce la *lesión de las membranas lisosomales, seguida por la salida de sus enzimas al citoplasma y la activación de sus hidrolasas ácidas*. Los lisosomas contienen ARNasas, ADNasas, proteasas, fosfatasas, glucosidasas y catepsinas. La activación de estas enzimas conduce a una digestión enzimática de los componentes celulares, que se pone de manifiesto por la pérdida de ribonucleoproteína, desoxiribo-

nucleoproteína y glucógeno, y por los diversos *cambios nucleares* que se describen más adelante. Aunque estos cambios se han adscrito tradicionalmente a una caída del pH, en estudios más recientes se sugiere que la caída inicial del pH va seguida de una desviación a un pH neutro o incluso alcalino, a medida que la lesión se hace irreversible. En efecto, la acidosis protege frente a la lesión letal en muchos modelos de isquemia y reperfusión, probablemente como resultado del efecto inhibitor del pH bajo sobre reacciones enzimáticas como la actividad de la fosfolipasa y procesos como la transición de permeabilidad mitocondrial<sup>8</sup>. El aumento de densidad inicial de la cromatina nuclear, que también se observa durante la isquemia, podría ser también debido a la disminución del pH celular.

Tras la muerte celular, los componentes celulares son progresivamente degradados, y existe un escape generalizado de enzimas celulares hacia el espacio extracelular y, a la inversa, una entrada de macromoléculas extracelulares desde el espacio intersticial a las células agonizantes. Finalmente, la célula muerta puede ser reemplazada por grandes masas compuestas por fosfolípidos en forma de figuras de mielina. Éstas son entonces fagocitadas por otras células o degradadas a ácidos grasos. Se puede producir la *calcificación* de dichos residuos de ácidos grasos con formación de jabones de calcio.

En este punto de la historia, debemos tener en cuenta que la salida hacia el plasma de las enzimas intracelulares a través de la membrana plasmática anormalmente permeable proporciona parámetros clínicos importantes de muerte celular. El músculo cardíaco, por ejemplo, contiene transaminasas, deshidrogenasa láctica (LDH), creatina cinasa (CK) y proteínas específicas del músculo cardíaco (troponinas). La elevación de los niveles séricos de estas moléculas (p. ej., creatina cinasa MB, troponina) es un criterio clínico valioso de infarto de miocardio, una zona de muerte celular en el músculo cardíaco (Capítulo 13).

**Mecanismos de la lesión irreversible.** La secuencia de acontecimientos para la hipoxia fue descrita como un continuo desde su inicio hasta la digestión final de la célula lesionada de forma letal por las enzimas lisosomales. Pero, ¿en qué etapa fallece realmente la célula? ¿Cuál es el acontecimiento bioquímico crítico (el «golpe letal») responsable del «punto de no retorno»? Dos fenómenos caracterizan de forma constante la irreversibilidad. El primero es la *incapacidad para revertir la disfunción mitocondrial que conduce a la depleción de ATP*, y el segundo es la *aparición de trastornos profundos en la función de la membrana*. El agotamiento de ATP contribuye claramente a las consecuencias funcionales y estructurales de la isquemia, como ya hemos comentado (véase Fig. 1-3), y también puede dar lugar a lesión de membrana (véase más adelante)<sup>13</sup>.

*Gran número de pruebas indican que la lesión de la membrana celular es un factor central en la patogenia de la lesión celular irreversible.* La pérdida de la función de la membrana mitocondrial, el aumento de la permeabilidad a moléculas extracelulares y los defectos ultraestructurales demostrables en la membrana plasmática se producen en las etapas más tempranas de la lesión irreversible.

Diversos mecanismos bioquímicos pueden contribuir a esta lesión de la membrana (Fig. 1-8).

1. **Disfunción mitocondrial.** El incremento del calcio citosólico junto con el agotamiento del ATP da lugar a un aumento en la captación de  $\text{Ca}^{2+}$  por las mitocondrias, activando las

fosfolipasas mitocondriales y conduciendo a la acumulación de ácidos grasos libres. Actuando en concierto, estos mecanismos producen alteraciones en la permeabilidad de la membrana mitocondrial interna, como la transición de permeabilidad mitocondrial<sup>4,9</sup>, y también en la membrana mitocondrial externa, como ya hemos visto.

2. **Pérdida de los fosfolípidos de membrana.** En los tejidos isquémicos, la lesión isquémica irreversible se asocia a una disminución en el contenido de fosfolípidos de membrana. Esta degradación se debe probablemente a la activación de fosfolipasas endógenas por el incremento de calcio citosólico inducido por la isquemia<sup>10,11</sup>. La pérdida de fosfolípidos también puede ser secundaria a la disminución de la reactivación dependiente del ATP o a la disminución en la síntesis *de novo* de los fosfolípidos (Fig. 1-8).

3. **Alteraciones del citoesqueleto.** Los filamentos del citoesqueleto sirven como anclajes que unen las membranas plasmáticas al interior de la célula. La activación de proteasas por el aumento del calcio citosólico puede lesionar diversos elementos del citoesqueleto<sup>12</sup>. En presencia de tumefacción celular, esta lesión da lugar, especialmente en las células miocárdicas, al desprendimiento de la membrana celular del citoesqueleto, lo que hace que las células puedan sufrir distensión y rotura.

4. **Especies reactivas del oxígeno.** Los radicales libres del oxígeno parcialmente reducidos son moléculas muy tóxicas que lesionan las membranas celulares y otros constituyentes de las células<sup>11</sup>. Estos radicales libres están presentes en escasa cantidad en el miocardio durante la isquemia, pero se produce un incremento en su producción tras el *restablecimiento del flujo sanguíneo* (véase Lesión por isquemia/reperfusión).

5. **Productos de fragmentación de los lípidos.** Entre ellos se incluyen los ácidos grasos libres no esterificados, la acil carnitina y los lisofosfolípidos, que son productos catabólicos que se acumulan en las células isquémicas debido a la degradación de los fosfolípidos. Poseen un efecto detergente sobre las membranas. Además, se insertan en la bicapa lipídica de la membrana o se intercambian con los fosfolípidos de la membrana, causando, potencialmente, alteraciones en la permeabilidad y cambios electrofisiológicos<sup>7</sup>.

6. **Pérdida de aminoácidos intracelulares.** La adición de ciertos aminoácidos, principalmente glicina, protege a las células hipóxicas de la lesión irreversible de la membrana *in vitro*, lo que sugiere que la pérdida de estos aminoácidos, que se produce en la hipoxia, predispone a la lesión estructural de la membrana<sup>14</sup>. La glicina también hace que las células con agotamiento de ATP puedan resistir los efectos letales de la elevación en el nivel de calcio, permaneciendo de esta manera viables<sup>14b</sup>.

Cualquiera que sea el mecanismo de lesión de la membrana, la pérdida resultante de la integridad de la misma hace que sea todavía mayor la entrada de calcio desde el espacio extracelular. Además, cuando el tejido isquémico presenta un cierto nivel de reperfusión, como puede ocurrir *in vivo*, se produce una entrada masiva de calcio. El calcio es captado ávidamente por las mitocondrias después de la reoxigenación y las intoxica de manera permanente, inhibe las enzimas celulares, desnaturaliza las proteínas y causa las alteraciones citológicas características de la necrosis por coagulación<sup>3,11</sup>.

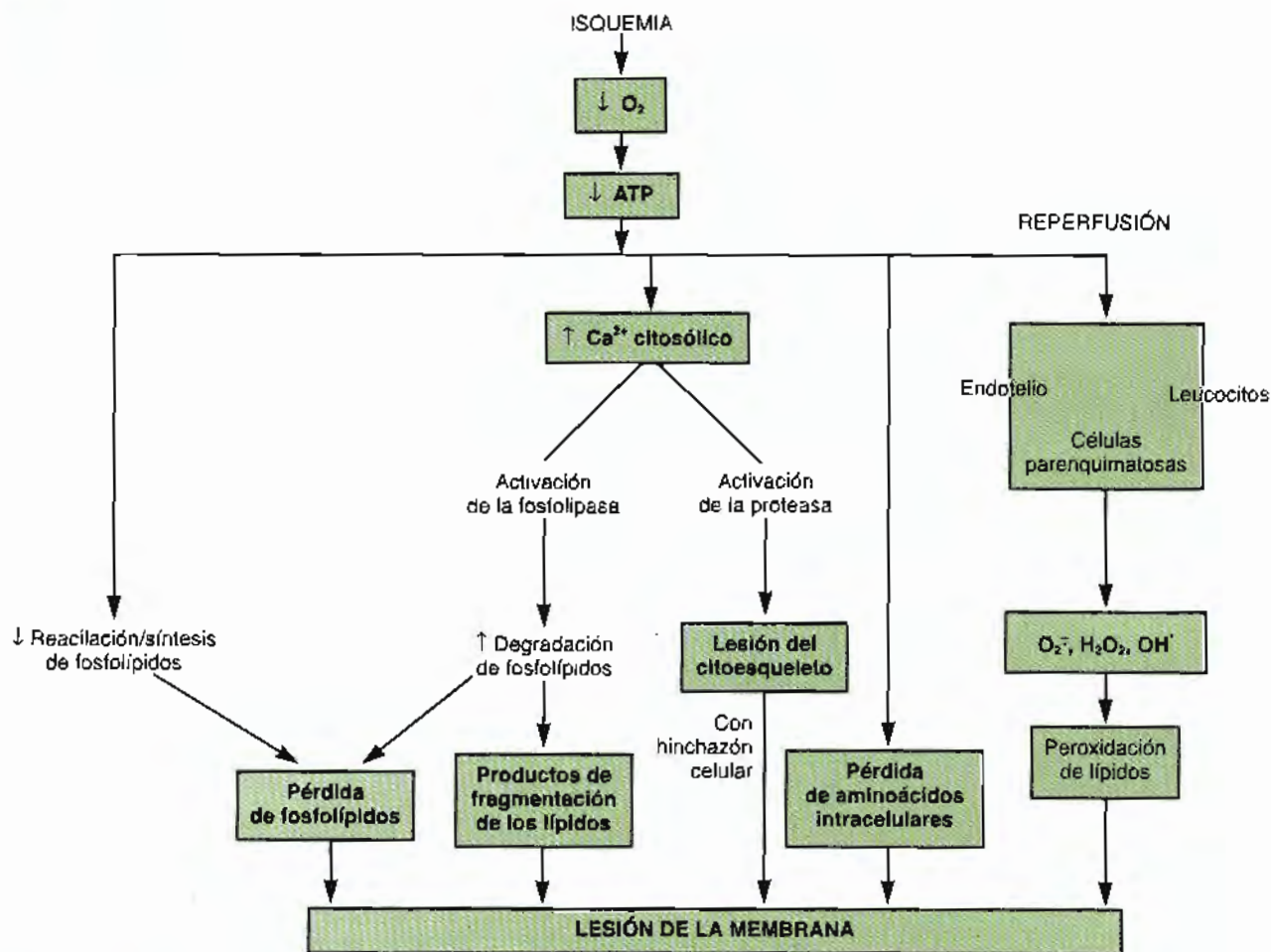


Figura 1-8

Mecanismos de lesión de la membrana en la isquemia y la reperfusión.

En resumen, la hipoxia altera la fosforilación oxidativa y, por tanto, la síntesis de aportes vitales de ATP. La lesión de la membrana es crucial para el desarrollo de una lesión celular letal, y el calcio es un mediador importante de las alteraciones bioquímicas y morfológicas que conducen a la muerte celular.

## LESIÓN POR ISQUEMIA/REPERFUSIÓN

El restablecimiento del flujo sanguíneo en los tejidos isquémicos puede dar lugar a la recuperación de células que presentaban lesión reversible, o bien puede no influir en la evolución del proceso en los casos en los que la lesión celular era irreversible. No obstante, según la intensidad y duración del proceso isquémico, un número variable de células puede presentar muerte celular después de que se restablece el flujo sanguíneo, debido a necrosis y a apoptosis<sup>15-17</sup>. Con frecuencia, los tejidos afectados presentan infiltrados por neutrófilos<sup>18,19</sup>. Como ya hemos señalado, esta lesión por isquemia/reperfusión es un proceso clínicamente importante en cuadros como el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular, y puede ser sujeto de intervenciones terapéuticas.

¿Cómo se produce la lesión por reperfusión? Una posibilidad es que algunas células isquémicas permanezcan estructuralmente intactas, es decir, que todavía no están necróticas pero sí bioquímicamente comprometidas, y que pierdan su integridad durante la reperfusión. Otra posibilidad es que se inicien nuevos procesos lesivos durante la reperfusión, causando la muerte de células que, de otra manera, se habrían recuperado. Se han propuesto varios mecanismos.

- La nueva lesión se puede iniciar durante la reoxigenación debido al aumento en la generación de *radicales libres del oxígeno* por parte de las células parenquimatosas, las células endoteliales y los leucocitos infiltrantes<sup>18,19</sup>. Se pueden producir aniones superóxido en el tejido reperfundido, como resultado de una reducción incompleta del oxígeno por las mitocondrias lesionadas o bien debido a la acción de oxidasas procedentes de los leucocitos, células endoteliales o células parenquimatosas<sup>2,20</sup>. Los mecanismos de defensa antioxidantes celulares también pueden estar comprometidos por la isquemia, favoreciendo la acumulación de radicales.
- Las especies reactivas del oxígeno pueden incrementar todavía más la *transición de permeabilidad mitocondrial*, a

la que nos hemos referido antes, que impide la generación de energía por parte de la mitocondria y la recuperación del ATP celular, causando muerte celular<sup>9,21</sup>.

- La lesión isquémica se acompaña de la producción de *citocinas* y del aumento en la expresión de moléculas de adhesión por parte de las células parenquimatosas y endoteliales hipóxicas. Estos agentes dan lugar al reclutamiento de leucocitos polimorfonucleares circulantes hacia el tejido reperfundido; la inflamación subsiguiente produce una lesión adicional (Capítulo 3). La importancia del reclutamiento de los neutrófilos en la lesión de perfusión ha sido demostrada mediante estudios de experimentación en los que se han realizado intervenciones antiinflamatorias, como la administración de anticuerpos frente a citocinas o moléculas de adhesión, con objeto de reducir la intensidad de la lesión<sup>22</sup>.

### Lesión celular inducida por radicales libres

Un importante mecanismo de lesión de la membrana, ya aludido al tratar la lesión por perfusión, es la lesión inducida por radicales libres, en particular por especies de oxígeno activado. Contribuye a procesos tan variados como la lesión química y por radiación, la toxicidad por oxígeno y otros gases, el envejecimiento celular, la muerte microbiana por células fagocíticas, la lesión inflamatoria, la destrucción tumoral por macrófagos y otros<sup>23,24</sup> (véase Fig. 1-2).

Los radicales libres son especies químicas que tienen un único electrón no emparejado en una órbita externa. En ese estado, el radical es extremadamente reactivo e inestable y entra en reacción con sustancias químicas inorgánicas u orgánicas (proteínas, lípidos, carbohidratos), en especial con moléculas clave de las membranas y con ácidos nucleicos. Además, los radicales libres inician reacciones autocatalíticas, por lo que las moléculas con las que reaccionan se convierten ellas mismas en radicales libres para propagar la cadena de lesión.

Los radicales libres se pueden *iniciar* en la célula mediante

- **Absorción de energía radiante** (p. ej., luz ultravioleta, rayos X). Por ejemplo, la radiación ionizante puede hidrolizar el agua en radicales libres hidroxilo (OH<sup>•</sup>) e hidrógeno (H<sup>•</sup>)<sup>25</sup>.
- **Metabolismo enzimático de productos químicos o fármacos exógenos** (p. ej., el tetracloruro de carbono [CCl<sub>4</sub>] puede generar [CCl<sub>3</sub>]<sup>•</sup>, que se describe más adelante en este capítulo).
- **Las reacciones reducción-oxidación que se producen durante los procesos metabólicos normales.** Por ejemplo, durante la respiración normal, el oxígeno molecular es reducido secuencialmente mediante la adición de cuatro electrones para generar agua. En este proceso, se producen pequeñas cantidades de productos intermedios tóxicos; entre ellos se incluyen el radical anión superóxido (O<sub>2</sub><sup>•-</sup>), el peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) y los iones hidroxilo (OH<sup>•</sup>) (Fig. 1-9). Los estallidos rápidos de producción de superóxido se producen en los leucocitos polimorfonucleares activados durante la inflamación. Este proceso ocurre a través de una reacción controlada de manera muy precisa en un

complejo multiproteico de la membrana plasmática que utiliza NADPH oxidasa para la reacción redox (Capítulo 3). Además, algunas oxidasas intracelulares (como la xantina oxidasa) generan radicales superóxido como consecuencia de su actividad.

- **Los metales de transición** como el hierro y el cobre donan o aceptan electrones libres durante las reacciones intracelulares y catalizan la formación de radicales libres, como ocurre en la reacción de Fenton (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + Fe<sup>2+</sup> → Fe<sup>3+</sup> + OH<sup>•</sup> + OH<sup>-</sup>) (Fig. 1-9). Debido a que la mayor parte del hierro libre intracelular está en forma férrica (Fe<sup>3+</sup>), debe ser reducido en primer lugar a la forma ferrosa (Fe<sup>2+</sup>) para participar en la reacción de Fenton. Esta reducción se puede potenciar por el superóxido y, *por tanto, para una lesión celular oxidativa máxima son necesarios el hierro y el superóxido*.
- **El óxido nítrico (NO)**, un mediador químico importante generado por células endoteliales, macrófagos, neuronas y otros tipos celulares (Capítulo 3), puede actuar como un radical libre y también puede ser convertido en la forma intensamente reactiva de anión peroxinitrito (ONOO<sup>-</sup>), así como en NO<sub>2</sub><sup>•</sup> y en NO<sub>3</sub><sup>-</sup>.

Los efectos de estas especies reactivas son muy variados, pero existen tres reacciones que son especialmente relevantes para la lesión celular.

1. **Peroxidación de los lípidos de las membranas.** Los radicales libres en presencia de oxígeno pueden dar lugar a peroxidación de los lípidos dentro de las membranas plasmática y de las organelas. La lesión oxidativa *se inicia* cuando los radicales libres derivados del oxígeno, especialmente el OH<sup>•</sup>, atacan los dobles enlaces de los ácidos grasos insaturados de los lípidos de membrana<sup>26</sup>. Las interacciones lípido-radical dan lugar a peróxidos, que son inestables y reactivos, y se inicia una reacción en cadena autocatalítica (denominada *propagación*) que puede dar lugar a una intensa lesión de las membranas, las organelas y la célula. Otras opciones más favorables de *finalización* tienen lugar cuando el radical libre es capturado por algún neutralizador, como la vitamina E, incluido en la membrana celular.
2. **Modificación oxidativa de las proteínas.** Los radicales libres facilitan la oxidación de las cadenas laterales de los residuos de aminoácidos, la formación de enlaces cruzados proteína-proteína (p. ej., los mediados por el grupo sulfhidrilo) y la oxidación del esqueleto proteico que resulta en la fragmentación de la proteína<sup>27</sup>. La modificación oxidativa incrementa la degradación de enzimas críticas por parte del complejo proteasoma multicatalítico<sup>28</sup>, haciendo estragos en toda la célula.
3. **Lesiones en el ADN.** Las reacciones con la timina en los ADN nuclear y mitocondrial producen fragmentaciones monocatenarias en el ADN. Esta lesión del ADN ha sido implicada en el envejecimiento celular (Capítulo 2) y en la transformación maligna de las células (Capítulo 8).

Las células han desarrollado múltiples mecanismos para eliminar los radicales libres y, de esta manera, minimizar la lesión. Los radicales libres son inestables de manera inherente y habitualmente desaparecen de forma espontánea. Por ejemplo, el superóxido es inestable y desaparece espontáneamente en

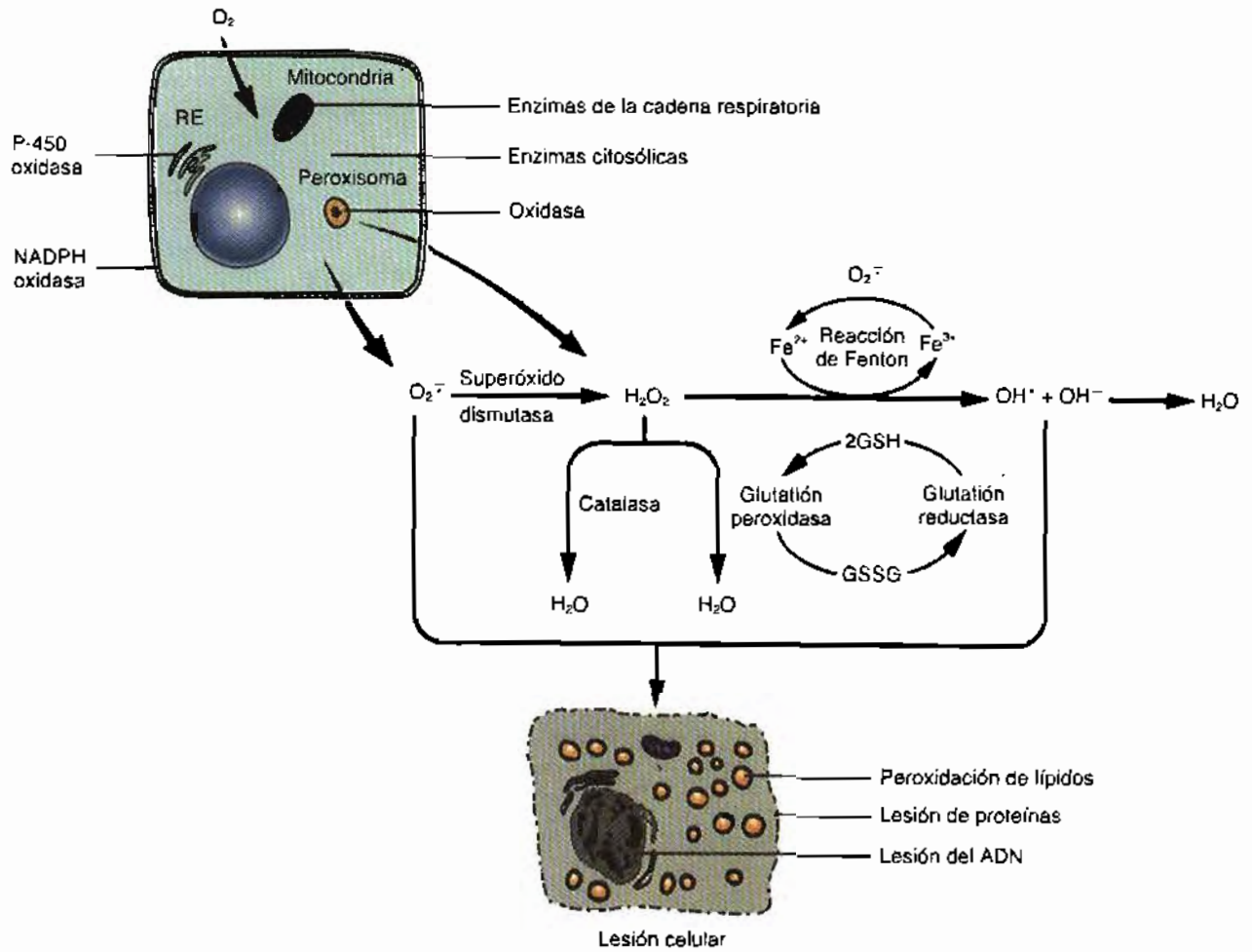


Figura 1-9

Formación de especies de oxígeno reactivo y mecanismos antioxidantes en los sistemas biológicos. El O<sub>2</sub> es convertido a superóxido (O<sub>2</sub><sup>•-</sup>) por enzimas oxidativas del retículo endoplásmico (RE), mitocondrias, membrana plasmática, peroxisomas y citosol. El O<sub>2</sub><sup>•-</sup> es convertido en H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> por dismutación y, desde ahí, a OH• o OH<sup>-</sup> por la reacción de Fenton catalizada por Cu<sup>2+</sup>/Fe<sup>2+</sup>. El H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> deriva también directamente de las oxidases de los peroxisomas. Otro radical potencialmente dañino, no mostrado, es el oxígeno simple. La lesión de los radicales libres resultantes sobre los lípidos (peroxidación), las proteínas y el ADN causa diversas formas de lesión celular. Obsérvese que el superóxido cataliza la reducción del Fe<sup>3+</sup> a Fe<sup>2+</sup>, estimulando, por tanto, la generación de OH• por la reacción de Fenton. Las principales enzimas antioxidantes son: superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa. GSH, glutatión reducido; GSSG, glutatión oxidado; NADPH, forma reducida de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato.

oxígeno y peróxido de hidrógeno en presencia de agua. No obstante, existen diversos sistemas enzimáticos y no enzimáticos que contribuyen a la inactivación de las reacciones de radicales libres. Entre ellos se encuentran los siguientes:

- **Antioxidantes**, que bloquean el inicio de la formación de radicales libres o inactivan (p. ej., recogen) los radicales libres y finalizan la lesión producida por los mismos. Como ejemplos se pueden citar las vitaminas liposolubles E y A, así como el ácido ascórbico y el glutatión en el citosol.
- Como ya hemos visto, el hierro y el cobre pueden catalizar la formación de especies reactivas de oxígeno. Los niveles de estas formas reactivas están minimizados por la unión de los iones a las proteínas de almacenamiento y transporte (p. ej., *transferrina*, *feritina*, *lactoferrina* y *ceruloplasmina*), lo que disminuye de esta manera la formación de OH•.

■ Diversas *enzimas* actúan como sistemas de «recogida» de radicales libres y fragmentan el peróxido de hidrógeno y el anión superóxido. Estas enzimas se localizan en la proximidad de las zonas de generación de estos oxidantes, y son las siguientes:

- **Catalasa**, presente en los peroxisomas, que descompone el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ( $2 \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{O}_2 + 2 \text{H}_2\text{O}$ ).
- **Superóxido dismutasas**, que existen en muchos tipos celulares y convierten el superóxido en H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ( $2 \text{O}_2^{\cdot-} + 2 \text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2$ ). En este grupo se incluyen la manganeso-superóxido dismutasa, que se localiza en las mitocondrias, y la cobre-cinc-superóxido dismutasa, que se localiza en el citosol.
- **Glutatión peroxidasa**, que también protege frente a la lesión al catalizar la fragmentación de radicales libres ( $\text{H}_2\text{O}_2 + 2 \text{GSH} \rightarrow \text{GSSH}$  [glutatión homodímero] +  $2 \text{H}_2\text{O}$ , o bien  $2 \text{OH}^{\cdot} + 2 \text{GSH} \rightarrow \text{GSSH} + 2 \text{H}_2\text{O}$ ). El

cociente intracelular entre el glutatión oxidado (GSSG) y el glutatión reducido (GSH) es un reflejo del estado oxidativo de la célula y representa un aspecto importante de la capacidad de la célula para detoxificar las especies reactivas del oxígeno.

En muchos procesos patológicos, los efectos finales inducidos por los radicales libres dependen del balance neto entre la formación y la finalización de los radicales libres. Como ya hemos señalado previamente, se supone en la actualidad que los radicales libres están implicados en muchos procesos patológicos y fisiológicos que serán revisados a lo largo de todo este libro. A continuación, comentaremos ciertas formas de lesión química debido a que la toxicidad de diversos productos químicos y fármacos pueden ser atribuida a la conversión de éstos en radicales libres o a la formación de metabolitos derivados del oxígeno.

## LESIÓN QUÍMICA

Los mecanismos por los que las sustancias químicas, ciertos fármacos y las toxinas producen lesión se describen con mayor detalle en el Capítulo 10, en la exposición de las enfermedades ambientales. En este capítulo, describiremos dos formas de lesión inducida por sustancias químicas como ejemplos de la secuencia de acontecimientos que conducen a la muerte celular.

Las sustancias químicas inducen lesión celular por uno de estos dos mecanismos generales<sup>29</sup>.

■ Algunas sustancias químicas pueden actuar *directamente* combinándose con algunos componentes moleculares críticos u organelas celulares. Por ejemplo, en la *intoxicación por cloruro mercúrico*, el mercurio se une a los grupos sulfhidrilo de la membrana celular y otras proteínas, causando un aumento de la permeabilidad de la membrana y la inhibición del transporte dependiente de la ATPasa. En tales circunstancias, la lesión mayor suele producirse en las células que utilizan, absorben, excretan o concentran las sustancias químicas (en el caso de cloruro mercúrico, las células del aparato gastrointestinal y del riñón). El *cianuro* intoxica directamente la citocromo oxidasa mitocondrial y bloquea la fosforilación oxidativa. Muchos agentes quimioterapéuticos antineoplásicos y antibióticos también inducen lesión celular mediante efectos citotóxicos directos.

■ La mayor parte de las demás sustancias químicas no son biológicamente activas, pero podrían convertirse en metabolitos tóxicos reactivos, que actuarían entonces sobre las células efectoras. Esta modificación se consigue habitualmente a través de las oxidasas de función mixta P-450 que existen en el retículo endoplásmico liso del hígado y de otros órganos<sup>30</sup>. Aunque estos metabolitos podrían provocar lesión de la membrana y lesión celular por *enlace covalente directo* con las proteínas y lípidos de la membrana, el mecanismo más importante (con mucha diferencia) de lesión de la membrana implica la formación de *radicales libres reactivos* y la consiguiente peroxidación de los lípidos.

El *tetracloruro de carbono* ( $\text{CCl}_4$ ) se emplea mucho en la industria de la limpieza en seco (tintorerías). El efecto tóxico

del  $\text{CCl}_4$  se debe a su conversión por la P-450 en el *radical libre tóxico altamente reactivo*  $\text{CCl}_3\cdot$  ( $\text{CCl}_4 + e \rightarrow \text{CCl}_3\cdot + \text{Cl}\cdot$ ). Los radicales libres producidos localmente causan la autooxidación de los ácidos grasos poliélicos presentes en el interior de los fosfolípidos de la membrana. Ahí se inicia la descomposición oxidativa de los lípidos y, tras reaccionar con oxígeno (peroxidación lipídica), se forman peróxidos orgánicos. Esta *reacción es autocatalítica* puesto que se forman nuevos radicales a partir de los propios radicales peróxido. Por tanto, la descomposición rápida de la estructura y función del retículo endoplásmico se debe a la descomposición del lípido. *Por esto, no es sorprendente que la lesión hepatocelular inducida por el  $\text{CCl}_4$  sea grave y al mismo tiempo extremadamente rápida en su inicio*. En menos de 30 minutos, se produce una disminución en la síntesis de proteínas hepáticas y, a las dos horas, hinchazón del retículo endoplásmico liso y disociación de los ribosomas del retículo endoplásmico rugoso<sup>31</sup> (Fig. 1-10). Se reduce la salida de lípidos desde los hepatocitos debido a su incapacidad para sintetizar la apoproteína que permite la formación de complejos con los triglicéridos y, por tanto, facilita la secreción de lipoproteína. El resultado es el hígado graso de la intoxicación por  $\text{CCl}_4$ . Después se produce la lesión mitocondrial, y ésta va seguida por una hinchazón progresiva de las células debido a un aumento de la permeabilidad de la membrana plasmática. Se piensa que la lesión de la membrana plasmática está causada por aldehídos grasos relativamente estables, que son producidos por la peroxidación lipídica en el retículo endoplásmico liso, pero que son capaces de actuar en

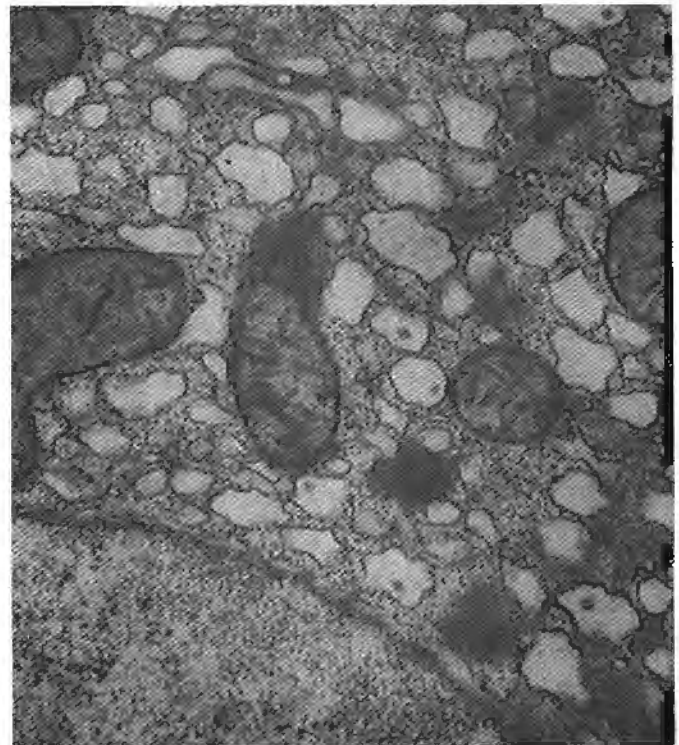


Figura 1-10

Células hepáticas de rata 4 horas después de la intoxicación con tetracloruro de carbono; con hinchazón del retículo endoplásmico y desprendimiento de ribosomas. En este estadio, las mitocondrias permanecen inalterables. (Cortesía del Dr. O. Isleri, University of Maryland, Baltimore, MD.)

lugares distantes. Ello va seguido por una entrada masiva de calcio y muerte celular (Fig. 1-11).

El *paracetamol* (*Tylenol*), un analgésico empleado con frecuencia, se detoxifica en el hígado mediante sulfatación y glucuronidación, y pequeñas cantidades son convertidas, mediante oxidación catalizada por el citocromo P-450, en un metabolito electrófilo, muy tóxico. Este metabolito se detoxifica mediante interacción con GSH. Cuando se ingieren grandes cantidades de fármaco, se produce un agotamiento de GSH y, entonces, se acumulan los metabolitos tóxicos en la

célula, se destruyen macromoléculas nucleófilas y se unen de forma covalente a las proteínas y ácidos nucleicos. El descenso en la concentración de GSH, unido al enlace covalente de los metabolitos tóxicos, aumenta la toxicidad del fármaco, dando lugar a una necrosis masiva de las células hepáticas, habitualmente 3 a 5 días después de la ingestión de dosis tóxicas. Esta hepatotoxicidad se correlaciona con una peroxidación lipídica y puede reducirse mediante la administración de antioxidantes, lo que sugiere que la lesión oxidativa puede ser más importante que el enlace covalente en la toxicidad final del fármaco<sup>12</sup>.

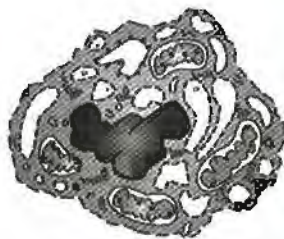
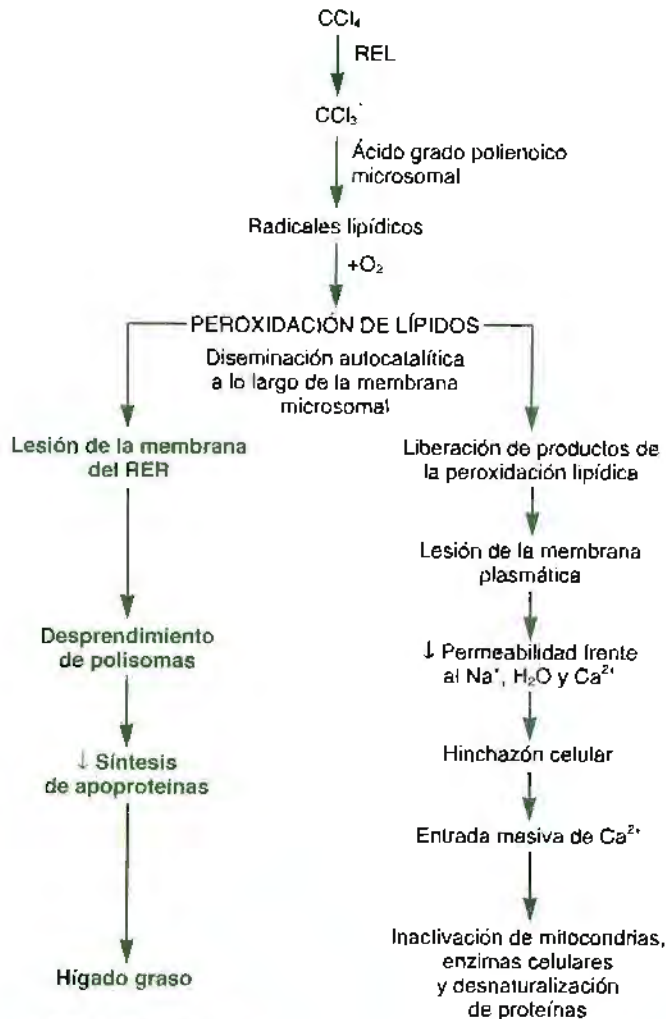


Figura 1-11

Secuencia de acontecimientos que conducen al cambio de hígado graso y a la necrosis celular en la toxicidad por tetracloruro de carbono ( $\text{CCl}_4$ ). RER, retículo endoplásmico rugoso; REL, retículo endoplásmico liso.

## Morfología de la lesión celular reversible y la necrosis

Inicialmente, todos los ataques y estímulos lesivos ejercen sus efectos a nivel molecular. El intervalo de tiempo necesario para la observación de cambios morfológicos de lesión celular o de muerte celular varía según la sensibilidad de los métodos utilizados para detectar estos cambios. Con las técnicas histoquímicas o ultraestructurales, los cambios se pueden observar al cabo de pocos minutos u horas de la lesión isquémica; sin embargo, puede ser necesario un intervalo de tiempo considerablemente mayor (horas a días) antes de que estos cambios se puedan observar con el microscopio óptico o en el estudio macroscópico.

### LESIÓN REVERSIBLE

Con el microscopio óptico se pueden reconocer dos patrones de lesión celular reversible: *tumefacción o hinchazón celular* y *cambio graso*. La tumefacción celular aparece siempre que las células son incapaces de mantener su homeostasis de iones y fluidos; su patogenia ha sido descrita anteriormente en este capítulo. El cambio graso se produce en la lesión hipóxica y en diferentes formas de lesión tóxica o metabólica. Se manifiesta por la aparición de vacuolas lipídicas pequeñas o grandes en el citoplasma, y se puede observar en la lesión hipóxica y en diversas formas de lesión tóxica. Aparece principalmente en las células implicadas en el metabolismo de las grasas o dependientes del mismo, como el hepatocito y la célula miocárdica (Capítulo 2).

**MORFOLOGÍA.** La *tumefacción o hinchazón celular* es la primera manifestación de casi todas las formas de lesión celular. Se trata de un cambio morfológico difícil de apreciar con el microscopio óptico, y puede ser más evidente a nivel del órgano entero. Cuando afecta a todas las células de un órgano, causa una cierta palidez, aumento de la turgencia y aumento del peso del órgano. Desde el punto de vista microscópico, se pueden observar pequeñas vacuolas claras en el citoplasma; estas vacuolas representan segmentos distendidos del retículo endoplásmico. Este patrón de lesión no letal se denomina, en ocasiones, **cambio hidrópico** o **degeneración vacuolar**. La tumefacción o hinchazón de las células es reversible.



Los cambios ultraestructurales de la lesión celular reversible antes descritos (véanse Figs. 1-6 y 1-7) consisten en 1) **alteraciones de la membrana plasmática**, como por ejemplo vesiculación, despuntamiento y distorsión de las microvellosidades; formación de figuras de mielina; y relajación de las adhesiones intercelulares; 2) **cambios mitocondriales**, entre ellos hinchazón, rarefacción y la aparición de densidades amorfas pequeñas ricas en fosfolípidos, 3) **dilatación del retículo endoplásmico**, con desprendimiento y disgregación de los polisomas, y 4) **alteraciones nucleares**, con disgregación de los elementos granulares y fibrilares.

## NECROSIS

El término *nerosis* hace referencia a un espectro de cambios morfológicos que siguen a la muerte celular en el tejido vivo, derivados en gran parte de la acción *degradativa progresiva de las enzimas sobre la célula mortalmente lesionada* (las células colocadas inmediatamente en un fijador están muertas pero no necróticas). Tal y como se usa habitualmente, el término *nerosis* representa el correlato macro y microscópico de la muerte celular en el contexto de la lesión exógena irreversible. Su manifestación más frecuente es la *nerosis por coagulación*, caracterizada por la desnaturalización de las proteínas citoplásmicas, la fragmentación de las organelas celulares y la tumefacción o hinchazón celular.

El aspecto morfológico de la necrosis es el resultado de dos procesos esencialmente concurrentes: 1) digestión enzimática de la célula y 2) desnaturalización de las proteínas. Las enzimas catalíticas proceden de los lisosomas de las células muertas, en cuyo caso la digestión enzimática se denomina *autólisis*, o de los lisosomas de leucocitos que han acudido a la zona de necrosis, denominándose en este caso *heterólisis*. Estos procesos tardan horas en evolucionar, por lo que pueden no existir cambios detectables en las células de, por ejemplo, un infarto miocárdico que produjo muerte súbita. La única evi-

dencia podría ser en este caso la oclusión de una arteria coronaria. La evidencia histológica más precoz de la necrosis miocárdica no se manifiesta hasta transcurridas 4 a 12 horas, aunque la pérdida de enzimas y proteínas de origen cardíaco procedentes del músculo necrótico se puede detectar en el torrente sanguíneo 2 horas después de la muerte de las células miocárdicas (Fig. 1-12).

**MORFOLOGÍA.** Las células necróticas muestran un **aumento de la eosinofilia**, atribuible en parte a la pérdida de la basofilia normal proporcionada por el ARN en el citoplasma y, en parte, al aumento de la unión de la eosina a las proteínas intracelulares desnaturalizadas (Fig. 1-12B). La célula puede tener un aspecto esmerilado más homogéneo que las células normales, principalmente como resultado de la pérdida de partículas de glucógeno. Cuando las enzimas han digerido las organelas citoplásmicas, el citoplasma se vacuoliza y adopta un aspecto apollado. Finalmente, se puede producir la calcificación de las células muertas. Con el microscopio electrónico, las células necróticas se caracterizan por una franca discontinuidad en las membranas plasmáticas y de las organelas, intensa dilatación de las mitocondrias con aparición de densidades amorfas grandes, figuras de mielina intracitoplásmicas, detritus eosinófilos amorfos y agregados de material velloso que probablemente representan proteína desnaturalizada (véase Fig. 1-7C).

Los cambios nucleares se presentan en forma de alguno de los tres siguientes patrones (véase Fig. 1-6C). La basofilia de la cromatina puede desvanecerse (**caríolisis**), un cambio que probablemente refleja la actividad de la ADNasa. Un segundo patrón (que también se observa en la célula muerta por apoptosis) es la **picnosis**, caracterizada por constricción nuclear y aumento de la basofilia. Aquí el ADN se condensa aparentemente en una masa basófila encoagida y sólida. En el tercer patrón, conocido como

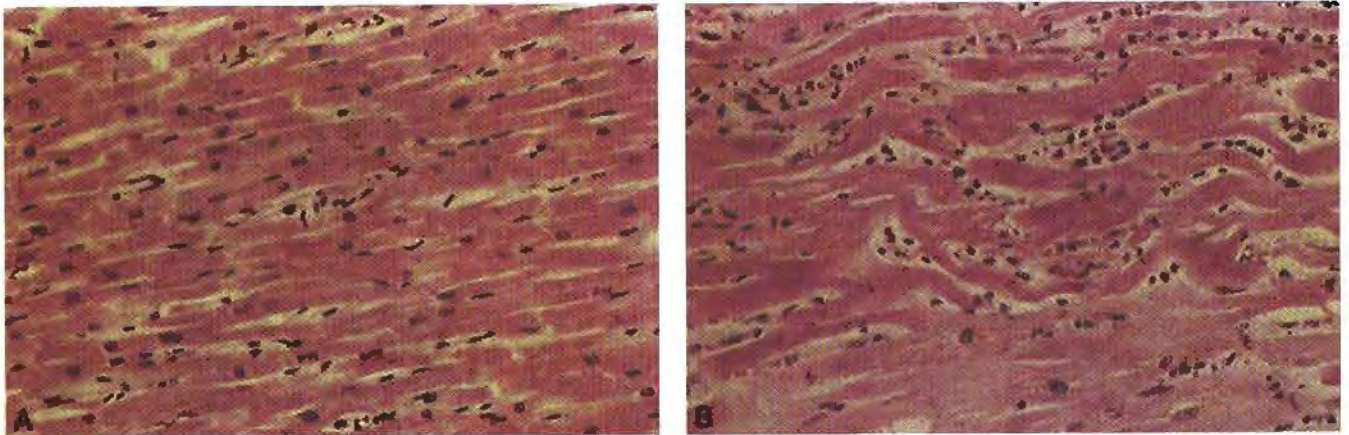


Figura 1-12

A, Miocardio normal. B, Miocardio con necrosis por coagulación (2/3 superiores de la figura), que muestra fibras miocárdicas anucleadas fuertemente eosinófilas. Los leucocitos del intersticio representan una reacción precoz del músculo necrótico. Compárese con A y con las fibras normales de la parte inferior de la figura.

**cariorrexis**, el núcleo total o parcialmente picnótico sufre una fragmentación. Con el paso del tiempo (uno o dos días), el núcleo de la célula necrótica desaparece totalmente.

Una vez que las células necróticas han sufrido las alteraciones precoces antes descritas, la masa de células necróticas puede presentar diversos patrones morfológicos. Aunque estos términos están en cierta medida pasados de moda, se siguen utilizando de manera rutinaria y su significado es conocido tanto por los anatomopatólogos como por los clínicos. Cuando la desnaturalización es el patrón primario, se produce la **necrosis coagulativa o por coagulación**. En los casos en los que predomina la digestión enzimática, el resultado es la **necrosis licuefactiva o por licuefacción**; en circunstancias especiales, se pueden producir **necrosis caseosa** y **necrosis grasa**.

La **necrosis coagulativa** implica la preservación del perfil básico de la célula coagulada durante al menos unos días (Fig. 1-13A). El tejido afectado presenta una consistencia firme. Al parecer, la lesión o el subsiguiente aumento de la acidosis intranuclear desnaturaliza no sólo las proteínas estructurales sino también las proteínas enzimáticas, bloqueando, por tanto, la proteólisis de las células. El infarto de miocardio es un ejemplo excelente en el que las células acidófilas, coaguladas y anucleadas pueden persistir durante semanas. Finalmente, las células del miocardio necrótico se eliminan por fragmentación y fagocitosis de los restos celulares por leucocitos «barredores» y por la acción de enzimas lisosomales proteolíticas producidas por los leucocitos migratorios. El proceso de la necrosis coagulativa, con preservación de la arquitectura tisular general, es característico de la muerte hipóxica de las células en todos los tejidos salvo el cerebro.

La **necrosis licuefactiva** es característica de las infecciones bacterianas focales y ocasionalmente de las infecciones por hongos, dado que estos agentes constituyen estímulos poderosos para la acumulación de células inflamatorias (Fig. 1-13B). Por oscuras

razones, la muerte hipóxica de las células del sistema nervioso central evoca a menudo una necrosis licuefactiva. Cualquiera que sea su patogenia, la licuefacción agigera de forma completa las células muertas. El resultado final es la transformación del tejido en una masa líquida viscosa. Si el proceso ha sido iniciado por inflamación aguda (Capítulo 3), el material suele ser amarillento y cremoso, debido a la presencia de leucocitos muertos, y en este caso se denomina pus. Aunque la **necrosis gangrenosa** no representa en realidad un patrón diferente de muerte celular, el término suele utilizarse aún en la práctica clínica quirúrgica. Se suele aplicar a un miembro, generalmente la extremidad inferior, que ha perdido su aporte sanguíneo y ha sufrido una necrosis coagulativa. Cuando se superpone una infección bacteriana, la necrosis coagulativa es modificada por la acción licuefactiva de las bacterias y los leucocitos atraídos (lo que se conoce como gangrena húmeda).

La **necrosis caseosa** es una forma específica de necrosis coagulativa que se encuentra con mayor frecuencia en focos de infección tuberculosa (Capítulo 9). El término «caseosa» deriva del aspecto macroscópico (blanca y parecida al queso) del área de necrosis (Fig. 1-14). Histológicamente, el foco necrótico aparece como restos granulares amorfos que parecen estar compuestos por células coaguladas, fragmentadas, encerradas dentro de un borde inflamatorio definido conocido como reacción granulomatosa (Capítulo 3). A diferencia de la necrosis coagulativa, la arquitectura tisular desaparece completamente.

La **necrosis grasa** es un término muy arraigado en la práctica médica pero, en realidad, no denota un patrón específico de necrosis. En vez de ello, describe áreas focales de destrucción de grasa, como resultado de la liberación anormal de lipasas pancreáticas activadas en el parénquima del páncreas y en la cavidad peritoneal. Se observa en la desastrosa urgencia abdominal conocida como pancreatitis

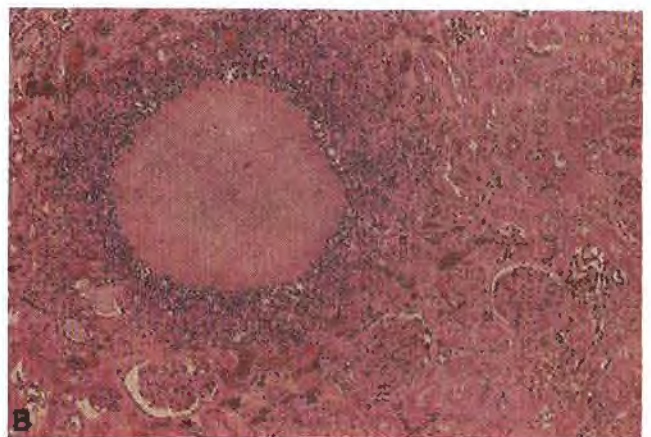
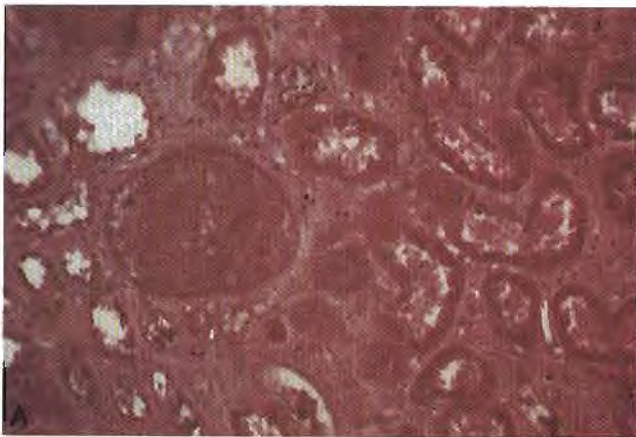


Figura 1-13

Necrosis coagulativa y licuefactiva. A, Infarto renal con necrosis por coagulación en el que se puede observar la pérdida de los núcleos y la condensación del citoplasma, con preservación de los contornos básicos de la arquitectura glomerular y tubular. B, Foco de necrosis por licuefacción en el riñón debida a diseminación fúngica. El foco aparece repleto de leucocitos y restos celulares, dando lugar a un absceso renal que borra la arquitectura normal.



Figura 1-14

Pulmón tuberculoso con una gran zona de necrosis caseosa. El material caseoso es blanquecino-amarillento y con aspecto de queso fundido.

aguda (Capítulo 20). En este cuadro, los enzimas pancreáticos activados escapan de los células y conductos acinares; las enzimas activadas producen licuefacción de las membranas celulares de los adipocitos, y las lipasas activadas hidrolizan los ésteres triglicéridos contenidos en el interior de los mismos. Los ácidos grasos liberados se combinan con el calcio para producir áreas de color blanco calcáreo (saponificación grasa), visibles macroscópicamente, que permiten que el cirujano y el anatomopatólogo identifiquen la enfermedad (Fig. 1-15). Desde el punto de vista histológico, la necrosis adopta la forma de focos de perfiles en sombra de células grasas necróticas, con depósitos de calcio basófilos, rodeados por una reacción inflamatoria (Fig. 1-15).

Finalmente, en el paciente vivo, la mayor parte de las células necróticas y sus detritos desaparecen por un proceso combinado de digestión enzimática y fragmentación, con fagocitosis de los detritos por los leucocitos. Si las células necróticas y

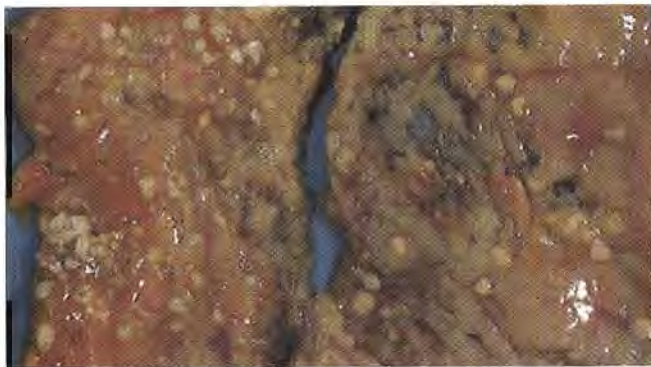


Figura 1-15

Foco de necrosis grasa con saponificación en el mesenterio. Las zonas de depósitos blanquecinos representan formación de jabón de calcio en las áreas de fragmentación de lípidos.

los restos celulares no se destruyen y reabsorben con rapidez, tienden a atraer sales de calcio y otros minerales y se calcifican. Este fenómeno, denominado *calcificación distrófica*, se expone en el Capítulo 2.

## APOPTOSIS

Este patrón morfológico de lesión celular, conocido por los anatomopatólogos desde hace tiempo, es aceptado en la actualidad como una forma importante y distintiva de muerte celular. Aunque existen varias características que diferencian a la apoptosis de la necrosis por coagulación (Fig. 1-16), hay un solapamiento y diversos mecanismos comunes entre ambos procesos de muerte celular. Además, al menos algunos tipos de muerte celular se expresan como apoptosis o como necrosis, según la intensidad y duración del estímulo, la rapidez del proceso de muerte y la intensidad de depleción de ATP que sufre la célula.

### Definición y causas

La apoptosis fue reconocida inicialmente en 1972 por su morfología característica, y se denominó de esta manera por la raíz griega de «apostatar»<sup>33, 33a</sup>. Es una forma de muerte celu-

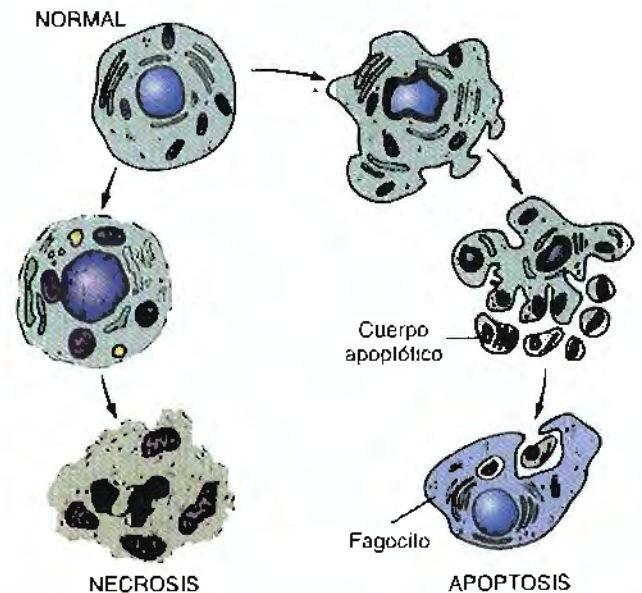


Figura 1-16

Cambios ultraestructurales secuenciales que se observan en la necrosis por coagulación (*izquierda*) y la apoptosis (*derecha*). En la apoptosis, los cambios iniciales consisten en condensación y fragmentación de la cromatina nuclear, seguidas de la formación de yemas citoplásmicas y de la fagocitosis de los cuerpos apoptóticos eliminados. Los signos de *necrosis por coagulación* son la condensación de la cromatina, la tumefacción de las organelas y la lesión final de la membrana. (Adaptado de Walker NI, et al. Patterns of cell death. *Methods Archiv Exp Pathol* 13:18-32, 1988. Reproducido con autorización de S. Karger AG, Basilea.)

lar cuyo objetivo es el de eliminar las células del huésped que ya no son necesarias a través de la activación de una serie coordinada y programada de acontecimientos internos, que se inicia por un grupo de productos génicos cuya función específica es precisamente ésta. Se puede observar en los siguientes contextos generales: 1) durante el desarrollo; 2) como mecanismo homeostático para el mantenimiento de las poblaciones celulares en los tejidos; 3) como mecanismo de defensa en las reacciones inmunitarias; 4) cuando las células son lesionadas por enfermedad o por agentes lesivos, y 5) en el envejecimiento<sup>34, 35</sup>. Es responsable de numerosas respuestas fisiológicas, adaptativas y patológicas, entre ellas las siguientes:

- **La destrucción programada de las células durante la embriogénesis**, abarcando la implantación, organogénesis, involución del desarrollo y la metamorfosis. Aunque la apoptosis es un proceso morfológico, que puede que no siempre sea la base de la funcionalmente definida «muerte celular programada» de la embriogénesis, ambos términos son utilizados actualmente como sinónimos por la mayoría de los investigadores.
- **Involución dependiente de hormonas en el adulto**, como por ejemplo la destrucción de las células endometriales durante el ciclo menstrual, la atresia folicular del ovario en la menopausia, la regresión de la mama lactante durante el destete y la atrofia prostática tras la castración.
- **Delección celular en las poblaciones celulares en proliferación**, como por ejemplo el epitelio de la cripta intestinal.
- **Muerte celular en tumores**, con más frecuencia durante la regresión, pero también en tumores con crecimiento celular activo.
- **Muerte de los neutrófilos durante la respuesta inflamatoria aguda**.
- **Muerte de las células inmunitarias**, tanto linfocitos B como T tras la depleción de citocinas, además de la desaparición de células T autorreactivas en el desarrollo del timo.
- **Muerte celular inducida por células T citotóxicas**, como en el rechazo inmunitario celular y en la enfermedad injerto contra huésped.
- **Atrofia patológica de los órganos parenquimatosos tras la obstrucción de conductos**, como la que sucede en el páncreas, glándula parótida y riñón.
- **Lesión celular en ciertas enfermedades virales**, como por ejemplo la hepatitis viral, en la que los fragmentos celulares apoptóticos del hígado se conocen como *cuerpos de Councilman*.
- **Muerte celular producida por diversos estímulos nocivos** que son capaces de producir necrosis, pero cuando se administran en dosis bajas. Por ejemplo, el calor, la radiación, los fármacos citotóxicos anticancerosos y, posiblemente, la hipoxia pueden inducir apoptosis si el estímulo lesivo es leve, aunque las dosis elevadas del mismo estímulo causan la muerte celular por necrosis.

Antes de exponer los mecanismos de la apoptosis, describiremos los procesos morfológicos y bioquímicos característicos de la misma.

**MORFOLOGÍA.** Los siguientes rasgos morfológicos, algunos visualizados mejor con el microscopio electrónico, caracterizan a las células que sufren apoptosis (Figura 1-16).

- **Constricción celular.** La célula tiene un tamaño menor; el citoplasma es denso; y las organelas, aunque relativamente normales, están más agrupadas.
- **Condensación de la cromatina.** Éste es el rasgo más característico de la apoptosis. La cromatina se agrega en la periferia, por debajo de la membrana nuclear, en masas densas bien delimitadas de diversas formas y tamaños (Fig. 1-17). El núcleo puede romperse, produciendo dos o más fragmentos.
- **Formación de vesículas citoplásmicas y cuerpos apoptóticos.** Las células apoptóticas muestran al principio una intensa vesiculación en la superficie, después sufren fragmentación en numerosos cuerpos apoptóticos rodeados por membrana y compuestos de citoplasma y organelas muy agrupadas, con o sin un fragmento nuclear.
- **Fagocitosis de las células o cuerpos apoptóticos** por las células sanas adyacentes, ya sean células parenquimatosas o macrófagos. Los cuerpos apoptóticos se degradan con rapidez dentro de los lisosomas, y las células adyacentes migran o proliferan para reemplazar el espacio ocupado por la célula apoptótica suprimida.

Las membranas plasmáticas permanecen intactas durante la apoptosis hasta las últimas fases de la misma, cuando se hacen permeables a los solutos que normalmente son retenidos. Esta descripción clásica es verdadera en lo que se refiere a la apoptosis en condiciones fisiológicas como durante la embriogénesis y en la delección de células inmunitarias. Sin embargo, tras los estímulos lesivos no son infrecuentes las formas indeterminadas de muerte celular con características de necrosis y de apoptosis, que han sido denominadas **necrosis secundaria** por Wyllie<sup>34</sup>. En estas situaciones, es la gravedad, más que la especificidad del estímulo, lo que determina la forma en la que se expresa la muerte celular. Si predominan las características necróticas, se produce una lesión inicial de la membrana plasmática, con tumefacción o hinchazón celular, en lugar de constricción celular.

El estudio histológico en tejidos teñidos con hematoxilina y eosina demuestra que la apoptosis afecta a células aisladas o a pequeños grupos de células. La célula apoptótica aparece como una masa redondeada u oval de citoplasma intensamente eosinófilo en cuyo interior se observan fragmentos de cromatina nuclear densa (Fig. 1-18). Debido a que la constricción celular y la formación de cuerpos apoptóticos son rápidas, y a que los fragmentos se fagocitan rápidamente, se degradan o se eliminan hacia la luz, **en los tejidos se puede producir una apoptosis muy considerable antes de que ésta sea aparente en los cortes histológicos.** Además, **la apoptosis, al contrario que la necrosis, no induce inflamación**, lo que hace más difícil su detección histológica.

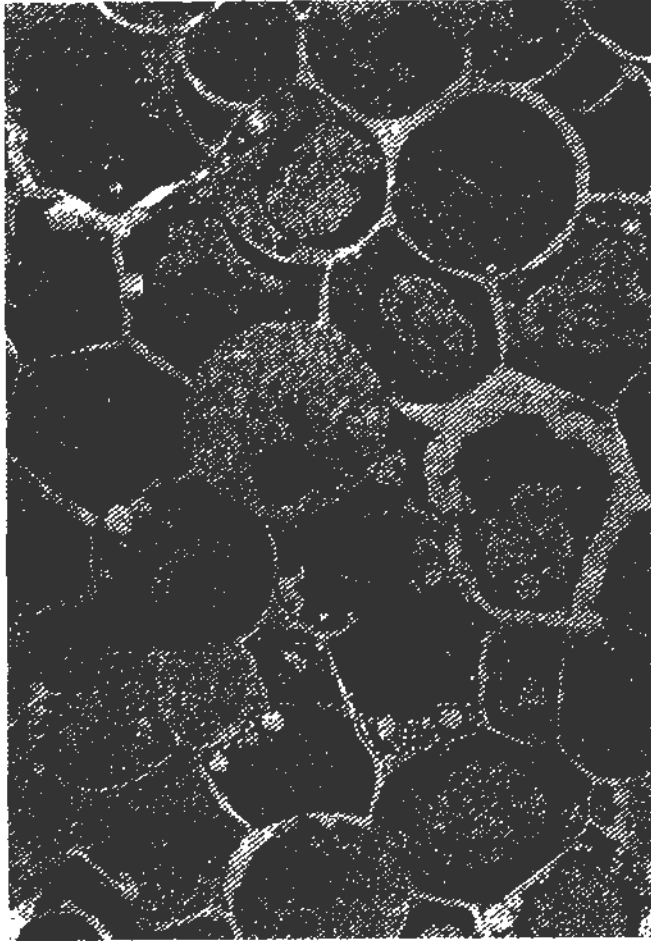


Figura 1-17

Características ultraestructurales de la apoptosis. Algunos fragmentos nucleares muestran semilunas periféricas de cromatina compactada, mientras que otros tienen una densidad uniforme. (Tomado de Kerr JFR y Harmon BV: Definition and incidence of apoptosis: a historical perspective. En Tomei LD y Cope FO (eds.): Apoptosis: The Molecular Basis of Cell Death. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1991. pp. 5-29.)

## Características bioquímicas

Las células apoptóticas suelen presentar una constelación característica de modificaciones bioquímicas subyacentes a las alteraciones estructurales que acabamos de describir (Figura 1-18). Algunas de estas modificaciones también se pueden observar en las células necróticas, pero otras son más específicas.

**Fragmentación de proteínas.** Una característica específica de la apoptosis es la hidrólisis de proteínas que implica la activación de varios miembros de una familia recién descubierta de proteasas de la cisteína denominados *caspasas*<sup>36</sup>. La fragmentación inducida por la caspasa de la estructura nuclear y de las proteínas del citoesqueleto (junto con el establecimiento de enlaces cruzados en las proteínas) constituye la base de las alteraciones nucleares y citoplásmicas características que se observan en las células apoptóticas. La actividad de la caspasa también inicia las endonucleasas (véase más adelante).

**Enlaces cruzados en las proteínas.** La intensa formación de enlaces cruzados proteicos por la activación de la transglutaminasa<sup>37</sup> convierte las proteínas citoplásmicas en cubiertas constreñidas por enlaces covalentes que pueden fragmentarse en cuerpos apoptóticos.

**Fragmentación del ADN.** Las células apoptóticas muestran una fragmentación característica del ADN en grandes fragmentos de 50 a 300 kilobases<sup>38</sup>. Posteriormente, se produce una fragmentación internucleosomal del ADN en oligonucleosomas constituidos por múltiplos de 180 a 200 pares de bases, por acción de endonucleasas dependientes del  $Ca^{2+}$  y del  $Mg^{2+}$ . Los fragmentos se visualizan, mediante electroforesis en gel agarosa, como escaleras de ADN (Fig. 1-19). La actividad de la endonucleasa también sirve de base para la detección de la muerte celular mediante técnicas citoquímicas que reconocen las fragmentaciones bicatenarias del ADN<sup>39</sup>. Sin embargo, la fragmentación internucleosomal del ADN no es específica de la apoptosis. Además, el patrón de «frotis» de la fragmentación del ADN, que parecía ser indicativo de la necrosis, podría ser únicamente un fenómeno autolítico tardío, dado que las típicas escaleras de ADN también se pueden ver en las células necróticas<sup>39,40</sup>.

**Reconocimiento fagocitario.** Las células apoptóticas expresan fosfatidilserina en las capas externas de sus membranas plasmáticas, en las que el fosfolípido se ha «deslizado» desde las capas internas. En algunos tipos de apoptosis, en la superficie de los cuerpos apoptóticos también se expresa una glucoproteína adhesiva, la trombospodina. Estas alteraciones permiten el reconocimiento precoz de las células muertas por los macrófagos y las células adyacentes, de manera que se produce la fagocitosis sin liberación de componentes celulares proinflamatorios<sup>41</sup>. De esta manera, la respuesta apoptótica permite eliminar las células con un compromiso mínimo del tejido adyacente.

## Mecanismos

Al estudiar las condiciones en las que se produce la apoptosis, anteriormente enumeradas, podemos deducir que la apoptosis puede ser activada por diversas señales o estímulos que conducen a la muerte celular y que van desde una falta de hormonas o factores tróficos hasta una interacción positiva ligador-receptor, o agentes lesivos específicos. Además, existe una relación coordinada, aunque con frecuencia inversa, entre el crecimiento celular y la apoptosis. En efecto, como veremos en la exposición del crecimiento celular (Capítulo 4) y de las neoplasias (Capítulo 8), la apoptosis es importante para la regulación de la densidad de población celular normal, y la supresión de la muerte celular por apoptosis constituye un factor determinante del crecimiento del cáncer. Por estas razones, los mecanismos subyacentes a la apoptosis están siendo objeto de una intensa investigación. Las observaciones efectuadas en el nematodo *Caenorhabditis elegans*, en cuyo desarrollo se sigue un patrón altamente programado y reproducible de crecimiento celular seguido de muerte celular, han aumentado en gran medida la comprensión de estos mecanismos; han permitido la identificación de genes específicos (los denominados genes *ced*, de «*C. elegans* death») y sus contrapartidas en el mamífero que pueden iniciar o inhibir la muerte celular.

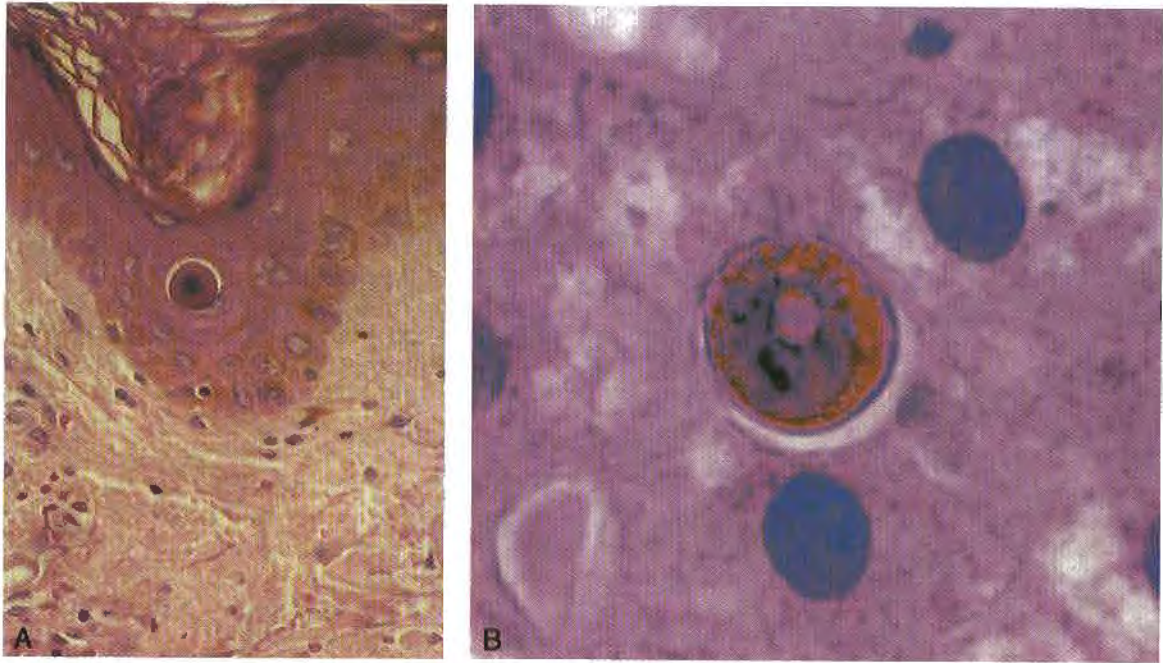


Figura 1-18

A. Apoptosis en la piel en una reacción mediada por mecanismos inmunitarios. Las células apoptóticas son visibles en la epidermis con un citoplasma intensamente eosinófilo y un núcleo pequeño y denso. Tinción con hematoxilina y eosina. (Cortesía del Dr. Scott Granter, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)  
 B. Imagen a gran aumento de una célula hepática apoptótica en la lesión hepatocelular mediada por mecanismos inmunitarios. (Cortesía del Dr. Dhanpat Jain, Yale University New Haven, CT.)

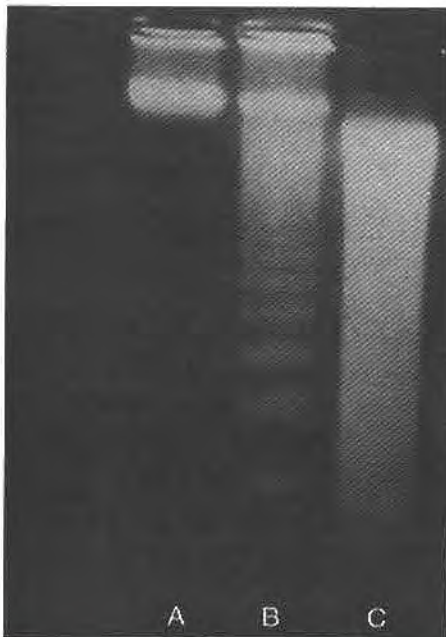


Figura 1-19

Electroforesis en gel de agarosa del ADN extraído de células en cultivo. Tinción con bromuro de etidio; fotografiada bajo iluminación ultravioleta. *Banda A*, Cultivo de control. *Banda B*, Cultivo que muestra una extensa apoptosis; obsérvese el patrón característico en escalera del fragmento de ADN inducido por calor. *Banda C*, Cultivo que muestra una necrosis masiva; obsérvese la diseminación difusa del ADN. Estos patrones son característicos, pero no específicos, de apoptosis y necrosis, respectivamente. (Con permiso de Kerr JFR y Harmon BV: Definition and incidence of apoptosis: A historical perspective. En Tomei LD y Cope FO [eds.]: Apoptosis: The Molecular Basis of Cell Death. Cold Spring Harbor, NY, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1991, p. 13.)

*La apoptosis es el punto final de una cascada, dependiente de energía, de acontecimientos moleculares iniciada por determinados estímulos y constituida por cuatro componentes discernibles pero solapados*<sup>42-45</sup> (Fig. 1-20):

1. *Vías de señalización*, que inician la apoptosis.
2. *Control e integración*, donde moléculas reguladoras intracelulares positivas y negativas inhiben, estimulan o favorecen la apoptosis y, por tanto, determinan la evolución.
3. Una *fase de ejecución común*, consistente en el programa de muerte real y que se lleva a cabo principalmente por la familia caspasa de las proteasas.
4. *Eliminación de las células muertas* mediante fagocitosis (Fig. 1-20).

**Vías de señalización.** Los estímulos apoptóticos generan señales que, o bien son transmitidas a través de la membrana plasmática hasta moléculas reguladoras intracelulares, o bien se dirigen de manera más directa a ciertos objetivos presentes en el interior de la célula.

Las señales *transmembrana* pueden ser determinantes negativos o positivos de la apoptosis. Por ejemplo, ciertas hormonas, factores de crecimiento y citocinas generan cascadas de transformación de señal que suprimen programas de muerte preexistentes y que son, por tanto, estímulos normales para la *supervivencia*. Por el contrario, la ausencia de algunos de estos factores conduce al fracaso de la supresión de los programas de muerte y, de esta manera, desencadena la apoptosis. Otros reguladores positivos transmembrana de la apoptosis son las interacciones receptor-ligador en la membrana plasmática, que generan señales para la *activación* de los programas

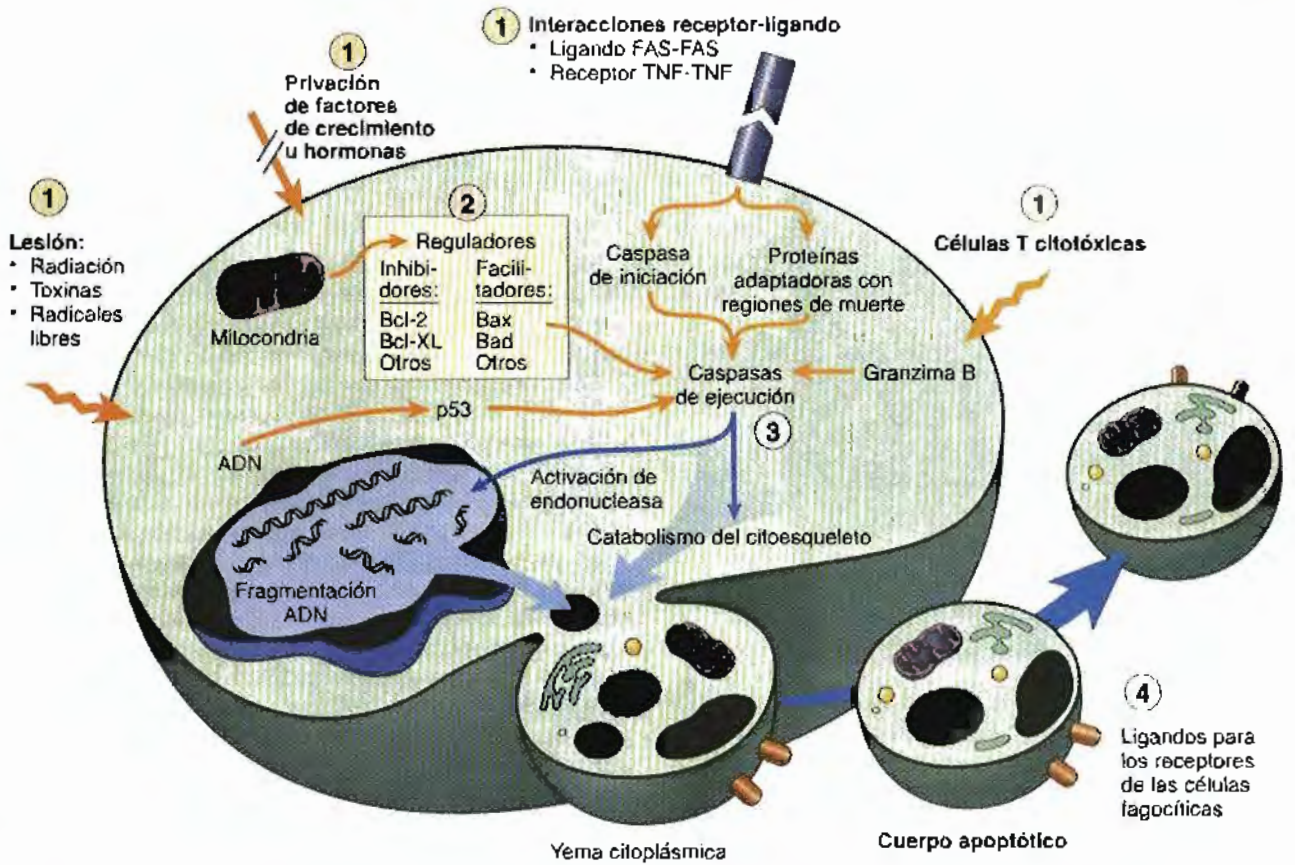


Figura 1-20

Representación esquemática de los acontecimientos apoptóticos. Marcados con (1) aparecen los múltiples estímulos de la apoptosis. Entre ellos se incluyen los ligandos con especificidad de muerte celular (factor de necrosis tumoral [TNF] y ligando Fas), la privación de factores de crecimiento u hormonas, y los agentes lesivos (p. ej., la radiación). Algunos estímulos (como las células citotóxicas) activan de manera directa las caspasas de ejecución (*derecha*). Otros actúan a través de proteínas adaptadoras y de caspasas iniciadoras (véase la Fig. 1-22), o por acontecimientos mitocondriales en los que está implicado el citocromo *c*. (2) El control y la regulación están influidos por miembros de la familia de proteínas Bcl-2, que pueden inhibir o facilitar la muerte celular. (3) Las caspasas de ejecución activan la endonucleasa citoplásmica latente y las proteasas que degradan las proteínas del citoesqueleto y del núcleo. Todo ello da lugar a una cascada de degradación intracelular con fragmentación de la cromatina nuclear y rotura del citoesqueleto. No se incluye en el esquema la formación de enlaces cruzados de proteínas inducida por la transglutaminasa. (4) El resultado final es la formación de cuerpos apoptóticos que contienen diversas organelas intracelulares y otros componentes citosólicos; estos cuerpos también expresan nuevos ligandos para su unión y captación por las células fagocíticas.

de muerte celular. Los ejemplos más importantes de este grupo son las vías de muerte iniciadas por la unión de ligadores a receptores de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral (RFTN) situados en la membrana plasmática. Los morfógenos, los factores de crecimiento y los factores de diferenciación que participan en el desarrollo embrionario pueden actuar como reguladores positivos o negativos.

Las *señales intracelulares* también pueden causar apoptosis. Como ejemplos podemos considerar la unión de los glucocorticoides a receptores nucleares; los agentes fisicoquímicos, como el calor, la radiación, los xenobióticos y la hipoxia; y las infecciones virales

**Fase de control e integración** (Fig. 1-21A). Esta fase la llevan a cabo proteínas específicas que establecen la conexión entre las señales de muerte y el programa de ejecución. Tales proteínas son importantes debido a que su acción puede dar lugar a un «compromiso» (es decir, determinación de lo inevitable de la muerte celular) o bien a una interrupción o aborto de señales potencialmente letales. Las proteínas impli-

andas en esta regulación tienen un significado clínico: al determinar la vida o la muerte de grupos celulares implicados en procesos biológicos importantes (como la respuesta inmunitaria o el cáncer), pueden influir en la evolución de las enfermedades.

En términos generales, para esta fase existen dos amplios esquemas, que no tienen un carácter mutuamente excluyente. Uno de ellos implica la transmisión directa de señales mediante *proteínas adaptadoras* específicas para el mecanismo de ejecución, tal y como se describe para el modelo de ligador Fas-Fas y para la destrucción de células efectoras por linfocitos T citotóxicos (véase más adelante)<sup>46-48</sup>. El segundo esquema se refiere a los miembros de la familia Bcl-2 de proteínas<sup>49</sup>, que desempeñan papeles importantes y ubicuos en la regulación apoptótica debido principalmente a su *función mitocondrial reguladora*<sup>50</sup>. Como ya se describió anteriormente (véase Fig. 1-4), los agonistas de la muerte pueden generar señales que afectan a las mitocondrias de dos maneras (Fig. 1-21):

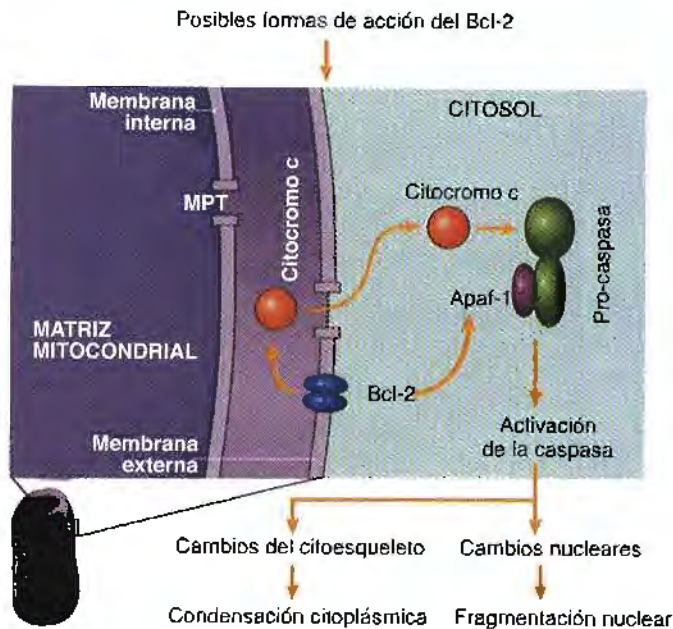


Figura 1-21

Acontecimientos mitocondriales y efectos de Bcl-2 en la apoptosis. Los agonistas de la muerte celular producen cambios en la membrana mitocondrial interna, activando la transición de permeabilidad mitocondrial (MPT) y la liberación de citocromo *c* en el citosol, a través de mecanismos que todavía no han sido aclarados. El citocromo *c* liberado altera la unión entre Bcl-2 y el factor activador de proteasas pro-apoptóticas (Apaf-1). Este último activa una caspasa de iniciación, que comienza los procesos proteolíticos que finalmente destruyen la célula. Por tanto, Bcl-2 suprime la apoptosis mediante la inhibición de la liberación de citocromo *c* y a través de su unión al Apaf-1 con inactivación del mismo.

- Las señales apoptóticas dan lugar a transiciones de permeabilidad mitocondrial<sup>51b</sup>. La formación de poros en la membrana mitocondrial interna causa la reducción del potencial de membrana con tumefacción o hinchazón mitocondrial.
- Las señales también producen un aumento de la permeabilidad de las membranas mitocondriales externas, con liberación de un estimulador de la apoptosis, el citocromo *c*, desde las mitocondrias al citosol<sup>51,52</sup>. El citocromo *c* se localiza entre las membranas mitocondriales interna y externa, y constituye un componente integral, pero soluble, de la vía respiratoria. La liberación de citocromo *c* antecede a los cambios morfológicos de apoptosis, lo que demuestra que representa una función reguladora de inicio precoz.

Diversas proteínas regulan estos procesos de permeabilidad mitocondrial, pero las más importantes son los miembros de la familia Bcl-2, que se exponen con detalle en el Capítulo 8 y que están implicados de forma importante en la carcinogénesis. Bcl-2, el homólogo en el mamífero del gen anti-apoptótico *ced-9* de *C. elegans*, se localiza en la membrana mitocondrial externa, el retículo endoplásmico y la cubierta nuclear. Su función está regulada por otros miembros de la familia. Al unirse selectivamente a Bcl-2, estas proteínas relacionadas pueden alterar las actividades de Bcl-2 y favorecer la apoptosis (p. ej., Bax, Bad) o inhibir este proceso (p. ej., Bcl-XL).

Bcl-2 suprime la apoptosis de dos maneras: por acción directa sobre las mitocondrias para impedir el aumento de la permeabilidad, y con efectos mediados por interacciones con otras proteínas. En efecto, se supone que la permeabilidad mitocondrial está determinada por el cociente entre miembros proapoptóticos y antiapoptóticos de la familia Bcl-2 en la membrana<sup>49,50</sup>.

En ciertas células, Bcl-2 también puede suprimir la apoptosis actuando como proteína de atracción, fijando proteínas del citosol y secuestrándolas en la membrana mitocondrial (Fig. 1-21). La fijación de proteínas puede regular la función del propio Bcl-2 o dirigir la proteína «atracada» para su interacción con otras proteínas. Entre estas proteínas fijadas por Bcl-2, destaca el factor activador de proteasa proapoptótico (Apaf-1), que es el homólogo en el mamífero del gen *ced-4* de los nematodos<sup>53,54</sup>. Esta proteína también se asocia con formas inactivadas de cinógeno de ciertas caspasas iniciadoras (p. ej., caspasa 9), que se denominan de esta manera para diferenciarlas de las caspasas de ejecución que se describen más adelante. Se ha especulado con la posibilidad de que cuando el citocromo *c* es liberado de la mitocondria por señales de muerte celular, se une al Apaf-1 y lo activa, estimulando la caspasa iniciadora y poniendo en marcha los acontecimientos proteolíticos que destruyen la célula (Fig. 1-21). En este escenario, la fijación que lleva a cabo Bcl-2 tiene un carácter de protección debido a que secuestra el Apaf-1 e inhibe su función catalítica activadora de la caspasa, incluso aunque el citocromo *c* haya salido de la mitocondria.

Los dos escenarios de las acciones antiapoptóticas de Bcl-2, es decir, la inhibición directa de la liberación del citocromo *c* y la inhibición de la activación de la caspasa inducida por Apaf-1 a pesar de la liberación del citocromo *c*, no son mutuamente excluyentes<sup>52</sup>. En la regulación de la apoptosis también están implicadas otras proteínas importantes. Entre ellas se encuentran la proteína p53 y ciertos homólogos mamíferos de proteínas virales inhibitoras de la proteasa (véase más adelante).

**Fase de ejecución.** Esta fase de la apoptosis representa la vía final (una cascada proteolítica) hacia la que convergen múltiples señales heterogéneas y mecanismos reguladores. Incluso teniendo en cuenta las distintas variaciones, presenta aspectos comunes que generalmente son aplicables a todas las formas de apoptosis. Las proteasas que inician y median en la fase de ejecución presentan un elevado grado de conservación en las distintas especies y pertenecen a la familia *caspasa*, como ya hemos señalado. Son homólogos en los mamíferos del gen *ced-3* de *C. elegans*<sup>52,55</sup>. El término caspasa está basado en dos propiedades catalíticas de esta familia de enzimas: la «c» refleja un mecanismo de proteasa de cisteína, y el término «spasa» se refiere a su capacidad exclusiva para fragmentar residuos de ácido aspártico<sup>56</sup>. La familia caspasa, que en la actualidad tiene más de diez miembros, se puede dividir funcionalmente en dos grupos básicos, iniciador y de ejecución, según el orden con el que son activados antes de la fase final de la muerte celular<sup>56</sup>. Como ya se ha visto, las caspasas iniciadoras son la caspasa 9, que se une a Apaf-1, y la caspasa 8, que es estimulada por las interacciones de tipo ligador Fas-Fas (véase más adelante).

Al igual que muchas proteasas, las caspasas existen como cinógenos y deben sufrir una fragmentación de activación para que se inicie la apoptosis. Las caspasas tienen sus propios



puntos de fragmentación que pueden ser hidrolizados no sólo por otras caspasas sino también de manera autocatalítica. Después de que se estimula una caspasa iniciadora, se pone en marcha el programa de muerte enzimática a través de una activación rápida y secuencial. Las caspasas ejecutivas alteran el citoesqueleto al fragmentar las proteínas del mismo y de la matriz nuclear<sup>56</sup>. Los objetivos de la activación de la caspasa en el núcleo son las proteínas implicadas en la transcripción, la replicación del ADN y la reparación del ADN. En particular, la activación de la caspasa 3 convierte una ADNasa citoplásmica (CAD) en su forma activa al fragmentar un inhibidor de la enzima, dando lugar a la característica fragmentación internucleosomal del ADN, que ya se ha descrito<sup>57</sup>.

**Eliminación de las células muertas.** Tal y como hemos señalado, las células apoptóticas y sus fragmentos presentan moléculas marcador en su superficie, lo que facilita su reconocimiento precoz por células adyacentes o fagocitos de manera que pueden ser fagocitadas y eliminadas. Este proceso es tan eficaz que las células muertas desaparecen sin dejar huella, y en ausencia casi completa de inflamación.

### Ejemplos específicos de apoptosis

**Señalización por la familia de receptores del factor de necrosis tumoral (TNF).** La familia TNFR comprende miembros que se unen no solamente a la importante citoquina TNFC (Capítulo 3), sino también a otros ligadores clínicamente relevantes. Algunos inician la apoptosis, otros la proliferación celular y otros inician ambos procesos. Una subfamilia de TNFR que incluye Fas y TNFR1 (véase más adelante) muestra «regiones de reconocimiento de muerte celular» citoplásmicas homólogas de 80 aminoácidos<sup>58</sup>. Dos ejemplos importantes de muerte celular están mediados por esta subfamilia. La señalización de la muerte en ambos ejemplos requiere la acumulación de receptores mediante un ligador trimérico, así como la unión homolípica de estos receptores con «proteínas adaptadoras» citoplásmicas que muestran las correspondientes regiones de muerte (FADD, o proteína con región de muerte asociada a Fas) (Fig. 1-22). Estas proteínas adaptadoras, a través de «regiones efectoras de muerte», se unen a su vez a regiones homólogas en las caspasas iniciadoras (procaspasa 8). Todo ello conduce a una activación autocatalítica que estimula secuencialmente la fase de ejecución. A continuación, veremos ambos ejemplos de muerte celular.

- **Apoptosis mediada por ligador Fas-Fas.** Este tipo de apoptosis está producido por un receptor de la superficie celular denominado Fas (CD95). Un ligador de membrana o soluble, denominado ligador Fas (FasL o CD95L) y producido por las células del sistema inmunitario, se une a Fas en las células T y activa un programa de muerte celular, tal y como se muestra en la Figura 1-22. Este sistema es importante por el hecho de que elimina los linfocitos activados en una reacción inmunitaria, limitando de esta manera la reacción o respuesta del huésped (Capítulo 7).
- **Apoptosis inducida por TNF.** La activación de uno de los receptores TNF (TNFR1) por la citocina TNF puede dar lugar a apoptosis al inducir la asociación del receptor con la proteína adaptadora TRADD (TNFR: proteína adaptadora con una región de muerte celular). Tal y como

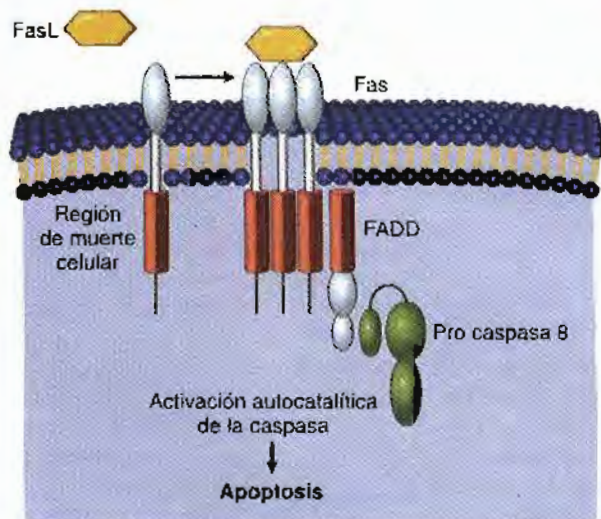


Figura 1-22

Modelo de señalización mediado por Fas, activación de la caspasa e inducción de una señal de muerte celular (véase el texto). FADD, proteína asociada a Fas con una región de muerte celular.

ocurre en el sistema de ligador Fas-Fas, la proteína TRADD se une a su vez a FADD y causa la apoptosis a través de la activación de la caspasa, como ya hemos expuesto<sup>59</sup> (Fig. 1-23). Sin embargo, al contrario que Fas, en ciertas condiciones, la unión de TNFR1 a TRADD se continúa con la unión de otras proteínas adaptadoras dando lugar a la activación del importante factor de transcripción denominado factor nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) al estimular la degradación de su inhibidor (I $\kappa$ B)<sup>60</sup> (Fig. 1-23). El sistema regulador de la transcripción NF- $\kappa$ B/I $\kappa$ B es importante para la supervivencia celular y, como veremos más adelante (Capítulo 3), para diversas respuestas inflamatorias.

Pero ¿qué determina este «yin y yang» de la acción del TNF? La respuesta no está clara, pero la presencia constitutiva de NF- $\kappa$ B activado (como ocurre en los tumores) parece favorecer la supervivencia<sup>61</sup>. Además, ciertos homólogos humanos de determinados inhibidores de la apoptosis, como la *proteína inhibidora de la apoptosis neuronal* (NAIP), suprimen la muerte celular inducida por TNF y favorecen la supervivencia<sup>62</sup>. El testimonio de la importancia de estos inhibidores es la existencia de un trastorno genético, denominado *atrofia muscular espinal*, en el que las mutaciones de la NAIP parecen explicar, al menos en parte, la pérdida de neuronas motoras de la médula espinal que es característica de la enfermedad<sup>63</sup> (Capítulo 30).

**Apoptosis estimulada por linfocitos T citotóxicos.** Los linfocitos T citotóxicos (LTC) reconocen los antígenos extraños presentes en la superficie de las células infectadas del huésped (Capítulo 7). Tras este reconocimiento, expresan el ligador Fas en su superficie y destruyen las células efectoras mediante la unión a receptores Fas, tal y como ya hemos descrito. De manera alternativa, los LTC inducen la apoptosis de las células efectoras mediante la secreción de *perforina*, una molécula transmembrana con capacidad para formar poros, y

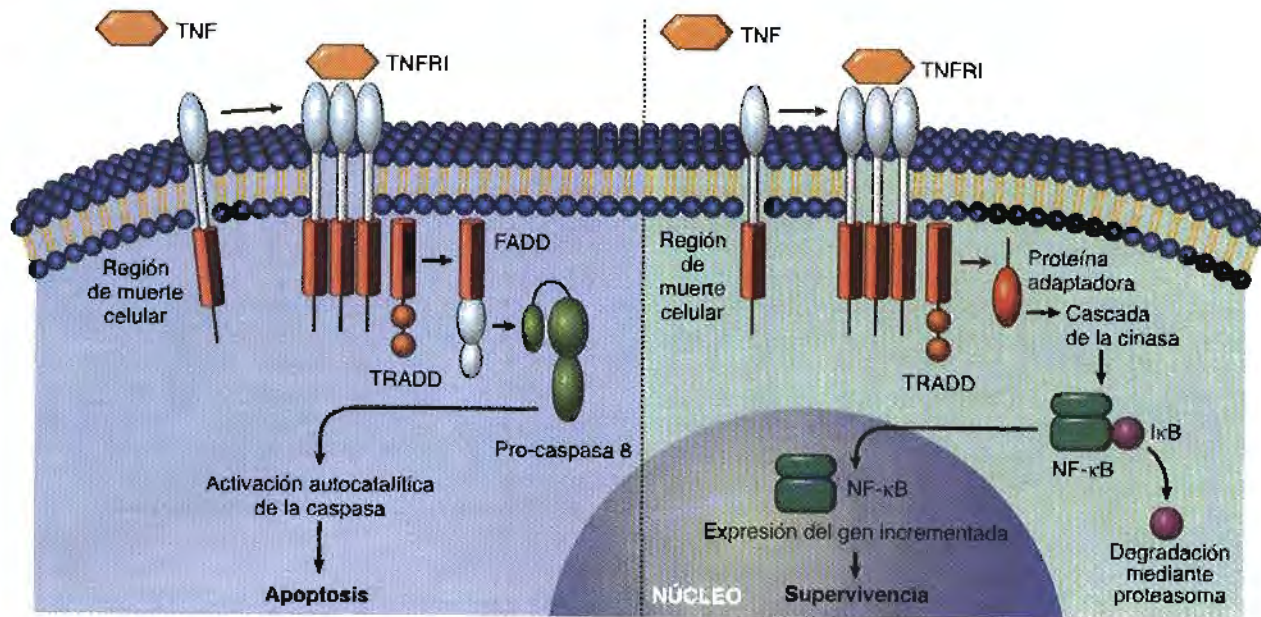


Figura 1-23

Apoptosis frente a supervivencia inducidas por TNF. Modelo de señal mediada por el receptor de TNF e inducción de la apoptosis (izquierda), o activación de NF- $\kappa$ B y señales de supervivencia celular (derecha).

a través de la liberación por exocitosis de gránulos citoplásmicos en las células efectoras. La proteasa de la serina *granzima B* representa el componente citotóxico crítico en este proceso<sup>47</sup>. Granzima B tiene la capacidad de fragmentar proteínas en los residuos aspartato y también puede activar diversas caspasas celulares<sup>48</sup>. De esta manera, los LTC destruyen las células efectoras pasando por alto los procesos de señal e induciendo de manera directa la fase efectora de la apoptosis.

**Apoptosis por privación de factores de crecimiento.** La supervivencia de muchas células depende del aporte de citocinas o de factores de crecimiento. En ausencia de estos factores, las células sufren apoptosis. Por ejemplo, las neuronas dependen del factor de crecimiento neural para su sustento, y la eliminación de este soporte durante el desarrollo puede dar lugar a muerte celular por apoptosis<sup>64</sup>. Tras la eliminación del factor de crecimiento, los miembros proapoptóticos de la familia de proteínas Bcl-2 parecen desplazarse desde el citosol hasta la membrana mitocondrial externa, modificando el cociente de miembros proapoptóticos y antiapoptóticos de la familia Bcl-2 en este punto. Tal modificación produce un incremento en la permeabilidad de la membrana con pérdida de citocromo *c* y activación de la cascada proteolítica, como ya se ha señalado.

**Lesión del ADN mediada por apoptosis.** La exposición de las células a radiación o a agentes quimioterápicos induce apoptosis a través de un mecanismo que se inicia con la lesión del ADN (estrés genotóxico) y que implica al gen de supresión tumoral *p53*. El gen *p53* se acumula cuando el ADN está lesionado y detiene el ciclo celular (en la fase  $G_1$ ) para que se pueda producir la reparación (Capítulos 4 y 8). Sin embargo, si el proceso de reparación fracasa, el *p53* desencadena la apoptosis. Por tanto, el gen *p53* estimula normalmente la apoptosis, pero cuando sufre mutación o está ausente (como ocurre en

ciertos cánceres), favorece la supervivencia celular. Por ello, el gen *p53* parece actuar como un factor crítico de «vida o muerte» en el caso de estrés genotóxico. El mecanismo por el que la lesión del ADN estimula el dispositivo efector distal de muerte, las caspasas, es complejo, pero parece implicar su bien caracterizada función en la regulación transcripcional<sup>58</sup>.

Para finalizar esta exposición de la apoptosis, debemos señalar que se ha introducido el concepto de *apoptosis disregulada* («demasiado o demasiado poco») para explicar los componentes de una amplia gama de enfermedades que se exponen a lo largo de todo este libro<sup>58,65</sup>. En esencia, ese tipo de disregulación puede causar a dos grupos de enfermedades:

- **Trastornos asociados con inhibición de la apoptosis e incremento de la supervivencia celular.** En este grupo, una tasa excesivamente baja de apoptosis puede prolongar la supervivencia de células anómalas. Estas células acumuladas pueden dar lugar a: 1) *cánceres*, especialmente los carcinomas con mutaciones en el gen *p53* o tumores dependientes de hormonas, como los carcinomas de mama, próstata u ovario (Capítulo 8); y 2) *trastornos autoinmunitarios*, que podrían aparecer si no son eliminados los linfocitos autorreactivos tras una respuesta inmunitaria (Capítulo 7).
- **Trastornos asociados con aumento de la apoptosis y mortalidad celular excesiva.** Estas enfermedades se caracterizan por una importante pérdida de células normales o protectoras y pueden ser: 1) *enfermedades neurodegenerativas*, que se manifiestan por la pérdida de grupos específicos de neuronas, como ocurre en las atrofas musculares espinales (Capítulo 29); 2) *lesión isquémica*, como en el infarto de miocardio (Capítulo 13) y en el accidente cerebrovascular (Capítulo 30); y 3) *depleción linfocitaria inducida por vi-*

rus, como ocurre en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) (véase el Capítulo 7).

En resumen, la apoptosis es una forma característica de muerte celular que se manifiesta por una condensación característica de la cromatina con fragmentación del ADN y cuya función es la eliminación de células en el desarrollo normal, en la organogénesis, en la función inmunitaria y en el crecimiento tisular, aunque también puede ser inducida por estímulos patológicos. El mecanismo de la apoptosis presenta varios estadios clave: en primer lugar, existen múltiples vías de aproximación a la muerte celular; en segundo lugar, existe una fase de control en la que el umbral apoptótico está establecido por la expresión y actividad relativas de diferentes factores reguladores positivos y negativos, entre ellos la familia Bcl-2 de proteínas; en tercer lugar, existe una fase ejecutiva conservada, que implica la activación de las caspasas cuya función es la proteólisis terminal. Finalmente, los cuerpos apoptóticos son fagocitados por los neutrófilos mediante fagocitosis mediada por receptores. La disregulación de este proceso puede contribuir a diferentes estados patológicos.

## RESPUESTAS SUBCELULARES A LA LESIÓN CELULAR

Por el momento, este capítulo ha estado centrado en la célula como una unidad. Sin embargo, ciertos procesos se asocian con alteraciones bastante características en las organelas celulares o en el citoesqueleto. Algunas de estas alteraciones coexisten con las descritas en la lesión letal aguda; otras representan formas más crónicas de lesión celular, y otras son respuestas adaptativas que afectan a organelas celulares o mecanismos homeostáticos específicos. Aquí sólo se van a tratar algunas de las reacciones más comunes o interesantes.

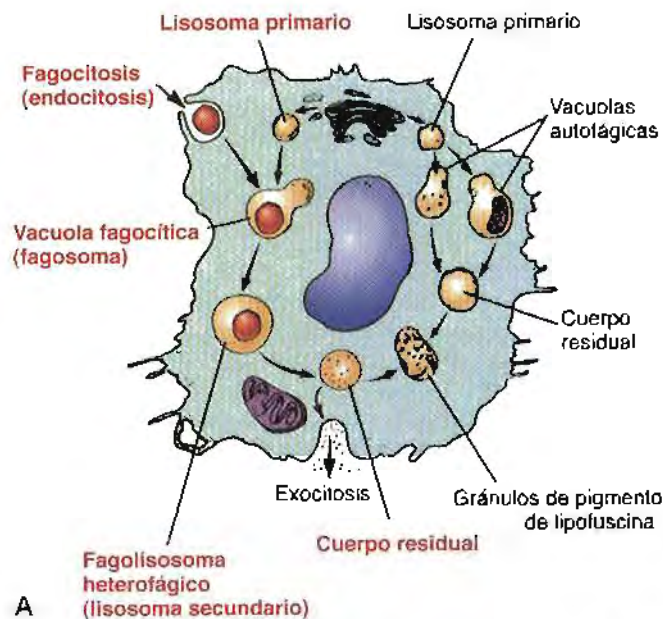
### Catabolismo lisosomal

Los *lisosomas primarios* son organelas intracelulares rodeados por membrana que contienen diversas enzimas hidrolíticas, como la fosfatasa ácida, glucuronidasa, sulfatasa, ribonucleasa y colagenasa. Estas enzimas se sintetizan en el retículo endoplásmico rugoso y a continuación se engloban en vesículas en el aparato de Golgi (Fig. 1-24). Los lisosomas primarios se fusionan con vacuolas rodeadas por membrana que contienen el material a digerir, formando los *lisosomas secundarios* o *fagolisosomas*. Los lisosomas intervienen en la descomposición del material fagocitado en una de estas dos maneras: heterofagia y autofagia.

■ **Heterofagia.** Los materiales procedentes del medio externo son captados mediante el proceso de *endocitosis*. La captación de material fragmentado se conoce como *fagocitosis*, y la de macromoléculas solubles más pequeñas, como *pinocitosis*. Las vacuolas de endocitosis y su contenido se fusionan finalmente con un lisosoma, dando lugar a la degradación del material ingerido. La heterofagia es más

### HETEROFAGIA

### AUTOFAGIA



A

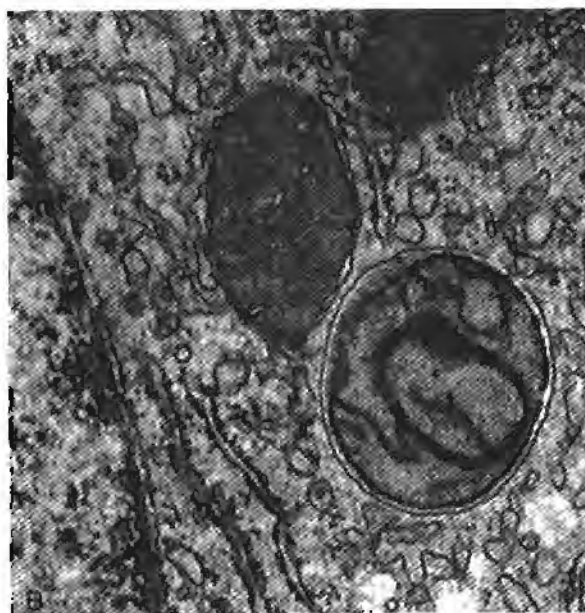


Figura 1-24

A, Representación esquemática de la autofagia (derecha) y la heterofagia (izquierda). (Reimpreso de Fawcett DW: A Textbook of Histology, 11.ª ed. Philadelphia, WB Saunders, 1986, p. 17.) B, Micrografía electrónica de un autofagolisosoma que contiene una mitocondria en degeneración y material amorfo.

común en los fagocitos «profesionales», como los neutrófilos y los macrófagos, aunque también se puede observar en otros tipos celulares. Ejemplos de heterofagocitosis son la captación y digestión de bacterias por los leucocitos neutrófilos y la eliminación de células y cuerpos apoptóticos por los macrófagos.

■ **Autofagia.** En este proceso, primero son secuestrados desde el citoplasma las organelas intracelulares y porciones de

citósol en una *vacuola autofágica* formada por regiones libres de ribosomas del retículo endoplásmico rugoso, el cual se fusiona, a continuación, con lisosomas primarios o con elementos de Golgi preexistentes para formar un *autofagolisosoma*<sup>66</sup>. La autofagia es un fenómeno común que interviene en la eliminación de las organelas dañadas durante la lesión celular y en el remodelamiento celular de la diferenciación, y es especialmente notable en las células que sufren atrofia inducida por una privación de nutrientes o por involución hormonal.

Las enzimas de los lisosomas son capaces de descomponer la mayor parte de las proteínas y carbohidratos, pero algunos lípidos permanecen sin digerir. Los lisosomas con restos no digeridos pueden persistir dentro de las células como *cuerpos residuales* o pueden ser expulsados de las mismas. Los gránulos de *pigmento lipofuscina* representan material no digerido derivado de la peroxidación lipídica intracelular. Ciertos pigmentos no digeribles, como las partículas de carbono inhaladas a partir de la atmósfera o los pigmentos inoculados en los tatuajes, pueden persistir en los fagolisosomas de los macrófagos durante decenios.

Los lisosomas también son «almacenes» en los que las células guardan sustancias anómalas que no pueden metabolizarse completamente. Los *trastornos por almacenamiento lisosomal*, causados por déficit de enzimas que degradan diversas macromoléculas, hacen que cantidades anormales de estos compuestos sean secuestradas en los lisosomas de las células de todo el organismo, especialmente en las neuronas, conduciendo a graves alteraciones (Capítulo 6). Ciertos fármacos pueden alterar la función lisosómica y causar *enfermedades lisosomales adquiridas o inducidas por fármacos (iatrogénicas)*. Los fármacos de este grupo son la cloroquina, un antipalúdico que incrementa el pH interno del lisosoma inactivando sus enzimas, y el fármaco antiarrítmico amiodarona, que se une a los fosfolípidos del interior del lisosoma haciendo que sean resistentes a la fragmentación.

## Inducción (hipertrofia) del retículo endoplásmico liso

El consumo prolongado de barbitúricos conduce a un estado de aumento de la tolerancia, de forma que dosis repetidas llevan progresivamente a un acortamiento del tiempo de sueño. Se dice, por tanto, que los pacientes se han «adaptado» al medicamento. Esta adaptación se debe a la inducción de un aumento en el volumen (hipertrofia) del retículo endoplásmico liso de los hepatocitos, que metabolizan el fármaco<sup>67</sup> (Fig. 1-25). Los barbitúricos son modificados en el hígado mediante desmetilación oxidativa, que implica al sistema de la oxidasa de función mixta, centrado en el P-450, que se encuentra en el retículo endoplásmico liso. El papel que desempeñan estas modificaciones enzimáticas es el de incrementar la solubilidad de diversos compuestos (p. ej., alcohol, esteroides, eicosanoides y carcinógenos, así como los insecticidas y otros contaminantes ambientales) y, por tanto, facilitar su secreción<sup>30</sup>. Aunque a menudo esto se considera una «destoxificación», muchos compuestos son *más* lesivos tras su modificación por el P-450. Además, entre los produc-

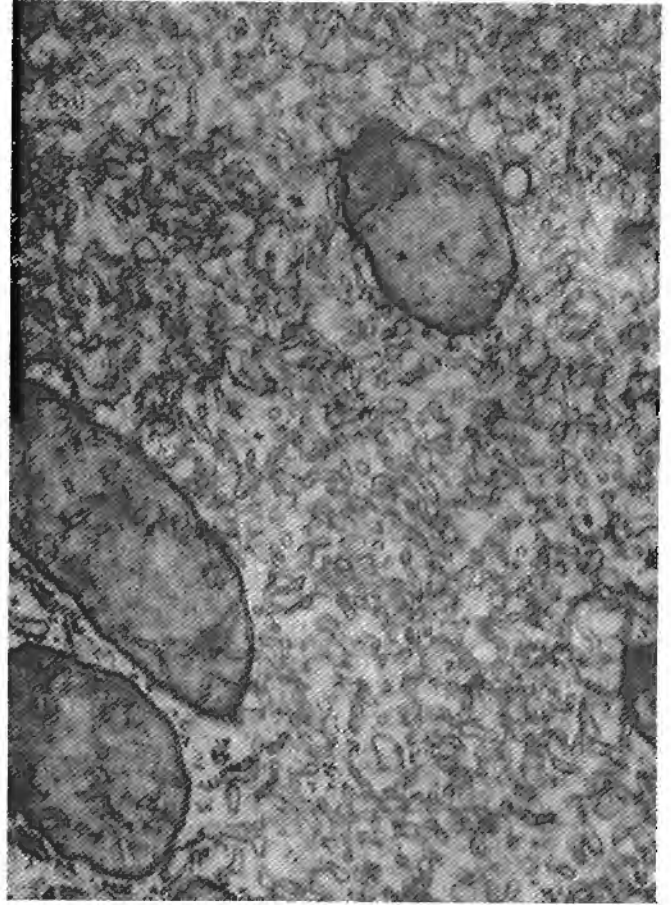


Figura 1-25

Micrografía electrónica del hígado de una ratona tratada con fenobarbital que muestra un aumento intenso en el retículo endoplásmico liso. (Reproducido de Jones AL y Fawcett DW: Hypertrophy of the agranular endoplasmic reticulum in hamster liver induced by phenobarbital. *J Histochem Cytochem* 14:215, 1966. Cortesía del Dr. Fawcett.)

tos formados en este metabolismo oxidativo se encuentran especies reactivas del oxígeno que pueden causar lesión oxidativa en el interior de la célula. En cualquier caso, los barbitúricos (y otros muchos agentes) estimulan la síntesis de más enzimas, así como de una mayor cantidad de retículo endoplásmico liso. De esta manera, la célula adquiere una capacidad mayor para modificar los fármacos y adaptarse a su ambiente alterado. Es destacable el hecho de que las células adaptadas a un fármaco tienen una mayor capacidad para metabolizar otros fármacos manejados por el sistema o productos metabólicos endógenos, como la bilirrubina y los ácidos biliares. Por tanto, los pacientes que toman fenobarbital por epilepsia y que aumentan sus niveles de ingestión de alcohol pueden presentar niveles subterapéuticos de la medicación anticonvulsiva.

## Alteraciones mitocondriales

Hemos visto que la disfunción mitocondrial desempeña un papel importante en la lesión celular aguda y en la apoptosis.

Además, en algunos procesos patológicos se producen diversas alteraciones en el número, tamaño y forma de las mitocondrias. Por ejemplo, en la hipertrofia y la atrofia celular, existe un aumento y una disminución, respectivamente, en el número de mitocondrias de las células (Capítulo 2). Las mitocondrias pueden adoptar formas extremadamente grandes y anormales (megamitocondrias), como se puede observar en el hígado de la hepatopatía alcohólica y en ciertos déficit nutricionales (Fig. 1-26). En algunas enfermedades metabólicas hereditarias del músculo esquelético, las *miopatías mitocondriales*, los defectos en el metabolismo mitocondrial se asocian con un aumento en el número de mitocondrias que, a menudo, son excesivamente grandes, con crestas anormales, y contienen estructuras cristalinas (Capítulo 29). Además, ciertos tumores benignos denominados *oncocitomas* (en las glándulas salivales, tiroides, paratiroides y riñones) están compuestos por células con abundantes mitocondrias aumentadas de tamaño que dan a las células un aspecto eosinófilo característico.

## Anomalías del citoesqueleto

Las anomalías del citoesqueleto sirven de base a diversos procesos patológicos. El *citoesqueleto* está formado por microtúbulos (20 a 25 nm de diámetro), filamentos finos de actina (6 a 8 nm), filamentos gruesos de miosina (15 nm) y varias clases de filamentos intermedios (10 nm). También existen otras formas variadas no polimerizadas y no filamentosas de proteínas contráctiles. Las anomalías citoesqueléticas pueden ponerse de manifiesto por 1) defectos en la función celular, por ejemplo, movimientos de locomoción de las células y movimientos de las organelas intracelulares, o 2) en algunos casos por acumulaciones intracelulares de material fibrilar. Se citan sólo unos pocos ejemplos.

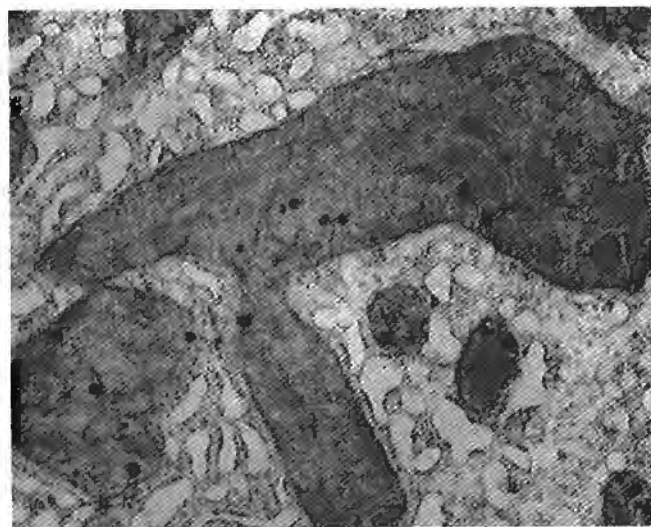


Figura 1-26 ■

Mitocondrias agrandadas, de forma anómala, en el hígado de un paciente con cirrosis alcohólica. Obsérvense también las formaciones cristalinas en las mitocondrias.

- **Filamentos finos.** Los filamentos finos están constituidos por actina, miosina y sus proteínas reguladoras asociadas<sup>68</sup>. El funcionamiento de los filamentos finos es esencial en las diferentes fases del movimiento leucocitario y en la capacidad de estas células para realizar adecuadamente la fagocitosis. Algunos fármacos y tóxicos actúan sobre los filamentos de actina y, por tanto, alteran estos procesos. Por ejemplo, la citocalasina B impide la polimerización de los filamentos de actina, y la faloidina (una toxina del hongo *Anania phalloides*) también se une a los filamentos de actina.
- **Microtúbulos.** Las alteraciones en la organización de los microtúbulos pueden inhibir la movilidad de los espermatozoides, causando esterilidad masculina, y al mismo tiempo pueden inmovilizar los cilios del epitelio respiratorio, produciendo interferencia con la capacidad de este epitelio para eliminar las bacterias inhaladas y causando bronquiectasias (síndrome de Kartagener o *síndrome de los cilios inmóviles*). Los microtúbulos, al igual que los microfilamentos, son esenciales para diferentes fases de la migración y fagocitosis leucocitarias. Diversos fármacos, como la colchicina, se unen a la tubulina e impiden el ensamblaje de los microtúbulos. Este fármaco se utiliza en los ataques agudos de gota, para impedir la migración leucocitaria y la fagocitosis en respuesta al depósito de cristales de urato. Los microtúbulos representan un componente esencial del huso mitótico, necesario para la división celular. Los fármacos que se unen a los microtúbulos (p. ej., los alcaloides de la vinca) pueden tener propiedades antiproliferativas y, por tanto, actúan como agentes antitumorales.
- **Filamentos intermedios.** Estos componentes proporcionan un esqueleto intracelular flexible que organiza el citoplasma y resiste las fuerzas que se aplican sobre la célula<sup>69</sup>. Los filamentos intermedios se dividen en cinco clases: filamentos de queratina (característicos de las células epiteliales), neurofilamentos (neuronas), filamentos de desmina (células musculares), filamentos de vimentina (células del tejido conjuntivo) y filamentos gliales (astrocitos). Las acumulaciones de filamentos de queratina y de neurofilamentos se pueden observar en ciertos tipos de lesión celular. Por ejemplo, el *cuerpo de Mallory*, o «hialina alcohólica», es una inclusión eosinófila intracitoplásmica que se observa en los hepatocitos y que es característica de la hepatopatía alcohólica<sup>70</sup>, aunque también se puede observar en otros procesos patológicos. Sabemos que estas inclusiones están constituidas predominantemente por filamentos intermedios de queratina (Fig. 1-27). En el sistema nervioso, los neurofilamentos están presentes en el axón, donde aportan un apoyo estructural. El *ovillo de degeneración neurofibrilar* que se observa en el cerebro de los pacientes con enfermedad de Alzheimer contiene proteínas asociadas a los microtúbulos y neurofilamentos, lo que refleja la desintegración del citoesqueleto neuronal. Las mutaciones en los genes que codifican las proteínas de los filamentos intermedios son la causa de múltiples trastornos en el ser humano<sup>71</sup>. Por ejemplo, las alteraciones en uno de los genes de la queratina filamentosa producen la afección cutánea denominada epidermólisis ampollosa simple.

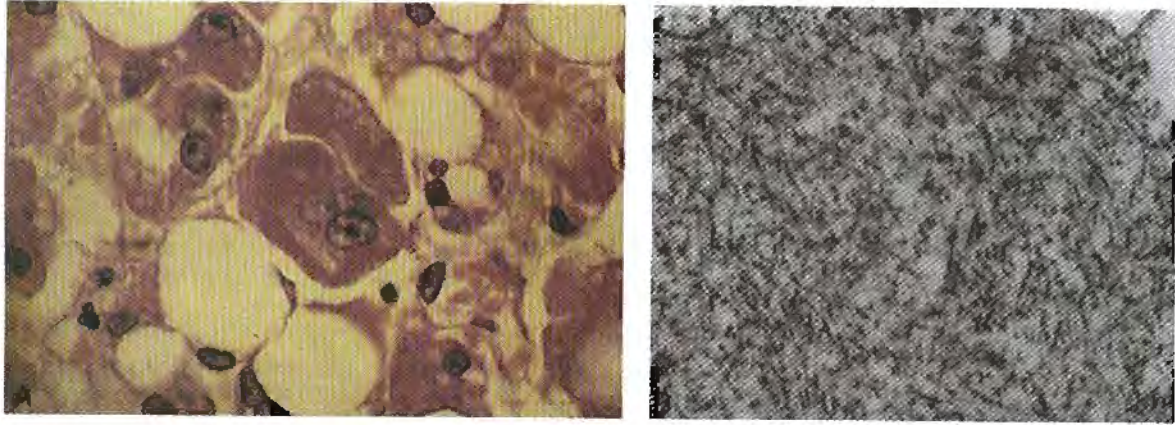


Figura 1-27

A, Hígado en caso de abuso de alcohol (alcoholismo crónico). Aparecen inclusiones hialinas en las células parenquimatosas hepáticas en el centro a modo de triángulos eosinófilos dispuestas alrededor de los núcleos. B, Micrografía electrónica de la hialina alcohólica. El material está compuesto por filamentos intermedios (prequeratins) y una matriz amorfa.

Con esto finaliza la exposición general de la lesión celular aguda y de sus principales manifestaciones: lesión reversible, necrosis y apoptosis. Existen referencias a estos procesos celulares a lo largo de todo el libro debido a que cualquier lesión orgánica y, en última instancia, cualquier enfermedad clínica tiene su origen en alteraciones de la estructura y función de la célula.

Queremos dar las gracias al Dr. M. A. Venkatachalam, University of Texas, San Antonio, por su valiosa ayuda en la preparación de este capítulo.

## REFERENCIAS

- Majno G: *The Healing Hand: Man and Wound in the Ancient World*. Boston, Harvard University Press, 1975, p 43.
- Majno G, Joric I: Apoptosis, oncosis, and necrosis. An overview of the cell death. *Am J Pathol* 146:3, 1995.
- Trump BJ, Berezesky I: The reactions of cells to lethal injury: oncosis and necrosis—the role of calcium. In Lockshin RA, et al (eds): *When Cells Die—A Comprehensive Evaluation of Apoptosis and Programmed Cell Death*. New York, Wiley-Liss, 1988, pp 57-96.
- Bernardi P: The permeability transition pore. Control points of a cyclosporine A-sensitive mitochondrial channel involved in cell death. *Biochim Biophys Acta* 1275:5, 1996.
- Jennings RB, Reimer KA: The cell biology of acute myocardial ischemia. *Annu Rev Med* 42:225, 1991.
- Wernberg JM: The cell biology of ischemic renal injury. *Kidney Int* 39:476, 1991.
- Choi DW: Ischemia-induced neuronal apoptosis. *Curr Opin Neurobiol* 6:667, 1996.
- Lemasters JJ, et al: Reperfusion injury to heart and liver cells: protection by acidosis during ischemia and a «pH paradox» after reperfusion. In Hochachka PW, et al (eds): *Surviving Hypoxia: Mechanisms of Control and Adaptation*. Boca Raton, FL, CRC Press, 1993, pp 495-507.
- Lemasters JJ, et al: The mitochondrial permeability transition in toxic, hypoxic and reperfusion injury. *Mol Cell Biochem* 174:159, 1997.
- Nakamura, H, et al: Subcellular characteristics of phospholipase A<sub>2</sub> activity in the rat kidney. Enhanced cytosolic, mitochondrial, and mitochondrial phospholipase A<sub>2</sub> enzymatic activity after renal ischemia and reperfusion. *J Clin Invest* 87:1810, 1991.
- Farber JL: Membrane injury and calcium homeostasis in the pathogenesis of coagulative necrosis. *Lab Invest* 47:114, 1982.
- Nishinura T, et al: Mitochondrial dysfunction and cytoskeletal disruption during chemical hypoxia to cultured rat hepatic sinusoidal endothelial cells: the pH paradox and cytoprotection by glucose, acidotic pH and glycine. *Hepatology* 27:1039, 1998.
- Farber JL: Mechanisms of cell injury by activated oxygen species. *Environ Health Perspect* 102:17, 1994.
- Dong Z, et al: Development of porous defects in plasma membranes of ATP depleted Madin-Darby canine kidney cells and its inhibition by glycine. *Lab Invest* 78:657, 1998.
- Dong Z, et al: Intracellular Ca<sup>2+</sup> thresholds that determine survival or death of energy deprived cells. *Am J Pathol* 152:231, 1998.
- Choi DW: Ischemia-induced neuronal apoptosis. *Curr Opin Neurobiol* 6:667, 1996.
- Lichterthal W, Levine JS: Mechanisms of apoptosis and its potential role in renal tubular epithelial cell injury. *Am J Physiol* 271:F477, 1996.
- MacLellan WR, Schneider MD: Death by design. Programmed cell death in cardiovascular biology and disease. *Circ Res* 81:137, 1997.
- Lefler AM, Lefler DJ: Pharmacology of the endothelium in ischemia-reperfusion and circulatory shock. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 33:71, 1993.
- Thiagarajan RR, et al: The role of leukocyte and endothelial adhesion molecules in ischemia-reperfusion injury. *Thromb Haemost* 78:310, 1997.
- Kurose I, Granger DN: Evidence implicating xanthine oxidase and neutrophils in reperfusion-induced microvascular dysfunction. *Ann NY Acad Sci* 723:158, 1994.
- Qian T, et al: Mitochondrial permeability transition in pH-dependent reperfusion injury to rat hepatocytes. *Am J Physiol* 273:C1783, 1997.
- Grinyo JM: Reperfusion injury. *Transplant Proc* 29:59, 1997.
- Knight JA: Diseases related to oxygen-derived free radicals. *Ann Clin Lab Sci* 25:111, 1995.
- Lubec G: The hydroxyl radical: from chemistry to human disease. *J Invest Med* 44:324, 1996.
- Riley PA: Free radicals in biology: oxidative stress and the effects of ionizing radiation. *Int J Radiat Biol* 65:27, 1994.
- Farber JL, et al: The mechanisms of cell injury by activated oxygen species. *Lab Invest* 62:670, 1990.
- Bertell BS, Stadman ER: Protein oxidation in aging, disease and oxidative stress. *J Biol Chem* 272:20313, 1997.
- Mitch WE, Goldberg AL: Mechanisms of muscle wasting. The role of the ubiquitin-proteasome pathway. *N Engl J Med* 335:1897, 1996.
- Snyder JW: Mechanisms of toxic cell injury. *Clin Lab Med* 10:311, 1990.
- Coon MJ, et al: Cytochrome P450: peroxidative reactions of diverse enzymes. *FASEB J* 10:428, 1996.
- Farber E, et al: Dissociation of effects on protein synthesis and ribosomes from membrane changes induced by carbon tetrachloride. *Am J Pathol* 64:601, 1971.

32. Cohen SD, Khairallah EA: Selective protein arylation and acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Drug Metab Rev* 29:59, 1997.
33. Kerr JF, et al: Apoptosis: a basic biological phenomenon with wideranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 26:239, 1972.
- 33a. Cummings MC, et al: Apoptosis. *Am J Surg Pathol* 21:88, 1997.
34. Wyllie AH: Apoptosis: an overview. *Br Med Bull* 53:451, 1997.
35. Jacobson MD, et al: Programmed cell death in animal development. *Cell* 88:347, 1997.
36. Salvesen GS, Dixit VM: Caspases: intracellular signaling by proteolysis. *Cell* 91:443, 1997.
37. Nemes Z, et al: Expression and activation of tissue transglutaminase in apoptotic cells of involuting rodent mammary tissue. *Eur J Cell Biol* 70:125, 1996.
38. Bortner CD, et al: The role of DNA fragmentation in apoptosis. *Trends Cell Biol* 5:21, 1995.
39. McCarthy NJ, Evan GI: Methods for detecting and quantifying apoptosis. *Curr Top Dev Biol* 36:259, 1998.
40. Dong Z, et al: Internucleosomal DNA cleavage triggered by plasma membrane damage during necrotic cell death. Involvement of serine but not cysteine proteases. *Am J Pathol* 151:1205, 1997.
41. Savill J: Recognition and phagocytosis of cells undergoing apoptosis. *Br Med Bull* 53:491, 1997.
42. Nagata S: Apoptosis by death factor. *Cell* 88:355, 1997.
43. Golstein P: Controlling cell death. *Science* 275:1081, 1997.
44. Wyllie AH: The genetic regulation of apoptosis. *Curr Opin Genet Dev* 5:97, 1995.
45. Raff MC: Social controls on cell survival and cell death. *Nature* 356:397, 1992.
46. Nagata S, Golstein P: The Fas death factor. *Science* 267:1449, 1995.
47. Heusel JW, et al: Cytotoxic lymphocytes require granzyme B for the rapid induction of DNA fragmentation and apoptosis in allogeneic target cells. *Cell* 76:977, 1994.
48. Darmon AJ: Activation of the apoptotic protease CPP32 by cytotoxic T-cell-derived granzyme B. *Nature* 377:446, 1995.
49. Yang E, Korsmeyer SJ: Molecular thanatopsis: a discourse on the Bcl-2 family and cell death. *Blood* 88:386, 1996.
50. Reed JC: Double identity for proteins of the Bcl-2 family. *Nature* 387:773, 1997.
- 50a. Pastorino JG, et al: The overexpression of Bax produces cell death upon the induction of the mitochondrial permeability transition. *J Biol Chem* 273:7770, 1998.
51. Reed JC: Cytochrome c: can't live with it—can't live without it. *Cell* 91:559, 1997.
52. Hengartner MO: Death cycle and Swiss army knives. *Nature* 391:441, 1998.
53. Li P, et al: Cytochrome c and dATP-dependent formation of Apaf-1/caspase-9 complex initiates an apoptotic protease cascade. *Cell* 91:479, 1997.
54. Vaux DL: CED-4—the third horseman of apoptosis. *Cell* 90:389, 1997.
55. Hengartner MO, Horvitz HR: Programmed cell death in *Caenorhabditis elegans*. *Curr Opin Genet Dev* 4:581, 1994.
56. Porter AG, et al: Death substrates come alive. *Bioessays* 19:501, 1997.
57. Enari M, et al: A caspase-activated DNase that degrades DNA during apoptosis, and its inhibitor ICAD. *Nature* 391:43, 1998.
58. Webb SJ, et al: Apoptosis. An overview of the process and its relevance in disease. *Adv Pharmacol* 41:1, 1997.
59. Hsu H, et al: TRADD-TRAF2 and TRADD-FADD interactions define two distinct TNF receptor 1 signal transduction pathways. *Cell* 84:299, 1996.
60. Maniatis T: Catalysis by a multiprotein I $\kappa$ B kinase complex. *Science* 278:828, 1997.
61. Gilmore TD: Clinically relevant findings. *J Clin Invest* 100:2935, 1997.
62. Liston P, et al: Suppression of apoptosis in mammalian cells by NAIP and a related family of IAP genes. *Nature* 379:349, 1996.
63. Roy N, et al: The gene for neuronal apoptosis inhibitory protein is partially deleted in individuals with spinal muscular atrophy. *Cell* 80:167, 1995.
64. Park DS, et al: Ordering the multiple pathways of apoptosis. *Trends Cardiovasc Med* 7:294, 1997.
65. Thompson CB: Apoptosis in the pathogenesis and treatment of diseases. *Science* 267:1456, 1995.
66. Dunn WA: Studies on the mechanisms of autophagy. *J Cell Biol* 110:1923, 1990.
67. Jones AL, Fawcett DW: Hypertrophy of the agranular endoplasmic reticulum in hamster liver induced by phenobarbital. *J Histochem Cytochem* 14:215, 1966.
68. Mermall V, et al: Unconventional myosins in cell movement, membrane traffic and signal transduction. *Science* 279:527, 1998.
69. Fuchs E, Cleveland DW: A structural scaffolding of intermediate filaments in health and disease. *Science* 279:514, 1998.
70. Kachi K, et al: Synthesis of Mallory body, intermediate filament, and microfilament proteins in liver cell primary cultures. *Lab Invest* 68:71, 1993.
71. Bonifas JM, et al: Epidermolysis bullosa simplex: evidence in two families for keratin gene abnormalities. *Science* 254:1202, 1991.







INICIO



2

# Patología celular II: Adaptaciones, acumulaciones intracelulares y envejecimiento celular

## ADAPTACIONES CELULARES DEL CRECIMIENTO Y DIFERENCIACIÓN

### HIPERPLASIA

- Hiperplasia fisiológica
- Hiperplasia patológica

### HIPERTROFIA

### ATROFIA

### METAPLASIA

## ACUMULACIONES INTRACELULARES

### LÍPIDOS

- Esteatosis (cambio graso)
- Colesterol y ésteres de colesterol

### PROTEÍNAS

- Defectos en el plegamiento de las proteínas

## GLUCÓGENO

## PIGMENTOS

## CALCIFICACIÓN PATOLÓGICA

## CALCIFICACIÓN DISTRÓFICA

## CALCIFICACIÓN METASTÁSICA

## CAMBIO HIALINO

## ENVEJECIMIENTO CELULAR

### CRONOLOGÍA DEL PROCESO DE ENVEJECIMIENTO: EL CONCEPTO DEL RELOJ BIOLÓGICO

### ACONTECIMIENTOS METABÓLICOS, LESIÓN GENÉTICA Y ENVEJECIMIENTO

### CONCLUSIÓN

En el Capítulo 1, se han expuesto las características morfológicas y los mecanismos de la lesión celular reversible y de la muerte celular. Sin embargo, como ya se ha señalado, las células pueden responder a estímulos fisiológicos excesivos o a estímulos patológicos desarrollando diversas *adaptaciones celulares* fisiológicas y morfológicas. En estas respuestas celulares de adaptación, las células alcanzan un nuevo, aunque alterado, estado de equilibrio preservando la viabilidad de la propia célula y modulando su función como respuesta a esos estímulos. Algunas de estas adaptaciones implican cambios en el crecimiento, tamaño o diferenciación de la célula, como ocurre en la *hiperplasia*, que representa un incremento en el número de células; en la *hipertrofia*, que consiste en un aumento del tamaño de la célula; en la *atrofia*, en la que se produce una disminución del tamaño y la función de las células, y en la *metaplasia*, que consiste en una alteración de la diferen-

ciación celular. Las adaptaciones patológicas pueden presentar los mismos mecanismos subyacentes que las adaptaciones fisiológicas, aunque permiten a la célula la supervivencia en su ambiente y, quizá, evitan la lesión celular. Las respuestas de adaptación también pueden incluir la *acumulación intracelular* y el almacenamiento de productos en cantidades anómalas. En situaciones especiales, el almacenamiento representa la forma principal de respuesta frente a sustancias que no pueden ser metabolizadas o eliminadas. Estas acumulaciones intracelulares pueden estar constituidas por: 1) *sustancias normales*, como lípidos, proteínas, glucógeno, hierro, melanina y bilirrubina; 2) *productos endógenos anómalos*, entre los que se incluyen las proteínas generadas por genes con alteraciones genéticas, como la  $\alpha_1$ -antitripsina en el déficit de  $\alpha_1$ -antitripsina, y 3) *productos exógenos*, entre los que se incluyen agentes ambientales como el pigmento antracótico o el hollín. Estas

acumulaciones pueden dar lugar a cambios estructurales y alteraciones funcionales.

Existen numerosos mecanismos moleculares que intervienen en las adaptaciones celulares. Algunos de ellos se deben a la estimulación directa de las células por factores producidos por otras células o elaborados por la propia célula que sufre la estimulación, como ocurre en el caso del crecimiento celular (véase la exposición en el Capítulo 4). Otros mecanismos implican la *estimulación o inhibición de receptores celulares específicos* implicados en el metabolismo de ciertos componentes, por ejemplo, en la regulación de los receptores de la superficie celular que participan en la captación y degradación de las lipoproteínas de baja densidad (Capítulo 6). Otros mecanismos moleculares se asocian a la *inducción de síntesis de nuevas proteínas por las células efectoras*, como ocurre en la respuesta de golpe de calor o en la respuesta crónica frente a la hipoxia. Las adaptaciones también pueden implicar el cese de la síntesis de un tipo concreto de familia de proteínas y su sustitución por otro tipo, o bien la síntesis excesiva de alguna proteína; esto es lo que ocurre en las células que producen los diferentes tipos de colágeno y las proteínas de la matriz extracelular en la inflamación crónica y la fibrosis (Capítulos 3 y 4). Por tanto, las adaptaciones afectan a todos los pasos del metabolismo celular de las proteínas: *unión a receptor; transducción de señal; transcripción o traducción; y regulación de la síntesis, almacenamiento y liberación de la proteína*.

En este capítulo, se exponen los cambios adaptativos más frecuentes en el crecimiento y diferenciación celulares que son especialmente importantes en los estados patológicos: hiperplasia, hipertrofia, atrofia y metaplasia, así como los cuadros de acumulación intracelular de lípidos, proteínas, carbohidratos y pigmentos. También se exponen las manifestaciones del envejecimiento celular debido a que representan adaptaciones frente a determinantes ambientales de la estructura y función celulares.

## ADAPTACIONES CELULARES DEL CRECIMIENTO Y DIFERENCIACIÓN

### Hiperplasia

La hiperplasia representa un incremento en el número de células de un órgano o tejido, que se puede por tanto acompañar de un aumento del volumen. Aunque la hiperplasia y la hipertrofia son dos procesos diferentes, es frecuente que aparezcan juntos y también es probable que puedan iniciarse a través de los mismos mecanismos. El crecimiento del útero inducido por los estrógenos implica tanto un incremento en la síntesis de ADN como un aumento de tamaño del músculo liso y el epitelio. Sin embargo, en ciertos casos, incluso las células con capacidad de división, como las células del epitelio renal, sufren hipertrofia pero no hiperplasia. Los inhibidores del crecimiento, como el factor de transformación del crecimiento- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), pueden estar implicados en este fenómeno. En las células sin capacidad de división (p. ej., las fibras miocárdicas), sólo se produce hipertrofia. Los núcleos de estas células contienen una cantidad de ADN mucho mayor que los de las células miocárdicas normales, debido probablemente a

que las células se detienen en el ciclo celular sin presentar mitosis. La hipertrofia no implica división celular, pero la hiperplasia tiene lugar si la población celular tiene capacidad para sintetizar ADN, lo que les permite la división mitótica. La hiperplasia puede ser *fisiológica o patológica*.

### HIPERPLASIA FISIOLÓGICA

La hiperplasia fisiológica se puede clasificar en: 1) *hiperplasia hormonal*, cuyo mejor ejemplo puede ser la proliferación del epitelio glandular de la mama femenina durante la pubertad y el embarazo, así como la hiperplasia fisiológica que se produce en el útero grávido, y 2) *hiperplasia compensadora*, por ejemplo, la que se produce cuando se extirpa quirúrgicamente una parte del hígado (hepatectomía parcial).

**Mecanismos de la hiperplasia: lecciones aprendidas de la regeneración hepática.** En el mito de Prometeo, los griegos de la antigüedad reconocían la capacidad del hígado para regenerarse. Después de haber robado el secreto del fuego a los dioses, Prometeo fue encadenado a una montaña y su hígado era devorado diariamente por un buitre, regenerándose de nuevo cada noche<sup>1</sup>. El modelo experimental de hepatectomía parcial ha sido especialmente útil para el estudio de los mecanismos de la hiperplasia compensadora. En el hígado maduro normal, sólo el 0.5 al 1.0% de las células presenta replicación del ADN. Tras una hepatectomía parcial, todas las poblaciones celulares maduras que constituyen el órgano intacto proliferan para reconstruir el tejido hepático eliminado. El hepatocito es el primer tipo celular en proliferar y, de manera destacable, estas células pueden mantener sus funciones metabólicas normales mientras están proliferando<sup>1</sup>. El incremento en el número de células que sintetizan ADN se inicia a las 12 horas de la hepatectomía y alcanza su nivel máximo entre 1 y 2 días después, momento en el que aproximadamente el 10% de todas las células puede estar implicado en la síntesis de ADN (Fig. 2-1). El inicio de la proliferación celular se asocia a incrementos específicos y secuenciales de las proteínas implicadas en una cascada de señales intracelulares que conduce a la síntesis de ADN, tal y como se detallará en el Capítulo 4<sup>2</sup>. Entre estas señales se incluyen la inducción de factores de transcripción (p. ej., *c-fos*, *c-jun*, factor nuclear- $\kappa$ B [NF- $\kappa$ B], transductor de señal y activador de la transcripción [STAT], así como las proteínas relacionadas con el ciclo celular (p. ej., *myc*, *p53* y ciclinas) (Fig. 2-1)<sup>1</sup>. Más adelante, disminuye la síntesis de ADN y, para cuando se restablece la masa hepática (aproximadamente, al cabo de 1 a 2 semanas), los hepatocitos vuelven de nuevo a su estado de quiescencia.

Existen suficientes pruebas de que la proliferación celular en este contexto depende de la acción de factores de crecimiento polipeptídicos y citocinas (véase el Capítulo 4 para una exposición detallada del crecimiento celular). Los factores implicados son los siguientes:

- **Factores de crecimiento.** El factor de crecimiento hepatocitario (HGF) y su receptor c-Met son elementos clave para el crecimiento del hígado y la función de los hepatocitos<sup>1</sup>. El HGF (también denominado factor *scatter*) fue identificado inicialmente en el suero de ratas hepatectomizadas como un potente mitógeno para hepatocitos en cultivo; es producido en el hígado por células no parenquimatosas y

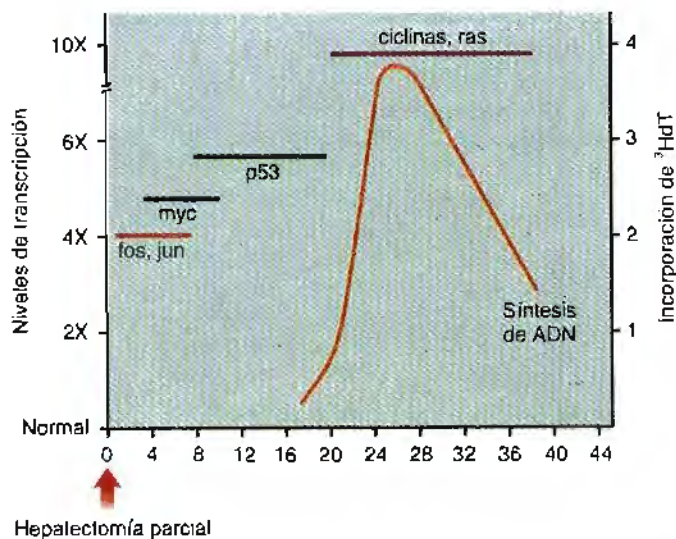


Figura 2-1

Expresión de protooncogenes tras hepatectomía parcial y su relación con la síntesis de ADN por los hepatocitos. (Cortesía de Nelson Fausto, University of Washington, Seattle, WA.)

por células mesenquimales en muchos órganos. Los niveles plasmáticos de HGF aumentan rápidamente tras la hepatectomía parcial. Tanto el *TGF-α* como el *factor de crecimiento epidérmico (EGF)* también son mitógenos para los hepatocitos en cultivo, y en estudios experimentales se ha sugerido que el EGF puede desempeñar un papel mitógeno en las fases iniciales tras la hepatectomía parcial, mientras que el *TGF-α* actúa en fases posteriores.

■ **Citocinas:** la *interleucina-6 (IL-6)* y el *factor de necrosis tumoral-α (TNF-α)* son componentes importantes de las vías de señal iniciales implicadas en la regeneración. La relevancia funcional de la IL-6 fue demostrada en ratones transgénicos que carecen de estas citocinas. En estos animales, la regeneración hepatocitaria defectuosa da lugar a una necrosis hepática masiva tras la hepatectomía parcial, que se puede prevenir mediante la administración de IL-6<sup>5</sup>.

Sin embargo, ninguno de estos factores de crecimiento o citocinas son suficientes para inducir la proliferación en los hepatocitos normales *in vivo*, y se ha propuesto que es necesaria una señal de *cebado* inicial sobre las células hepáticas restantes para que se produzca el efecto completo de estos mitógenos (Fig. 2-2). Entre estas señales de cebado se incluye la degradación de la matriz extracelular, que convertiría el HGF inactivo asociado a la matriz en su forma activa, con capacidad de unión a receptor. Ciertas hormonas, como la norepinefrina, cuyo nivel en sangre también aumenta tras la hepatectomía, y la insulina, pueden actuar como adyuvantes de la proliferación celular. La interrupción del crecimiento celular, después de que se ha restablecido la masa hepática, parece estar causada por *inhibidores del crecimiento* producidos en el propio hígado. Uno de estos inhibidores es el *TGF-β*, que es sintetizado por células no parenquimatosas del hígado.

Además de los hepatocitos diferenciados proliferantes, el hígado del adulto contiene una pequeña población de *células madre* localizadas en la unión entre los hepatocitos y los segmentos más pequeños del árbol biliar<sup>6</sup>. Estas células presentan diversas opciones de desarrollo, entre ellas su diferenciación hacia hepatocitos y epitelio de los conductos biliares. Las células madre no desempeñan un papel importante en la hiperplasia que se produce tras la hepatectomía, pero pueden participar en la regeneración que tiene lugar tras ciertas formas de lesión hepática, como la hepatitis.

### HIPERPLASIA PATOLÓGICA

La mayor parte de las formas de *hiperplasia patológica* representan casos de *estimulación hormonal excesiva* o los *efectos de factores de crecimiento sobre las células efectoras*. Un ejemplo de hiperplasia inducida por estimulación hormonal es la hiperplasia del endometrio. Tras un período menstrual normal, se produce una fase rápida de actividad proliferativa. Como es bien sabido, esta proliferación está potenciada por las hormonas hipofisiarias y por los estrógenos de origen ovárico. Su interrupción se debe al incremento en los niveles de progesterona, habitualmente 10 a 14 días antes del siguiente período menstrual. Sin embargo, en algunos casos se altera el equilibrio entre los estrógenos y la progesterona. Este desequilibrio da lugar a un incremento absoluto o relativo en la cantidad de estrógenos o de ambas hormonas, con la consiguiente hiperplasia de las glándulas endometriales. Aunque esta forma de hiperplasia es una causa frecuente de hemorragia menstrual patológica, el proceso hipoplásico permanece controlado: si desaparece la estimulación estrogénica, también lo hace la hiperplasia. Por tanto, este proceso responde al control del crecimiento regular de las células. Como se expone en el Capítulo 8, Neoplasia, es precisamente esta respuesta frente a los mecanismos reguladores norma-

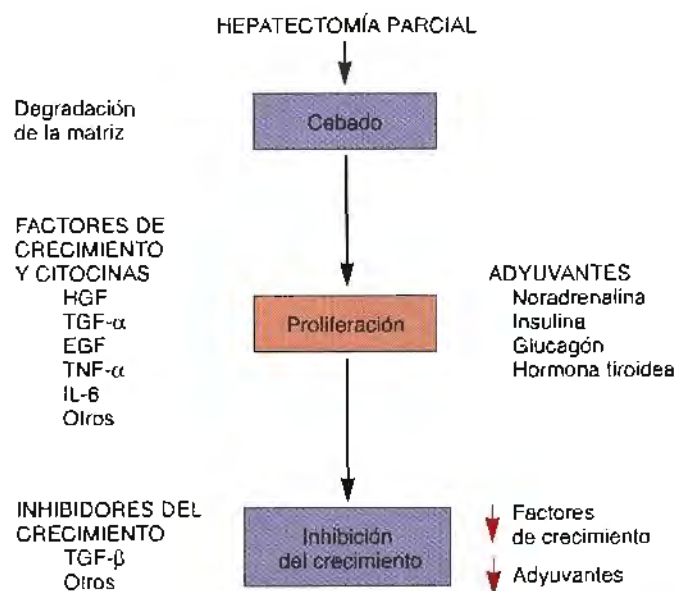


Figura 2-2

Secuencia postulada de acontecimientos en la hiperplasia compensadora tras la hepatectomía parcial.

les de control lo que diferencia la hiperplasia patológica benigna del cáncer. Sin embargo, la hiperplasia patológica constituye un terreno fértil en el que se puede iniciar finalmente la proliferación cancerosa. Por tanto, las pacientes con hiperplasia endometrial presentan un riesgo aumentado de cáncer endometrial (Capítulo 24).

La hiperplasia es también una respuesta importante de las células del tejido conjuntivo en la curación de heridas, en la que los fibroblastos proliferantes y los vasos sanguíneos ayudan a la reparación (Capítulo 4). En estas circunstancias, los factores de crecimiento son los responsables de la hiperplasia. La estimulación por factores de crecimiento también está implicada en la hiperplasia que acompaña a ciertas infecciones virales, como las producidas por los virus del papiloma humano, que dan lugar a verrugas cutáneas y a diversas lesiones mucosas constituidas por masas de epitelio hiperplásico.

## Hipertrofia

La hipertrofia hace referencia a un aumento del tamaño de las células y, con dicho cambio, a un aumento del tamaño del órgano. Así pues, el órgano hipertrofiado no posee células nuevas, sino células más grandes. El mayor tamaño de las células no se debe a tumefacción o hinchazón celular, sino a la síntesis de más componentes estructurales.

La hipertrofia puede ser fisiológica o patológica y está provocada por una mayor demanda funcional o por una estimulación hormonal específica. El crecimiento fisiológico masivo del útero durante el embarazo es un buen ejemplo de hipertrofia acompañada de hiperplasia (Fig. 2-3A). La hipertrofia celular es estimulada por las hormonas estrogénicas a través de los receptores estrogénicos del músculo liso, los cuales permiten que las hormonas interactúen con el ADN nuclear, que fi-

nalmente conduce a un aumento de la síntesis de proteínas del músculo liso y del tamaño celular (Fig. 2-3B). De la misma forma, la prolactina y los estrógenos causan hipertrofia de las mamas durante la lactancia. Éstos son ejemplos de hipertrofia fisiológica secundaria a estimulación hormonal.

Un ejemplo de hipertrofia como respuesta adaptativa es el aumento del volumen muscular que se puede observar en dos contextos. Las células del músculo estriado, tanto el cardíaco como el esquelético, son las que gozan de mayor capacidad de hipertrofia, debido quizás a que no se pueden adaptar a un aumento de las demandas metabólicas mediante división mitótica y formación de más células que compartan el trabajo. El estímulo que conduce con mayor frecuencia a la hipertrofia del músculo estriado parece ser principalmente el aumento de la cantidad de trabajo. En el corazón, el estímulo más frecuente es la sobrecarga hemodinámica crónica, bien por hipertensión o bien por algún defecto valvular; en el músculo esquelético es el trabajo intenso. Se sintetizan más proteínas y filamentos, alcanzándose un equilibrio entre la demanda y la capacidad funcional de la célula. El aumento del número de miofilamentos permite una mayor cantidad de trabajo con un nivel de actividad metabólica por unidad de volumen celular similar al soportado por la célula normal. De esta forma, el caballo de carga tira fácilmente de una carga que deslomaría a un poni.

En la hipertrofia no sólo se altera el tamaño, sino también el fenotipo de cada miocito (Fig. 2-4)<sup>7</sup>. En la sobrecarga de volumen sobre el miocardio, se vuelven a expresar los genes que normalmente sólo lo hacen durante las fases iniciales del desarrollo. Por ejemplo, en el corazón embrionario el gen que codifica el factor auricular natriurético (ANF) se expresa tanto en la aurícula como en el ventrículo. Tras el nacimiento, la expresión ventricular del gen queda selectivamente suprimida<sup>8</sup>. Sin embargo, la hipertrofia cardíaca se acompaña de una nueva inducción en la expresión del gen ANF<sup>9</sup>. El ANF es una

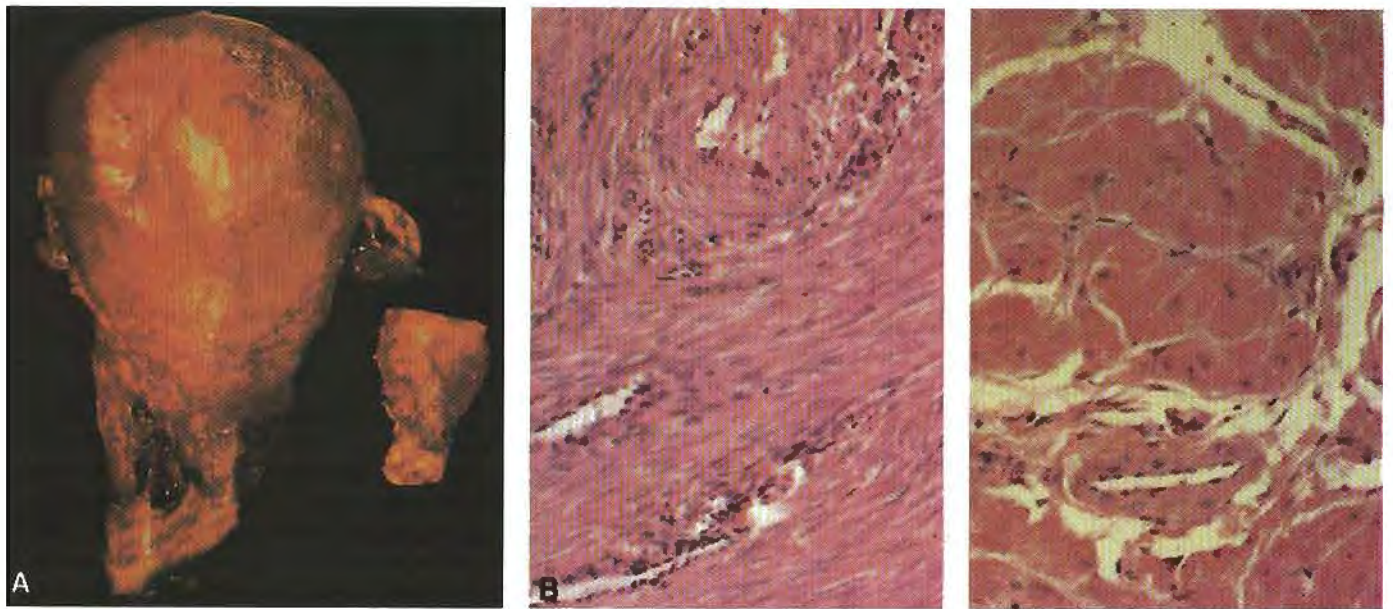


Figura 2-3

Hipertrofia fisiológica del útero durante el embarazo. A. Aspecto macroscópico de un útero normal (derecha) y de un útero grávido (extirpado por hemorragia posparto) (izquierda). B. Células musculares lisas pequeñas y fusiformes del miometrio de un útero normal (izquierda) en comparación con las células grandes y redondeadas de un útero grávido (derecha).

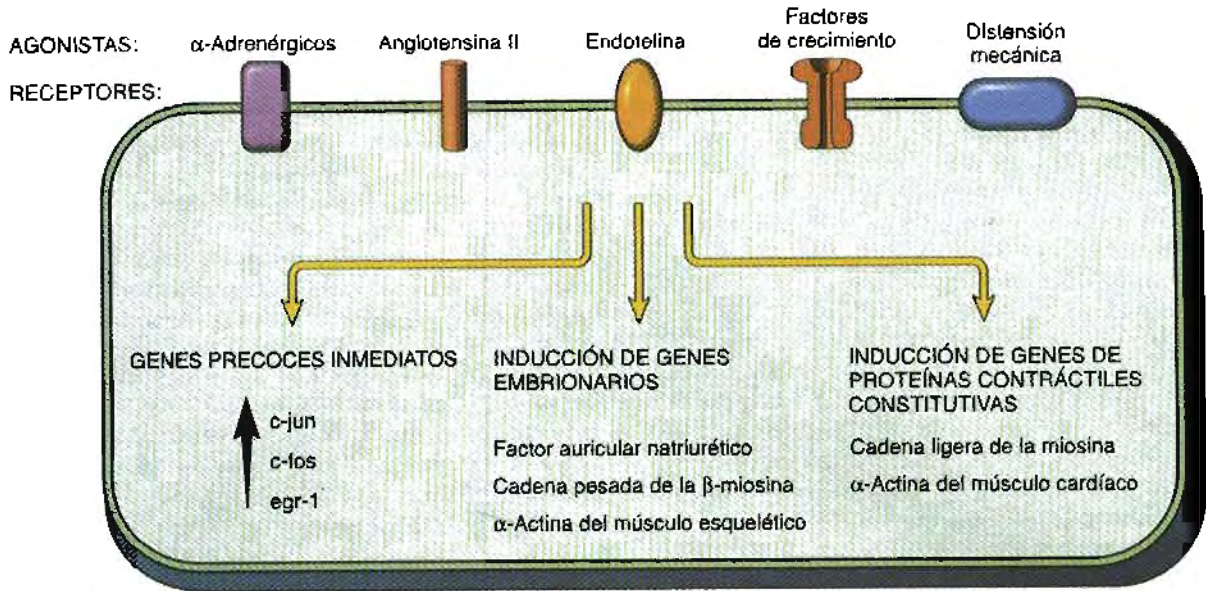


Figura 2-4

Cambios fenotípicos en la hipertrofia referidos en el esquema a las fibras miocárdicas sometidas a sobrecarga hemodinámica (véase el texto).

hormona peptídica que provoca la secreción de sal por parte del riñón, disminuyendo el volumen y presión sanguíneos y, por tanto, *reduciendo* la carga hemodinámica.

Se produce también un cambio en la síntesis de proteínas contráctiles, desde las formas adultas a las fetales o neonatales. Por ejemplo, la expresión de la cadena pesada α-miosina (α-MHC) es sustituida por la de la β-MHC, lo que da lugar a una disminución en la actividad de la adenosina trifosfatasa (ATPasa) de la miosina y una contracción más lenta y más económica desde el punto de vista energético. Durante la hipertrofia se activan también otros genes, como los que codifican algunos de los factores reguladores iniciales (c-fos, c-jun, egr-1); los factores de crecimiento (TGF-β, factor de crecimiento 1 de tipo insulina [IGF-1], factor de crecimiento de fibroblastos [FGF]); los agentes vasoactivos (agonistas α-adrenérgicos, endotelina-1 y angiotensina II), y componentes implicados en las vías de señal mediadas por receptor, como son los receptores (p. ej., receptor de IGF-1) y las cinasas (p. ej., proteína cinasa C)<sup>10</sup>. Estos factores se exponen con detalle en el Capítulo 4.

¿Cuáles son los desencadenantes de la hipertrofia y de estos cambios de la expresión génica? En el corazón existen al menos dos grupos de señales: los *desencadenantes mecánicos*, como el estiramiento, y los *desencadenantes tróficos*, como los factores de crecimiento polipeptídicos y las sustancias vasoactivas (angiotensina II, agonistas α-adrenérgicos). Los modelos actuales sugieren que los factores de crecimiento o las sustancias vasoactivas producidos por las células cardíacas no musculares o por los propios miocitos en respuesta al estrés hemodinámico regulan de manera selectiva la expresión de los genes que conducen a la hipertrofia de los miocitos<sup>11</sup>.

Cualquiera que sea el mecanismo exacto de la hipertrofia, el proceso alcanza finalmente un límite más allá del cual el aumento de la masa muscular ya no es capaz de compensar el in-

cremento de la carga, y aparece la insuficiencia cardíaca. En esta fase, se producen diversos cambios *degenerativos* en las fibras miocárdicas; los más importantes de estos cambios son la lisis y la pérdida de los elementos contráctiles miofibrilares. La muerte de miocitos se puede producir por apoptosis o por necrosis<sup>12</sup>. Los factores limitantes para la hipertrofia sostenida y las causas de la disfunción cardíaca son poco conocidos; pueden estar en relación con la limitación del aporte vascular a las fibras aumentadas de tamaño, con la disminución de la capacidad oxidativa de las mitocondrias, con las alteraciones en la síntesis y degradación de las proteínas, o con las alteraciones del citoesqueleto.

## Atrofia

La *disminución en el tamaño de la célula por una pérdida de sustancias celulares se conoce como atrofia*. Representa una forma de respuesta adaptativa. Cuando se afecta un número suficiente de células, todo el tejido u órgano disminuye de tamaño o se atrofia. La atrofia puede ser fisiológica o patológica. La *atrofia fisiológica* es frecuente durante las fases iniciales del desarrollo. Algunas estructuras embrionarias, como la notocorda o el conducto tirogloso, sufren atrofia durante el desarrollo fetal. El útero disminuye de tamaño al poco tiempo del parto, en lo que constituye una forma de atrofia fisiológica. La *atrofia patológica* depende de la causa básica y puede ser localizada o generalizada. Las causas más frecuentes de atrofia son las siguientes:

- **Disminución de la cantidad de trabajo (atrofia por falta de utilización):** cuando se produce la fractura de un hueso en un miembro y se inmoviliza éste con una escayola o cuando el paciente requiere reposo completo en cama, el músculo esquelético se atrofia rápidamente. La rápida disminución

inicial del tamaño celular es reversible cuando se vuelve a reanudar la actividad física. Si la falta de utilización del músculo es más prolongada, las fibras musculares esqueléticas disminuyen en número y tamaño, y se acompañan de un aumento de la reabsorción ósea, que conduce a la osteoporosis por falta de utilización.

- **Pérdida de inervación (atrofia por desnervación):** la función normal del músculo esquelético depende de su inervación. La lesión de los nervios conduce rápidamente a una atrofia de las fibras musculares inervadas por los mismos (Capítulo 29).
- **Disminución del aporte sanguíneo:** la disminución del aporte sanguíneo (isquemia) a un tejido debido a enfermedad arterial oclusiva da lugar a la atrofia de ese tejido a causa de la pérdida progresiva de células del mismo. En los adultos mayores, el cerebro sufre una atrofia progresiva, debido posiblemente a que la aterosclerosis disminuye su aporte vascular (Fig. 2-5).
- **Nutrición insuficiente:** la malnutrición proteico-calórica intensa (marasmo) da lugar a la utilización del músculo esquelético como fuente de energía, después del agotamiento de otras reservas energéticas como los depósitos de grasa. Este proceso conduce a una importante pérdida de la masa muscular.
- **Pérdida de la estimulación endocrina:** Muchas glándulas endocrinas, la mama y los órganos de reproducción dependen de la estimulación endocrina para su función normal. La pérdida de la estimulación estrogénica tras la menopausia conduce a una atrofia fisiológica del endometrio, del epitelio vaginal y de la mama.
- **Envejecimiento (atrofia senil):** el proceso de envejecimiento se acompaña de la pérdida de células. Desde el punto de vista morfológico, se observa en los tejidos que contienen células permanentes, especialmente en el cerebro y el corazón.
- **Presión:** la compresión tisular durante un cierto período de tiempo puede causar atrofia. Un tumor benigno que aumen-

ta de tamaño puede causar la atrofia de los tejidos adyacentes comprimidos. Probablemente, la atrofia en este contexto es el resultado de los cambios isquémicos secundarios a un aporte sanguíneo que queda comprometido por la masa en crecimiento.

Los cambios celulares fundamentales son idénticos en todos estos contextos, y representan un retroceso de la célula hacia un tamaño más pequeño en el que todavía es posible su supervivencia. La atrofia consiste en una reducción de los componentes estructurales de la célula. En el músculo, las células contienen menos mitocondrias y miofilamentos, así como una cantidad menor de retículo endoplásmico. Al equilibrar el volumen celular con los niveles menores de aporte sanguíneo, de nutrición o de estimulación trófica, se alcanza un nuevo punto de equilibrio. Aunque *las células atroficas pueden presentar un grado menor de función, no están muertas*. Sin embargo, la *apoptosis* o muerte celular programada (Capítulo 1) puede estar inducida por las mismas señales que causan atrofia y, por tanto, puede contribuir a la pérdida de la masa del órgano. Por ejemplo, la apoptosis contribuye a la regresión de los órganos endocrinos tras la desaparición de las hormonas y a la pérdida de volumen de las glándulas secretoras cuando se produce la obstrucción de sus conductos.

Los mecanismos bioquímicos responsables de la atrofia no se conocen con precisión, aunque es probable que afecten al equilibrio entre la síntesis y degradación de las proteínas. La regulación de la degradación de las proteínas desempeña probablemente un papel clave en la atrofia. Las células de los mamiíferos contienen múltiples sistemas proteolíticos que realizan diversas funciones. Los *lisosomas* contienen hidrolasas ácidas (p. ej., catepsinas) y otras enzimas que degradan las proteínas que han sufrido endocitosis desde el ambiente extracelular y de la superficie de la célula, así como también otros componentes celulares. La *vía ubiquitina-proteasoma* es la responsable de la degradación de muchas proteínas citosólicas

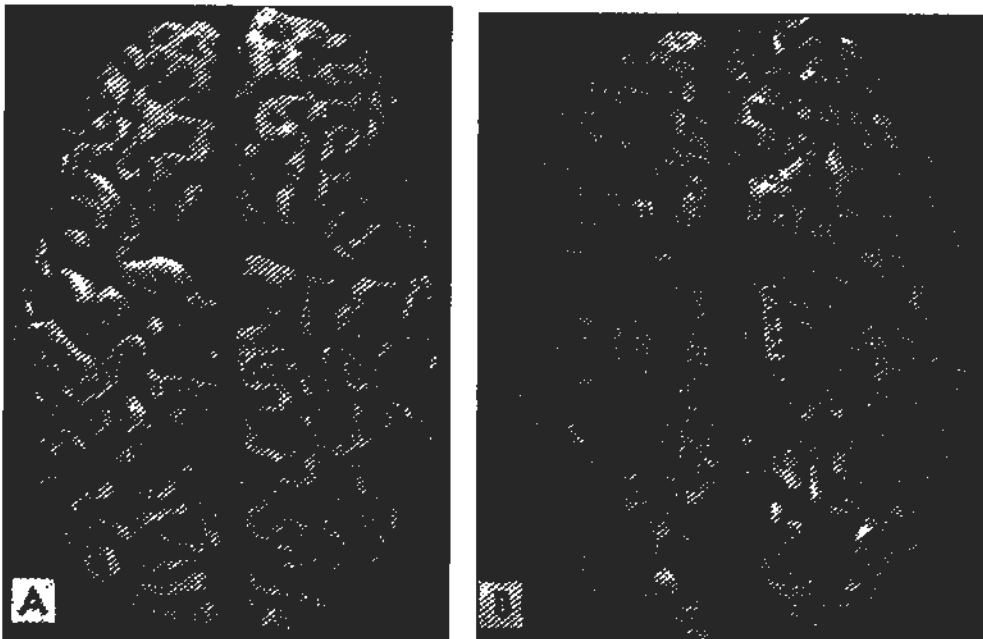


Figura 2-5

A, Atrofia fisiológica del cerebro en un varón de 82 años de edad. Las meninges han sido despegadas. B, Cerebro normal de un varón de 36 años de edad.

y nucleares<sup>13</sup>. Las proteínas degradadas mediante este proceso se conjugan en primer lugar con ubiquitina y después son degradadas en el interior de grandes complejos proteolíticos citoplásmicos, o proteasomas. Esta vía parece ser la responsable de la proteólisis acelerada en diversos procesos catabólicos, entre ellos la caquexia del cáncer. Las hormonas, especialmente los glucocorticoides y la hormona tiroidea, estimulan la degradación proteica mediada por proteasomas; la insulina se opone a estas acciones. Además, las citocinas como el TNF- $\alpha$  y la IL-1 $\beta$ , son capaces de generar señales para la proteólisis muscular acelerada a través de este mecanismo.

En muchas situaciones, la atrofia también se acompaña de un incremento importante en el número de vacuolas autofágicas. Como ya se ha señalado, estas vacuolas, rodeadas por membrana y que permanecen en el interior de la célula, contienen fragmentos de componentes celulares (p. ej., mitocondrias, retículo endoplásmico), que están destinados a la destrucción; los lisosomas descargan su contenido de enzimas proteolíticas en estas vacuolas. Más adelante, los componentes celulares son digeridos. Algunos de los restos celulares que existen en el interior de las vacuolas autofágicas pueden resistir la digestión y permanecer como *cuerpos residuales* rodeados por membrana, como un sarcófago en el citoplasma. Un ejemplo de estos cuerpos residuales lo constituyen los *gránulos de lipofuscina*, que se exponen en el Capítulo 1. Cuando

están presentes en cantidades suficientes, imparten una *coloración marrón* al tejido (atrofia parda).

Obviamente, la atrofia puede progresar hasta el punto en que las células son lesionadas y mueren. Si el aporte sanguíneo es insuficiente incluso para mantener la vida de las células atroficas, se pueden producir lesión y muerte celulares. Entonces, el tejido atrófico queda sustituido por tejido graso.

## Metaplasia

La metaplasia es un cambio reversible en el cual una célula adulta (epitelial o mesenquimal) es sustituida por otra célula adulta de un tipo diferente<sup>14</sup>. También puede representar la sustitución adaptativa de unas células más sensibles al estrés por otros tipos celulares que soporten mejor las condiciones adversas.

La metaplasia adaptativa más frecuente es la de epitelio cilíndrico a escamoso o plano (Fig. 2-6A), como ocurre en el aparato respiratorio en respuesta a la irritación crónica. En el fumador habitual de cigarrillos, las células epiteliales cilíndricas ciliadas normales de la tráquea y los bronquios a menudo son sustituidas, difusa o focalmente, por células epiteliales escamosas estratificadas. Los cálculos en los conductos excretores de las glándulas salivales, el páncreas o los conductos biliares pueden causar una sustitución del epitelio cilíndrico

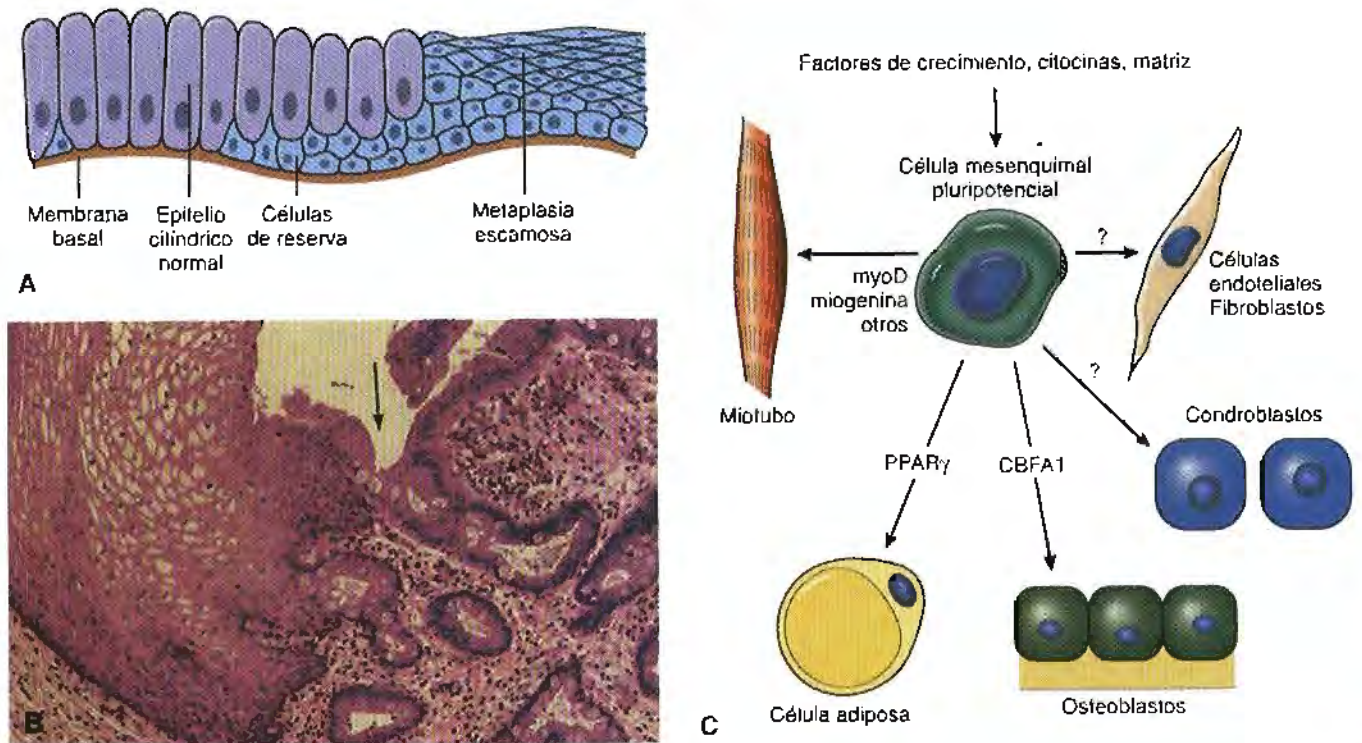


Figura 2-6

Metaplasia. A, Esquema de la metaplasia cilíndrica a escamosa. B, Transformación neoplásica del epitelio escamoso estratificado esofágico (izquierda) a epitelio cilíndrico maduro (la denominada metaplasia de Barrett). C, Líneas de diferenciación de las células precursoras. La activación de proteínas reguladoras clave por factores de crecimiento, citocinas o componentes de la matriz hace que las células precursoras se comprometan en la diferenciación hacia líneas celulares específicas. La diferenciación de los miotubos requiere la acción combinada de varios factores (p. ej., myo D, miogenina); las células adiposas requieren PPAR- $\gamma$ ; las células osteogénicas necesitan CBFA-1, y las células endoteliales y los fibroblastos requieren factores todavía desconocidos. (C, Adaptado y modificado de Rodan GA, Harada S: The missing bone. Cell 89:677, 1997.)

secretor normal por un epitelio escamoso estratificado no funcionante. El déficit de vitamina A (ácido retinoico) induce una metaplasia escamosa en el epitelio respiratorio, y el exceso de vitamina A *suprime* la queratinización (Capítulo 10). En todos estos casos, el epitelio escamoso estratificado, más robusto, puede sobrevivir en unas condiciones en las que el epitelio especializado, más frágil, habría sucumbido muy probablemente. Aunque las células escamosas metaplásicas del aparato respiratorio son capaces de sobrevivir, se pierde un importante mecanismo de protección: la secreción de moco. Por tanto, la metaplasia epitelial es un arma de doble filo y, en muchas circunstancias, representa un cambio indeseable. *Es más, los estímulos que predisponen a la metaplasia, si se mantienen, pueden inducir una transformación cancerosa del epitelio metaplásico.* De este modo, el tipo habitual de cáncer en el aparato respiratorio está constituido por células escamosas.

También se puede producir una *metaplasia del epitelio escamoso al epitelio de tipo cilíndrico*, como ocurre en la *esofagitis de Barrett*, en la que el epitelio escamoso del esófago es sustituido por células cilíndricas de tipo intestinal (Cap. 18) (Fig. 2-6B). Los cánceres resultantes que pueden surgir son (adeno) carcinomas glandulares.

La *metaplasia del tejido conjuntivo* es la formación de cartilago, hueso o tejido adiposo (tejidos mesenquimales) en otros tejidos que normalmente no contienen estos elementos. Por ejemplo, la formación de hueso en el músculo (que se denomina *miositis osificante*) se observa a veces tras una fractura ósea. Este tipo de metaplasia no representa de forma tan clara una respuesta adaptativa.

La metaplasia parece originarse por la reprogramación de las células madre que sabemos existen en la mayor parte de los epitelios (denominadas *células de reserva*), o bien de las células mesenquimales indiferenciadas presentes en el tejido conjuntivo. En una transformación neoplásica, estas células precursoras se diferencian hacia otros tipos celulares. Esta modificación es desencadenada por cambios en las señales generadas por mezclas de citocinas, factores de crecimiento y componentes de la matriz extracelular en el ambiente de la célula. En el proceso están implicados genes con especificidad tisular y genes de diferenciación, de los que se está identificando un número cada vez mayor. Por ejemplo, las proteínas de morfogénesis ósea (BMP, *bone morphogenetic proteins*), que son miembros de la superfamilia TGF- $\beta$ , inducen la expresión condrogénica u osteogénica en células indiferenciadas mesenquimales, al tiempo que suprimen la diferenciación hacia músculo o tejido adiposo<sup>15</sup>. Estos factores de crecimiento, que actúan como desencadenantes externos, inducen más adelante factores de transcripción específicos que inician la cascada de genes con especificidad de fenotipo hacia una célula completamente diferenciada (Fig. 2-6C). Estos factores de transcripción son: MyoD, para el músculo; PPAR $\gamma$ , para el tejido adiposo, y CBFA-1, para la diferenciación osteoblástica<sup>16</sup>. En la mayor parte de los casos no se sabe cuál es el mecanismo por el que estas vías normales se descarrían y dan lugar a metaplasia. En el caso del déficit o el exceso de vitamina A, se sabe que el ácido retinoico regula el crecimiento celular, la diferenciación y los patrones tisulares<sup>17</sup>. Ciertos fármacos *citostáticos* producen la disrupción de los patrones de metilación del DNA y pueden transformar las células mesenquimales de un tipo (fibroblasto) a otro tipo (músculo, cartilago).

## ACUMULACIONES INTRACELULARES

Una de las manifestaciones celulares de los trastornos metabólicos en la células es la acumulación intracelular de cantidades anormales de diversas sustancias. Las sustancias almacenadas o apiladas pertenecen a tres categorías: 1) *constituyentes celulares normales* acumulados en exceso, como el agua, los lípidos, las proteínas y los carbohidratos; 2) *sustancias anómalas*, ya sean exógenas, como un mineral o productos de los agentes infecciosos, o endógenas, como los productos de la síntesis o el metabolismo anómalo, y 3) *pigmentos*. Estas sustancias se pueden acumular de forma transitoria o permanente, y pueden ser inocuas para las células, aunque en ocasiones son muy tóxicas. La sustancia se puede localizar en el citoplasma (con frecuencia dentro de los lisosomas) o en el núcleo. En algunos casos, es posible que la célula esté produciendo la sustancia anormal, y en otros puede que se trate simplemente de un almacenamiento de productos de procesos patológicos que tienen lugar en cualquier parte del cuerpo.

Muchos procesos originan acumulaciones intracelulares anormales en células no neoplásicas, pero la mayor parte se pueden dividir en tres tipos generales (Fig. 2-7).

1. *Una sustancia endógena normal se produce a una velocidad normal o aumentada, pero la tasa de metabolismo es inadecuada para eliminarla.* Un ejemplo de este tipo de proceso es el cambio de grasa en el hígado debido a la acumulación intracelular de triglicéridos (véase más adelante). Otro ejemplo lo constituyen las gotas de reabsorción de proteína en los túbulos renales, debido al aumento en la filtración de proteínas en el glomérulo.
2. *Una sustancia endógena normal o anómala se acumula debido a la existencia de defectos genéticos o adquiridos en el metabolismo, empaquetado, transporte o secreción de esa sustancia.* Un ejemplo lo constituye el grupo de procesos patológicos secundarios a defectos genéticos de enzimas específicas implicadas en el metabolismo de los lípidos y los carbohidratos, con el consiguiente depósito intracelular de estas sustancias, principalmente en los lisosomas. Son las denominadas enfermedades por almacenamiento o depósito, y se exponen en el Capítulo 5. Otro ejemplo lo constituye el déficit de *alfa<sub>1</sub>-antitripsina*, en el que una única sustitución de un aminoácido en la enzima produce defectos en el plegamiento de la proteína, con acumulación de la enzima en el retículo endoplásmico de los hepatocitos en forma de inclusiones eosinófilas globulares (véase más adelante y Capítulo 19).
3. *Una sustancia exógena anómala se deposita y acumula debido a que las células no poseen la maquinaria enzimática para degradar esa sustancia ni la capacidad para transportarla a otros lugares.* Las acumulaciones de partículas de carbón y sustancias químicas no metabolizables, como las partículas de sílice, son ejemplos de este tipo de alteraciones.

*Cualquiera que sea la naturaleza y origen de la acumulación intracelular, implica el almacenamiento de algún producto en las células individuales.* Si la sobrecarga se debe a un trastorno sistémico y puede ser sometida a control, la acumulación es reversible. Por otra parte, en las enfermedades genéticas por almacenamiento, la acumulación es progresiva, y las



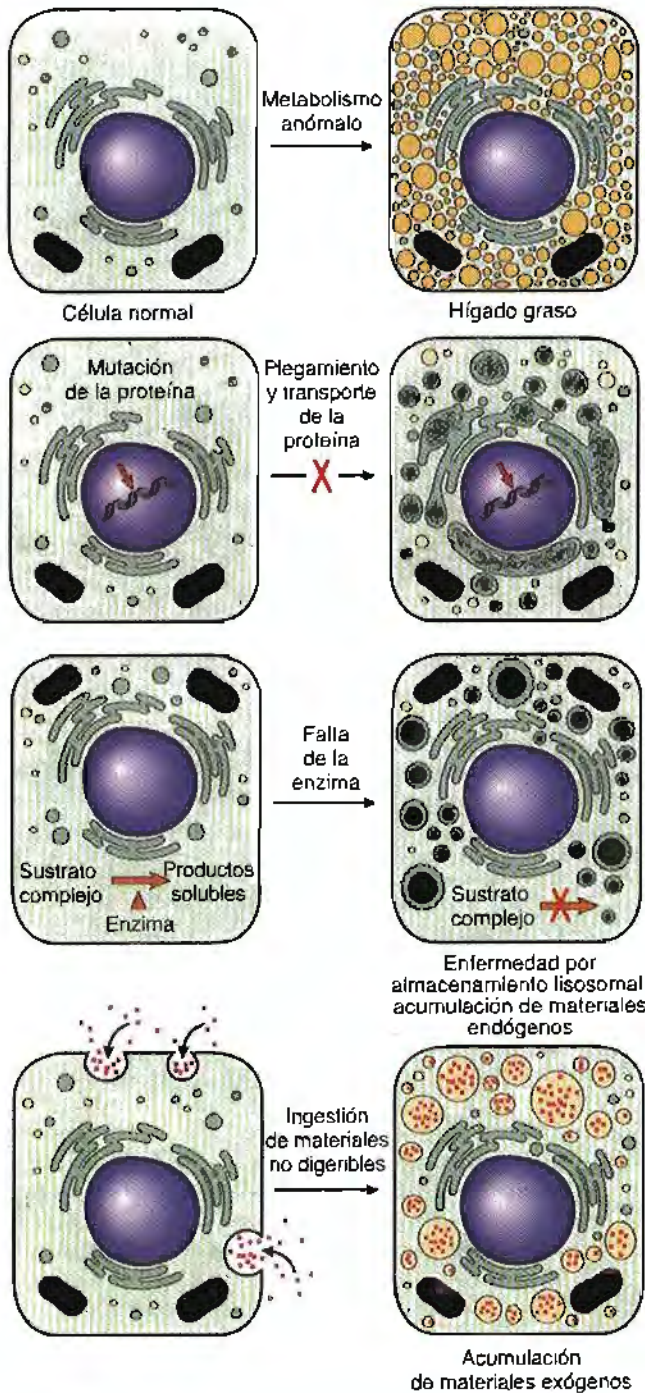


Figura 2-7

Mecanismos generales de acumulación intracelular: 1) metabolismo anómalo, como en el cambio graso en el hígado; 2) mutaciones que causan alteraciones en el transporte y plegamiento de las proteínas, como en el déficit de  $\alpha_1$ -antitripsina; 3) déficit en enzimas cruciales que impide la descomposición de sustratos que se acumulan en los lisosomas, como en las enfermedades por almacenamiento lisosomal, y 4) incapacidad para degradar las partículas fagocitadas, como en la hemosiderosis y en la acumulación de pigmento de carbono.

células pueden sobrecargarse en tal medida que causen una lesión secundaria, que conduce, en algunos casos, a la muerte del tejido y del paciente.

## Lípidos

Todos los tipos principales de lípidos se pueden acumular en las células: triglicéridos, colesterol/ésteres de colesterol y fosfolípidos. Los fosfolípidos, como ya se ha visto, son componentes de las figuras de mielina que se pueden observar en las células necróticas. Además, en las enfermedades por almacenamiento o depósito lisosomal, se acumulan complejos anómalos de lípidos y carbohidratos (Capítulo 6). Aquí nos centraremos en las acumulaciones de triglicéridos y colesterol.

## ESTEATOSIS (CAMBIO GRASO)

Los términos *esteatosis* y *cambio graso* describen acumulaciones anormales de triglicéridos dentro de las células parenquimatosas. El cambio graso se observa a menudo en el hígado debido a que se trata del órgano principal implicado en el metabolismo de las grasas, pero también se produce en el corazón, músculo y riñón. Las causas de la esteatosis son: toxinas, malnutrición proteica, diabetes mellitus, obesidad y anoxia. En las naciones industrializadas, la causa más común, con diferencia, de cambio graso significativo en el hígado (hígado graso) es el abuso de alcohol (Capítulo 19)<sup>18</sup>.

Existen diferentes mecanismos que explican la acumulación de triglicéridos en el hígado. Normalmente, los ácidos grasos libres procedentes del tejido adiposo o de los alimentos son transportados hasta los hepatocitos. En el hígado, son esterificados a triglicéridos, convertidos en colesterol o fosfolípidos, o bien oxidados a cuerpos cetónicos. Algunos ácidos grasos también son sintetizados a partir de acetato. La liberación de triglicéridos de los hepatocitos requiere su asociación con apoproteínas para formar lipoproteínas, que pueden a su vez viajar por la circulación (Capítulo 5). La acumulación en exceso de triglicéridos dentro del hígado puede ser debida a defectos en cualquiera de los acontecimientos de la secuencia desde la entrada del ácido graso hasta la salida de la lipoproteína (Fig. 2-8A). Algunos de estos defectos están inducidos por el alcohol, una hepatotóxica que altera las funciones mitocondrial y microsomal. El  $\text{CCl}_4$  y la malnutrición proteica actúan disminuyendo la síntesis de apoproteínas. La anoxia inhibe la oxidación de los ácidos grasos. La inanición aumenta la movilización de ácidos grasos desde sus almacenamientos periféricos.

El significado del cambio graso depende de la causa y gravedad de la acumulación. Cuando es leve, puede que no tenga ningún efecto sobre la función celular. Un cambio graso más grave puede deteriorar la función celular pero, salvo que se deterioren de forma irreversible procesos intracelulares vitales (p. ej., en la intoxicación por  $\text{CCl}_4$ ), el cambio graso puede ser precursor de muerte celular, pero debe recalcar que las células pueden morir sin sufrir cambio graso.

**MORFOLOGÍA.** El cambio graso se observa, con mayor frecuencia, en el hígado y el corazón. En todos los órganos, el cambio graso aparece en forma de vacuolas claras dentro de las células parenquimatosas. Las acumulaciones intracelulares de agua o polisacáridos (p. ej., glucógeno) pueden producir tam-

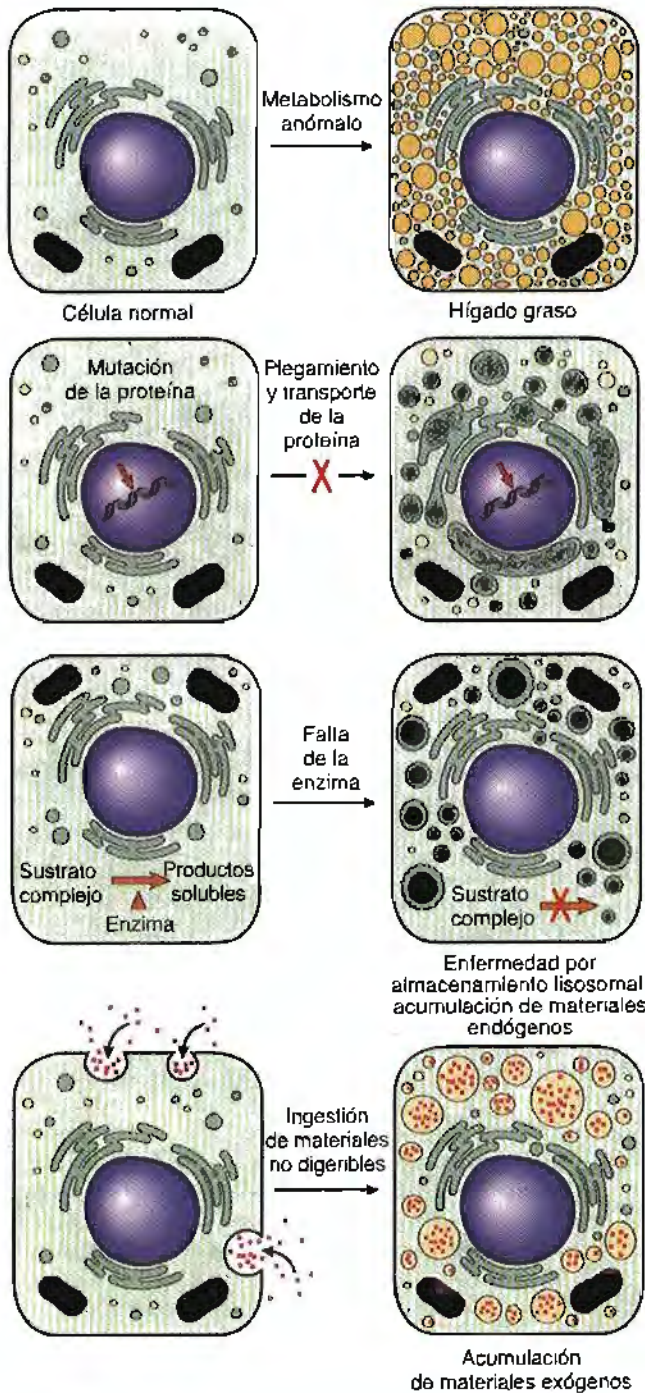


Figura 2-7

Mecanismos generales de acumulación intracelular: 1) metabolismo anómalo, como en el cambio graso en el hígado; 2) mutaciones que causan alteraciones en el transporte y plegamiento de las proteínas, como en el déficit de  $\alpha_1$ -antitripsina; 3) déficit en enzimas cruciales que impide la descomposición de sustratos que se acumulan en los lisosomas, como en las enfermedades por almacenamiento lisosomal, y 4) incapacidad para degradar las partículas fagocitadas, como en la hemosiderosis y en la acumulación de pigmento de carbono.

células pueden sobrecargarse en tal medida que causen una lesión secundaria, que conduce, en algunos casos, a la muerte del tejido y del paciente.

## Lípidos

Todos los tipos principales de lípidos se pueden acumular en las células: triglicéridos, colesterol/ésteres de colesterol y fosfolípidos. Los fosfolípidos, como ya se ha visto, son componentes de las figuras de mielina que se pueden observar en las células necróticas. Además, en las enfermedades por almacenamiento o depósito lisosomal, se acumulan complejos anómalos de lípidos y carbohidratos (Capítulo 6). Aquí nos centraremos en las acumulaciones de triglicéridos y colesterol.

## ESTEATOSIS (CAMBIO GRASO)

Los términos *esteatosis* y *cambio graso* describen acumulaciones anormales de triglicéridos dentro de las células parenquimatosas. El cambio graso se observa a menudo en el hígado debido a que se trata del órgano principal implicado en el metabolismo de las grasas, pero también se produce en el corazón, músculo y riñón. Las causas de la esteatosis son: toxinas, malnutrición proteica, diabetes mellitus, obesidad y anoxia. En las naciones industrializadas, la causa más común, con diferencia, de cambio graso significativo en el hígado (hígado graso) es el abuso de alcohol (Capítulo 19)<sup>18</sup>.

Existen diferentes mecanismos que explican la acumulación de triglicéridos en el hígado. Normalmente, los ácidos grasos libres procedentes del tejido adiposo o de los alimentos son transportados hasta los hepatocitos. En el hígado, son esterificados a triglicéridos, convertidos en colesterol o fosfolípidos, o bien oxidados a cuerpos cetónicos. Algunos ácidos grasos también son sintetizados a partir de acetato. La liberación de triglicéridos de los hepatocitos requiere su asociación con apoproteínas para formar lipoproteínas, que pueden a su vez viajar por la circulación (Capítulo 5). La acumulación en exceso de triglicéridos dentro del hígado puede ser debida a defectos en cualquiera de los acontecimientos de la secuencia desde la entrada del ácido graso hasta la salida de la lipoproteína (Fig. 2-8A). Algunos de estos defectos están inducidos por el alcohol, una hepatotóxica que altera las funciones mitocondrial y microsomal. El  $\text{CCl}_4$  y la malnutrición proteica actúan disminuyendo la síntesis de apoproteínas. La anoxia inhibe la oxidación de los ácidos grasos. La inanición aumenta la movilización de ácidos grasos desde sus almacenamientos periféricos.

El significado del cambio graso depende de la causa y gravedad de la acumulación. Cuando es leve, puede que no tenga ningún efecto sobre la función celular. Un cambio graso más grave puede deteriorar la función celular pero, salvo que se deterioren de forma irreversible procesos intracelulares vitales (p. ej., en la intoxicación por  $\text{CCl}_4$ ), el cambio graso puede ser precursor de muerte celular, pero debe recalcar que las células pueden morir sin sufrir cambio graso.

**MORFOLOGÍA.** El cambio graso se observa, con mayor frecuencia, en el hígado y el corazón. En todos los órganos, el cambio graso aparece en forma de vacuolas claras dentro de las células parenquimatosas. Las acumulaciones intracelulares de agua o polisacáridos (p. ej., glucógeno) pueden producir tam-

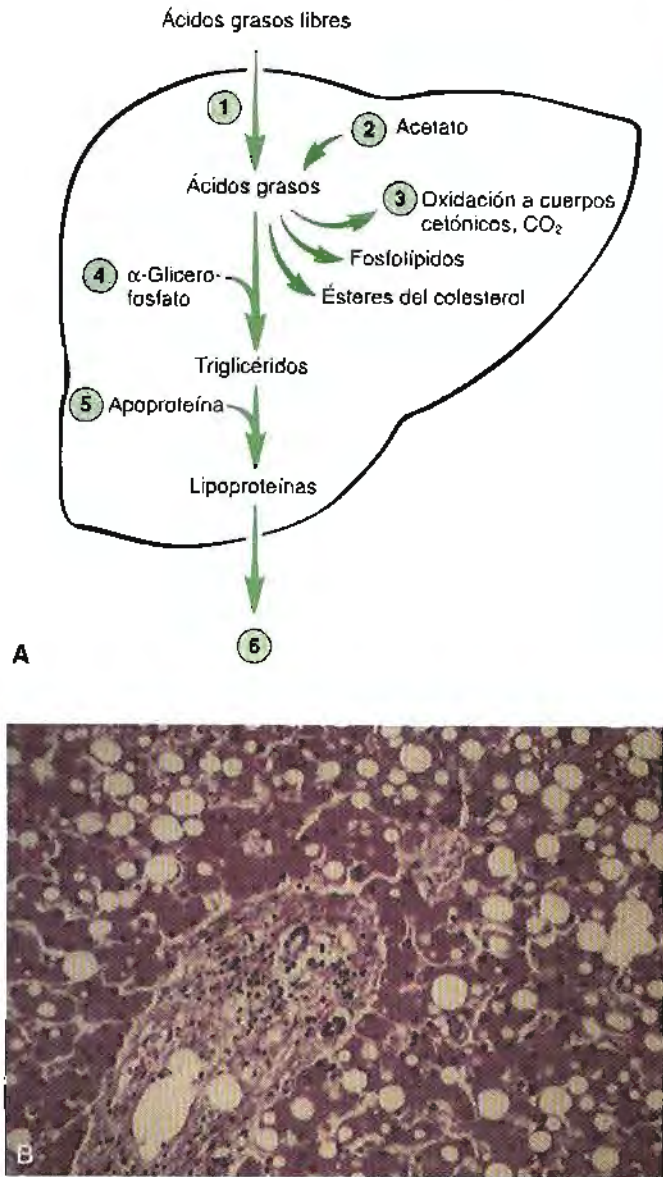


Figura 2-8

Hígado graso. A, Esquema en el que se representan los posibles mecanismos que conducen a la acumulación de triglicéridos en el hígado graso. Las alteraciones en cualquiera de los seis pasos numerados de la captación, catabolismo o secreción puede dar lugar a acumulación de lípidos. B, Imagen a gran aumento del cambio graso o esteatosis en el hígado. En la mayor parte de las células, el núcleo queda comprimido por el ribete desplazado de citoplasma que rodea a la vacuola lipídica. (B, Cortesía del Dr. James Crawford, Department of Pathology, Yale University School of Medicine.)

bién vacuolas claras, y se hace necesario recurrir a técnicas especiales para diferenciar estos tres tipos de vacuolas claras. Para identificar los lípidos es preciso evitar los solventes grasos utilizados en las inclusiones de parafina para las tinciones habituales con hematoxilina y eosina. Para identificar la grasa, es necesario preparar cortes de tejido congelado procedentes de tejido fresco o fijado con formalina

acuosa. Los cortes histológicos pueden teñirse entonces con Sudán IV u Oil Red-O, que imparten ambos un color rojo anaranjado a los lípidos contenidos en los mismos. La tinción del ácido peryódico de Schiff (PAS) se emplea generalmente para identificar el glucógeno, aunque no tiene ninguna especificidad. Cuando no pueden demostrarse ni grasa ni polisacáridos dentro de la vacuola clara, se presupone que contiene agua o líquido con un contenido bajo en proteínas.

**Hígado.** En el hígado, el cambio graso leve puede no afectar al aspecto externo. Con la acumulación progresiva, el órgano aumenta de tamaño y adquiere una tonalidad cada vez más amarilla hasta que, en casos extremos, alcanza entre 3 y 6 kg de peso, y se transforma en un órgano de color amarillo brillante, blando y grasiento.

El cambio graso comienza con la aparición de inclusiones diminutas rodeadas por membrana (liposomas) íntimamente relacionadas con el retículo endoplásmico. Al principio se observa con el microscopio óptico la aparición de pequeñas vacuolas grasas en el citoplasma que rodea al núcleo. A medida que avanza el proceso, las vacuolas coalescen, creando espacios claros que desplazan al núcleo hacia la periferia de la célula (Fig. 2-8B). En ocasiones, la rotura de las células contiguas y la coalescencia de los glóbulos grasos en ellas encerrados dan lugar a los denominados quistes grasos.

**Corazón.** Los lípidos se encuentran en el músculo cardíaco en forma de gotitas pequeñas, con dos patrones diferentes. En uno, la hipoxia moderadamente prolongada (como la producida en la anemia profunda) crea depósitos intracelulares de grasa que originan, a nivel macroscópico, bandas visibles de miocardio amarillento que alternan con bandas más oscuras, rojo-parduzcas, de miocardio no afectado (**efecto aligado**). En el otro patrón de cambio graso, producido por una hipoxia más profunda y algunas formas de miocarditis (p. ej., diférica), las células miocárdicas se afectan de forma más uniforme.

## COLESTEROL Y ÉSTERES DE COLESTEROL

El metabolismo celular del colesterol (expuesto con detalle en el Capítulo 6) está tan estrechamente regulado que la mayor parte de las células utilizan el colesterol para la síntesis de membranas celulares sin que se produzcan acumulaciones intracelulares de colesterol o de ésteres de colesterol. Sin embargo, se observan acumulaciones en diversos procesos patológicos, demostradas a nivel histológico por vacuolas intracelulares.

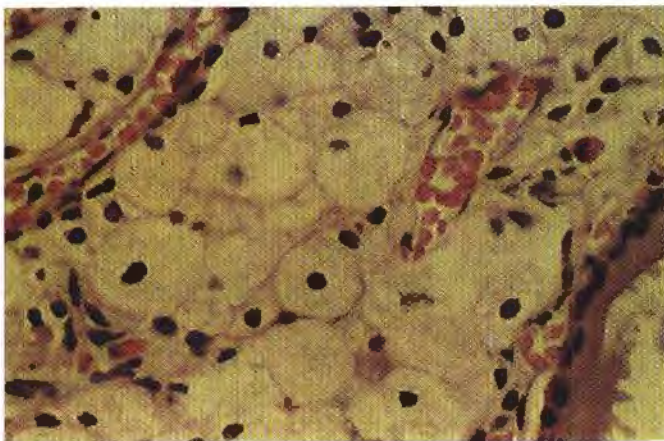
■ **Aterosclerosis.** En las placas ateroscleróticas, las células musculares lisas y los macrófagos de la capa íntima de la aorta y grandes arterias están llenos de vacuolas lipídicas, la mayor parte de las cuales están constituidas por colesterol y ésteres de colesterol. Dichas células tienen un aspecto espumoso (*células espumosas*), y sus acumulaciones en la íntima producen los ateromas amarillos, cargados de coleste-

rol, característicos de este grave trastorno. Algunas de estas células llenas de grasa se rompen, liberando lípidos al espacio extracelular. Los mecanismos de acumulación del colesterol en ambos tipos de células en la aterosclerosis se exponen con detalle en el Capítulo 12. Los ésteres de colesterol extracelulares se pueden cristalizar en forma de agujas largas, produciendo hendiduras bastante características en los cortes tisulares.

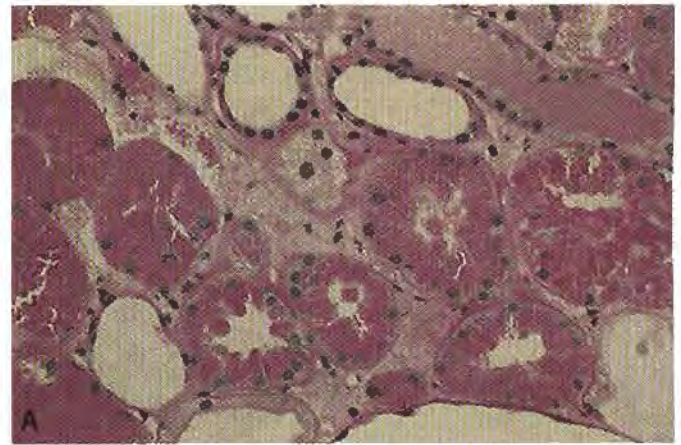
- **Xantomas.** La acumulación intracelular de colesterol dentro de los macrófagos también es característica de los estados hiperlipidémicos adquiridos y hereditarios. Se observan grupos de células espumosas en el tejido conjuntivo subepitelial de la piel y en los tendones, dando lugar a las masas conocidas como xantomas.
- **Inflamación y necrosis.** Con frecuencia se encuentran macrófagos espumosos en las zonas de lesión celular e inflamación, debido a la fagocitosis del colesterol de las membranas de las células dañadas, entre ellas células parenquimatosas, leucocitos y eritrocitos. En el foco inflamatorio también se observan fosfolípidos y figuras de mielina. Cuando son abundantes, los macrófagos cargados de colesterol confieren una pigmentación amarillenta a dichos focos inflamatorios.
- **Colesterosis.** Este término hace referencia a las acumulaciones focales de macrófagos cargados de colesterol en la lámina propia de la vesícula biliar. Se desconoce el mecanismo de acumulación (Fig. 2-9).

## Proteínas

Los excesos de proteínas dentro de las células, suficientes para causar una acumulación morfológicamente visible, tienen diversas causas. Suelen presentarse en forma de gotitas, vacuolas o masas redondeadas y eosinófilas. Con el microscopio electrónico, pueden tener un aspecto amorfo, fibrilar o cristalino. Las acumulaciones de proteínas del citoesqueleto



**Figura 2-9** ■  
 Colesterosis. Macrófagos cargados de colesterol (células espumosas) en un foco de colesterosis de la vesícula biliar. La mucosa de la vesícula aparece en la parte inferior derecha de la imagen.



**Figura 2-10** ■

A, Pequeñas gotas de reabsorción de proteína en el epitelio tubular renal. (Cortesía del Dr. Helmut Rennke, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital.) B, Esquema simplificado del plegamiento de las proteínas y del mecanismo por el que los defectos pueden dar lugar a agregación de proteínas y a traslocación celular anómala (véase el texto).

ya han sido comentadas en la exposición de las alteraciones citoesqueléticas. En algunos trastornos, como ciertas formas de amiloidosis, se produce la acumulación intra y extracelular de la misma proteína (Capítulo 7).

Algunas de las causas de acumulación intracelular de proteínas son obvias. Los excesos están representados por la superación de la capacidad de la célula para metabolizar rápidamente toda la proteína que se le presenta, como ocurre en el caso de la acumulación de

- **Gotas de reabsorción en los túbulos renales proximales.** Se observan en las enfermedades renales asociadas con pérdida de proteínas por la orina (proteinuria). En el riñón, pequeñas cantidades de proteínas filtradas por el glomérulo se reabsorben normalmente mediante pinocitosis en el túbulo proximal. En los trastornos con pérdida importante de proteínas a través del filtro glomerular, existe un aumento en la reabsorción de proteínas. Estas vesículas de pinocitosis se fusionan con lisosomas, dando lugar a fagolisosomas, que aparecen como pequeñas gotas hialinas en el interior del citoplasma de las células tubulares (Fig. 2-10A). El proceso es reversible; si disminuye la proteinuria, las gotas de proteína son metabolizadas y desaparecen.

■ La segunda causa es la síntesis de cantidades excesivas de proteína secretora normal, como ocurre en ciertas células plasmáticas implicadas en la síntesis activa de inmunoglobulinas. El retículo endoplásmico se distiende enormemente, dando lugar a las grandes inclusiones eosinófilas y homogéneas denominadas *cuerpos de Russell*.

No obstante, se ha demostrado que los defectos en el *plegamiento de las proteínas* pueden subyacer a algunos de estos depósitos en diversas enfermedades no correlacionadas entre sí, y en este capítulo se revisarán brevemente las características más importantes de estos acontecimientos.

## DEFECTOS EN EL PLEGAMIENTO DE LAS PROTEÍNAS

Las cadenas de polipéptidos de las proteínas, que se elaboran en los ribosomas, se disponen finalmente en hélices  $\alpha$  o en láminas  $\beta$ , y la configuración apropiada de estas disposiciones (plegamiento de la proteína) desempeña un papel crítico en la función de la proteína y en su transporte a través de las organelas celulares<sup>19</sup>. En el proceso de plegamiento se originan productos intermedios parcialmente plegados, que pueden ser particularmente susceptibles para formar acumulaciones intracelulares entre sí o al unirse a otras proteínas. Sin embargo, en condiciones normales, estos productos intermedios quedan estabilizados por un grupo de *chaperonas* moleculares, que interactúan de manera directa con las proteínas (Fig. 2-10B). Las chaperonas facilitan el plegamiento apropiado y el transporte a través del retículo endoplásmico (RE), el complejo de Golgi y más allá. Algunas chaperonas se sintetizan de manera constitutiva e intervienen en el metabolismo intracelular normal de las proteínas, mientras que otras son inducidas por estímulos como el calor (proteínas del golpe de calor, p. ej., hsp70, hsp90) o por proteínas «de rescate» originadas en el shock y con plegamiento anómalo. Si el proceso de plegamiento no tiene éxito, las chaperonas facilitan la degradación de la proteína anómala. Este proceso de degradación implica habitualmente a la ubiquitina (una proteína del golpe de calor), que se añade a la proteína anómala y la señala para su degradación por el complejo proteasoma<sup>20</sup>. Existen varios mecanismos a través de los cuales los defectos en el plegamiento de las proteínas pueden producir acumulaciones intracelulares o enfermedad.

- *Alteraciones en el transporte intracelular y la secreción de proteínas cruciales.* Como ya se ha señalado, en el déficit de  $\alpha_1$ -antitripsina las mutaciones en la proteína retrasan de manera significativa el plegamiento, dando lugar a la aparición de productos intermedios parcialmente plegados, que se acumulan en el RE de los hepatocitos y no son secretados. El déficit resultante de la enzima circulante causa enfisema (Capítulo 16). En la *fibrosis quística*, la mutación retrasa la disociación de una proteína de canal del cloro de una de sus chaperonas, dando lugar a un plegamiento anómalo con pérdida de función (Capítulo 6).
- *Toxicidad de las proteínas agregadas y con plegamiento anómalo.* La agregación o acumulación de proteínas con plegamiento anómalo, secundaria a mutaciones genéticas, envejecimiento o factores ambientales desconocidos, se considera en la actualidad una característica importante de diversas enfermedades neurodegenerativas, como las enfer-

medades de Alzheimer, Huntington y Parkinson, así como también de ciertas formas de amiloidosis<sup>21</sup>. Los depósitos pueden ser intracelulares, extracelulares, o ambos, y existen cada vez más pruebas de que estos agregados pueden causar, de manera directa o indirecta, alteraciones patológicas. Estos trastornos, que actualmente se denominan de manera eufemística *proteinopatías* o *enfermedades por acumulación de proteínas*, así como los posibles mecanismos que conducen al plegamiento anómalo de las proteínas, se describen en el Capítulo 7 (amiloidosis) y en el Capítulo 30 (enfermedades neurodegenerativas).

## Glucógeno

El glucógeno representa una reserva energética fácilmente accesible que se localiza en el citoplasma de las células. Los depósitos intracelulares excesivos de glucógeno se observan en los pacientes con alguna anomalía en el metabolismo de la glucosa o del glucógeno. Cualquiera que sea el cuadro clínico, las masas de glucógeno aparecen en forma de vacuolas claras dentro del citoplasma. El glucógeno se conserva mejor en fijadores no acuosos; para su localización, es mejor fijar los tejidos en alcohol absoluto. La tinción con carmín de Best o con la reacción del PAS imparte un color rosa a violeta al glucógeno, y la digestión con diastasa de un corte histológico paralelo antes de la tinción sirve como control adicional debido a que hidroliza el glucógeno.

La diabetes mellitus es el ejemplo principal de un trastorno del metabolismo de la glucosa. En esta enfermedad, el glucógeno se encuentra en las células epiteliales de las porciones distales de los túbulos contorneados distales y, a veces, en el asa descendente de Henle, así como en el interior de las células hepáticas, células  $\beta$  de los islotes de Langerhans y células del músculo cardíaco.

El glucógeno también se acumula dentro de las células en un grupo de trastornos íntimamente relacionados, todos ellos genéticos, y conocidos en conjunto como *enfermedades por almacenamiento de glucógeno* o *glucogenosis* (Capítulo 6). En estas enfermedades, la presencia de defectos enzimáticos en la síntesis o el metabolismo del glucógeno da lugar a su acumulación masiva, con lesión y muerte celular.

## Pigmentos

Los pigmentos son sustancias con color, algunas de las cuales son constituyentes normales de las células (p. ej., la melanina), mientras que otras son anormales y se acumulan en las células sólo en circunstancias especiales. Los pigmentos pueden ser exógenos, procedentes del exterior del organismo, o endógenos, es decir, sintetizados por el propio organismo.

**Exógenos.** El pigmento exógeno más común es el carbón o polvo de carbón, que es un contaminante del aire prácticamente universal en la vida urbana. Cuando se inhala, es recogido por los macrófagos alveolares y transportado a continuación, a través de los vasos linfáticos, hacia los ganglios linfáticos de la región traqueobronquial. Las acumulaciones de este pigmento ennegrecen los tejidos de los pulmones (*antracosis*) y los ganglios

linfáticos afectados. En los mineros del carbón y en las personas que viven en ambientes muy contaminados, los agregados del polvo de carbón pueden inducir una reacción fibroblástica, e incluso un enfisema, ocasionando una enfermedad pulmonar grave conocida como *neumoconiosis del trabajador del carbón* (Capítulo 16). El *tatuaje* es una forma de pigmentación exógena localizada de la piel. Los pigmentos inoculados son fagocitados por los macrófagos dérmicos, en donde residen durante el resto de la vida de la persona. Los pigmentos no provocan habitualmente ninguna respuesta inflamatoria.

**Endógenos.** La *lipofuscina* es un pigmento insoluble, también conocido como lipocromo o pigmento del «desgaste natural» o pigmento del envejecimiento. La lipofuscina está compuesta por polímeros de lípidos y fosfolípidos que forman complejos con proteínas, lo que sugiere que deriva de la peroxidación lipídica de los lípidos poliinsaturados de las membranas subcelulares. La lipofuscina no es dañina para las células o sus funciones. Su importancia reside en que es el signo revelador de la lesión por radicales libres y la peroxidación lipídica. El término deriva del latín (*fuscus* = marrón), esto es, lípido marrón. En los cortes tisulares, aparece como un pigmento amarillo-parduzco, finamente granular, intracitoplásmico y, a menudo, perinuclear. Se observa en las células que experimentan cambios regresivos lentos, y es especialmente notable en el hígado y el corazón de pacientes ancianos, o pacientes con malnutrición grave y caquexia por cáncer. En el microscopio electrónico, los gránulos son fuertemente electrodensos, a menudo tienen estructuras membranosas entre ellos, y presentan habitualmente una localización perinuclear (Fig. 2-11).

La *melanina* (derivada de la palabra griega *melas*, que significa negro) es un pigmento endógeno, no derivado de la hemoglobina, de color pardo-negruzco, que se forma cuando la enzima tirosinasa cataliza la oxidación de la tirosina a dihidroxifenilalanina en los melanocitos. Se estudiará más adelante en el Capítulo 27. Con fines prácticos, la *melanina es el único pigmento endógeno de color pardo-negruzco*. El único pigmento que también podría considerarse en esta categoría es el ácido homogentísico, un pigmento negro que aparece en pacientes con *alcaptonuria*, una rara enfermedad metabólica. Aquí el pigmento se deposita en la piel, el tejido conjuntivo y el cartílago, y la pigmentación se conoce como ocronosis.

La *hemosiderina* es un pigmento cristalino o granular, de color amarillo-oro a pardo, derivado de la hemoglobina, en cuya forma se almacena el hierro en las células. El metabolismo del hierro y la síntesis de ferritina y hemosiderina se estudian con detalle en el Capítulo 14. Baste con decir aquí que el hierro es transportado normalmente por proteínas transportadoras, las transferrinas. En las células, se almacena en asociación con una proteína, la apoferritina, formando micelas de ferritina. La ferritina es un constituyente de la mayor parte de los tipos celulares. Cuando existe un exceso local o sistémico de hierro, la ferritina forma gránulos de *hemosiderina*, que se pueden ver con facilidad con el microscopio óptico (Fig. 2-12). Por tanto, el pigmento hemosiderina representa agregados de micelas de ferritina. En condiciones normales, pueden verse pequeñas cantidades de hemosiderina en los fagocitos mononucleares de la médula ósea, bazo e hígado, todos ellos implicados de forma activa en la destrucción de eritrocitos.

El exceso de hierro hace que la hemosiderina se acumule dentro de las células, ya sea como un proceso localizado o co-

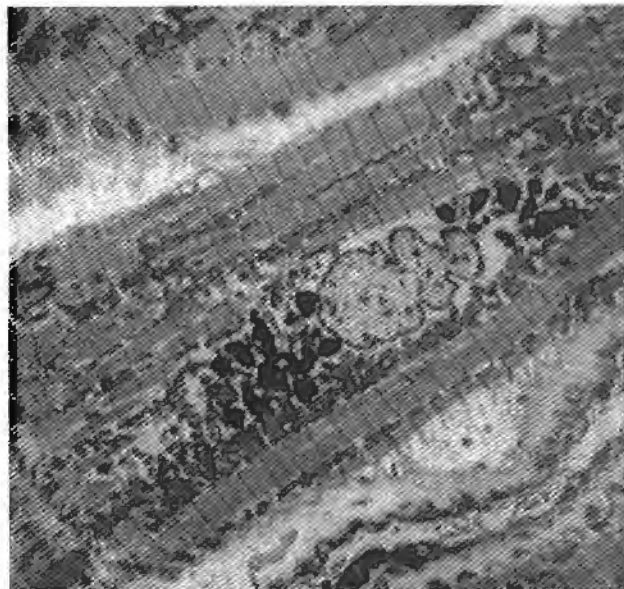


Figura 2-11

Imagen ultraestructural de los gránulos de lipofuscina en un miocito cardíaco. Bajo aumento. Se puede observar la localización perinuclear e intralisosomal de los gránulos.

mo un trastorno sistémico. Los *excesos locales* de hierro y hemosiderina se deben a hemorragias macroscópicas o a las miles de hemorragias diminutas que acompañan a la congestión vascular grave. El mejor ejemplo de hemosiderosis localizada es el «cardenal» común. Tras la hemorragia local, la zona está inicialmente de color rojo-azulado. Con la lisis de los eritrocitos, la hemoglobina sufre a la larga una transformación a hemosiderina. Los macrófagos intervienen en este proceso fagocitando los restos eritrocitarios y, a continuación, las enzimas lisosomales convierten finalmente la hemoglobina en hemosiderina a través de una secuencia de pigmentos. La gama de colores a través de los cuales pasa el «cardenal» es un reflejo de estas transformaciones. El color rojo-azulado inicial de la hemoglobina se transforma en diversas tonalidades de verde-azulado, que corresponde a la formación local de biliverdina (bilis verde), a continuación, bilirrubina (bilis roja), y después la parte de hierro de la hemoglobina se deposita en forma de hemosiderina amarillo-oro.

Siempre que existan causas para una *sobrecarga sistémica de hierro*, la hemosiderina se deposita en muchos órganos y tejidos, proceso que se conoce como *hemosiderosis*. Se puede observar en: 1) el aumento de la absorción del hierro de la dieta; 2) la utilización incorrecta del hierro; 3) las anemias hemolíticas, y 4) las transfusiones, debido a que los eritrocitos transfundidos constituyen una sobrecarga exógena de hierro. Estos procesos se expondrán en el Capítulo 18.

La *bilirrubina* es el principal pigmento que se encuentra normalmente en la bilis. Procede de la hemoglobina, pero no contiene hierro. Su formación y excreción normales son vitales para la salud, y la ictericia es un trastorno clínico frecuente debido al exceso de este pigmento dentro de las células y tejidos. El metabolismo de la bilirrubina y la ictericia se estudian en el Capítulo 19.

**MORFOLOGÍA.** El pigmento tiene un aspecto granular, dorado y grosero, está depositado dentro del citoplasma celular. Cuando la causa básica es la destrucción localizada de eritrocitos, la pigmentación aparece primero en las células reticuloendoteliales de la zona. En la hemosiderosis sistémica, se localiza primero en los fagocitos mononucleares del hígado, médula ósea, bazo y ganglios linfáticos, y en macrófagos diseminados por otros órganos, como la piel, el páncreas y los riñones. Con la acumulación progresiva, las células parenquimatosas de todo el organismo (principalmente en el hígado, páncreas, corazón y órganos endocrinos) se pigmentan. El hierro puede visualizarse en los tejidos mediante la reacción histoquímica del azul de Prusia, en la que el ferrocianuro potásico incoloro es convertido por el hierro en ferrocianuro férrico de color azul-negro (Fig. 2-12).

En la mayor parte de los casos de hemosiderosis sistémica, el pigmento no lesiona las células parenquimatosas ni deteriora la función del órgano. Sin embargo, la acumulación más intensa de hierro en la enfermedad conocida como **hemocromatosis** se acompaña de lesión hepática y pancreática, con fibrosis hepática, insuficiencia cardíaca y diabetes mellitus (Capítulo 18).

## CALCIFICACIÓN PATOLÓGICA

La calcificación patológica implica un depósito anormal de sales de calcio, junto con cantidades más pequeñas de hierro, magnesio y otras sales minerales. Es un proceso frecuente, que se observa en diversas afecciones patológicas<sup>22</sup>. Existen dos formas de calcificación patológica. Cuando el depósito se presenta localmente en tejidos no viables o muertos, se conoce como *calcificación distrófica*; se produce a pesar de unos niveles séricos de calcio normales y en ausencia de trastornos en el metabolismo del calcio. Por el contrario, el depósito de sa-

les de calcio en tejidos vivos se conoce como *calcificación metastásica*, y casi siempre refleja un trastorno en el metabolismo del calcio, con hipercalcemia.

### Calcificación distrófica

Esta alteración se observa en áreas de necrosis (coagulativa, caseosa o licuefactiva) y también en focos de necrosis grasa enzimática. La calcificación es casi inevitable en los ateromas de la aterosclerosis avanzada. También se desarrolla con frecuencia en las válvulas cardíacas lesionadas o envejecidas, alterando todavía más su función (Fig. 2-13). Cualquiera que sea el lugar de depósito, las sales de calcio aparecen macroscópicamente como gránulos o grumos blancos y finos, a menudo percibidos como depósitos arenosos. A veces, un ganglio linfático tuberculoso se convierte prácticamente en una piedra.

**MORFOLOGÍA.** Histológicamente, con la tinción habitual de hematoxilina y eosina, las sales de calcio tienen un aspecto basófilo, granular amorfo y, a veces, grumoso. Pueden ser intracelulares, extracelulares o ambas. Con el paso del tiempo, se puede formar hueso **heterotópico** en el foco de calcificación. En ocasiones, células necróticas aisladas pueden constituir semillas cristalinas que se van a incrustar de depósitos minerales. La adquisición progresiva de capas externas puede dar lugar a configuraciones laminadas, denominadas **cuerpos de psamoma** debido a su parecido con los granos de arena. Algunos tipos de cánceres papilares (p. ej., tiroideo) desarrollan con frecuencia cuerpos de psamoma. Cuando las sales de calcio se almacenan a lo largo de las finas espículas de asbesto en el pulmón, surgen concreciones extrañas, creando formas exóticas, en forma de cuentas de rosario.

**Patogenia.** En la *patogenia* de la calcificación distrófica, la vía final común es la formación de mineral de fosfato de calcio cristalino en forma de una apatita similar a la hidroxipatita del hueso. El proceso tiene dos fases principales: *inicia-*

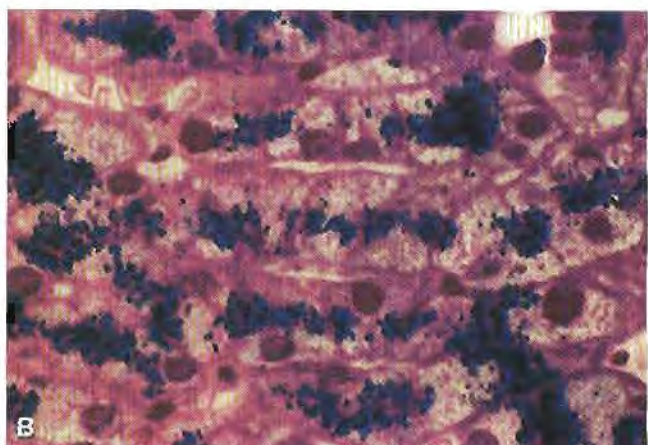
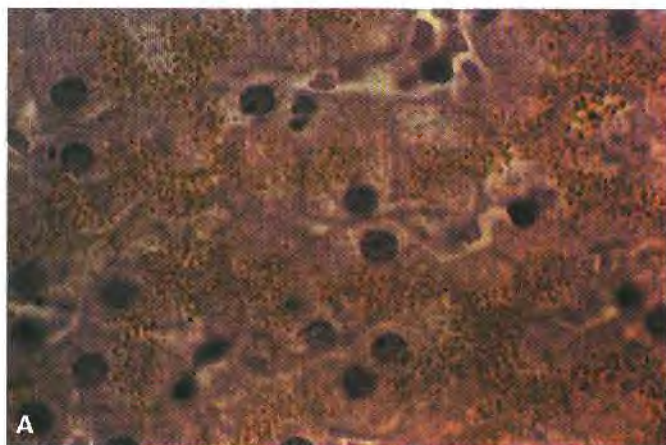


Figura 2-12

Gránulos de hemosiderina en los hepatocitos. A, Corte histológico teñido con hematoxilina y eosina en el que se observa el pigmento amarillo-oro, finamente granular. B, Reacción del azul de Prusia, específica para el hierro.

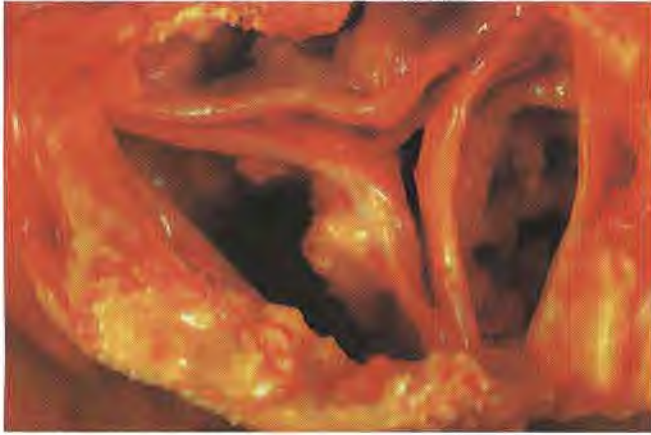


Figura 2-13

Imagen de la válvula aórtica cerrada en un corazón con estenosis aórtica calcificada. Las valvas semilunares están engrosadas y presentan fibrosis. Por detrás de cada válvula se observan masas irregulares de calcificaciones distróficas agrupadas.

ción (o nucleación) y propagación; ambas pueden producirse a nivel intracelular y extracelular<sup>23</sup>. La iniciación de la *calcificación intracelular* se produce en las *mitocondrias* de células muertas o agonizantes que acumulan calcio, como ya se describió en el Capítulo 1. Los iniciadores de la calcificación *distrófica extracelular* son los fosfolípidos localizados en *vesículas* unidas a la membrana, de unos 200 nm de diámetro; en el cartilago y el hueso, se conocen como *vesículas de matriz*, y en la calcificación patológica derivan de la degeneración o de células envejecidas. Se piensa que el calcio se concentra en estas vesículas a través de un proceso de calcificación facilitada por la membrana, que tiene varios pasos (Fig. 2-14): 1) el ion calcio se une a los fosfolípidos presentes en la membrana de la vesícula; 2) las fosfatasa de la membrana generan grupos fosfato, que se unen al calcio; 3) se repite el ciclo de la unión

entre el calcio y el fosfato, aumentando la concentración local y dando lugar a un depósito en la proximidad de la membrana, y 4) se produce un cambio estructural en la disposición de los grupos de calcio y fosfato, generándose un microcristal que más tarde se puede propagar y perforar la membrana. La propagación de la formación de cristal depende de la concentración de  $Ca^{2+}$  y de  $PO_4$ , así como de la presencia de factores inhibidores y de otras proteínas en el espacio extracelular, como las proteínas de la matriz del tejido conjuntivo.

En el proceso de calcificación ósea normal, diversas proteínas de matriz no colágena regulan el crecimiento de los cristales de apatita. Se trata de proteínas multifuncionales que facilitan la interacción con el mineral, con otras moléculas de la matriz y con las células, y pueden regular la calcificación *distrófica*. Entre ellas se incluyen las siguientes proteínas: 1) *osteopontina*, una fosfoproteína ácida que fija el calcio y que tiene una elevada afinidad por la hidroxipatita, abundante en los focos de calcificación *distrófica*<sup>24</sup>; 2) *osteonectina*, también conocida como proteína secretada ácida rica en cisteína (SPARC, *secreted protein acidic rich cysteine*), que fija los minerales e inhibe la migración de las células durante la neofonnación de vasos sanguíneos o *angiogénesis* (Capítulo 4)<sup>25</sup>; 3) *osteocalcina*<sup>26</sup>, y 4) proteínas que contienen ácido  $\gamma$ -carboxiglutámico (GLA), como la *proteína de matriz GLA* (Mgp)<sup>27</sup>. El GLA se forma a partir del ácido glutámico mediante carboxilación en presencia de vitamina K, y la Mgp se une fuertemente a los iones de mineral a través de estos residuos modificados. Los ratones que carecen de Mgp muestran una calcificación inadecuada del cartilago y fallecen debido a calcificación arterial con rotura de los vasos sanguíneos<sup>28</sup>. Esto sugiere que la inhibición de la calcificación en las arterias y el cartilago requiere Mgp, y que esta familia de proteínas puede tener un efecto regulador negativo de la calcificación. Estas proteínas están siendo muy estudiadas porque pueden permitir la obtención de un tratamiento para prevenir las calcificaciones *distróficas* lesivas.

Aunque la calcificación *distrófica* puede ser simplemente un signo de lesión celular previa, es con frecuencia causa

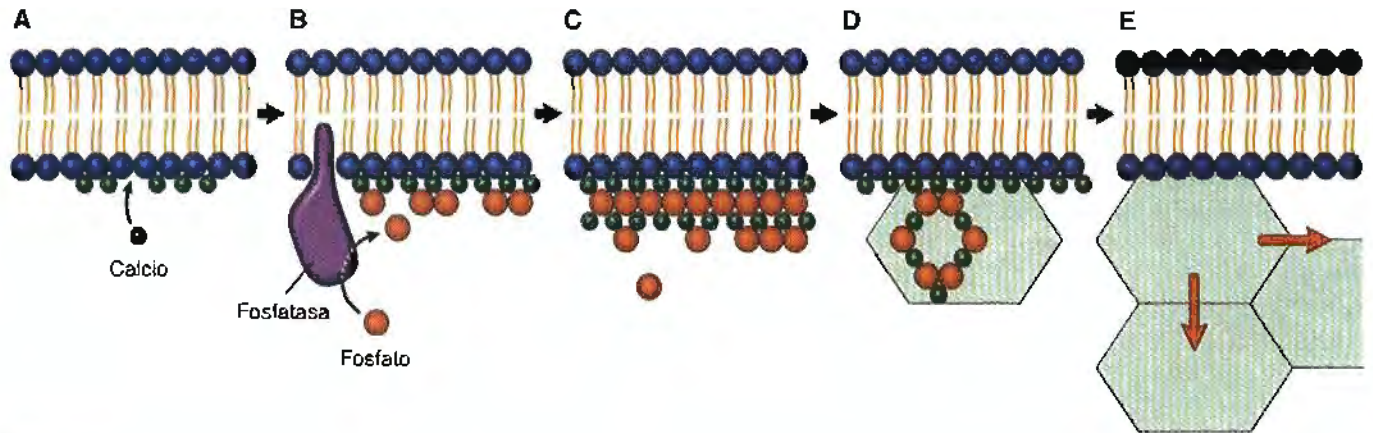


Figura 2-14

Modelo de calcificación facilitada por la membrana. Los iones de calcio se unen a los fosfolípidos presentes en la membrana. Las fosfatasa de la membrana generan grupos fosfato que se unen al calcio fijado. Se repite el ciclo de unión entre el fosfato y el calcio, aumentando el tamaño del depósito. Aparece un microcristal tras un reordenamiento de los iones de fosfato y calcio. (Adaptado y modificado de Majno G, Joris I: *Cells, Tissues and Disease: Principles of General Pathology*. Cambridge, MA, Blackwell Scientific, 1996.)



de disfunción orgánica. Esto es lo que ocurre en el caso de la enfermedad valvular calcificada y en la aterosclerosis, tal y como se expodrá en la exposición de estas enfermedades.

## Calcificación metastásica

Esta alteración puede producirse en tejidos normales siempre que haya hipercalcemia. La hipercalcemia también acentúa la calcificación distrófica. Existen cuatro causas principales en los grupos de pacientes que presentan hipercalcemia<sup>29</sup>: 1) *aumento de la secreción de hormona paratiroidea (PTH)*, con la consiguiente reabsorción ósea, como en el hiperparatiroidismo debido a tumores paratiroideos y en la secreción ectópica de PTH por tumores malignos (Capítulo 8); 2) *destrucción de tejido óseo*, en tumores primarios de la médula ósea (p. ej., mieloma múltiple, leucemia) o en cuadros de metástasis óseas difusas (p. ej., cáncer de mama), de metabolismo óseo acelerado (p. ej., enfermedad de Paget) o de inmovilización; 3) *trastornos relacionados con la vitamina D*, como la intoxicación por vitamina D, la sarcoidosis (en la que los macrófagos activan un precursor de la vitamina D) y la hipercalcemia idiopática de la infancia (síndrome de Williams), caracterizada por una sensibilidad anómala frente a la vitamina D, y 4) *insuficiencia renal*, que causa la retención de fosfato, con hiperparatiroidismo secundario. Otras causas menos frecuentes son la intoxicación por aluminio, que se observa en pacientes sometidos a diálisis renal crónica, y el síndrome de la leche y alcalinos, que se debe a la ingestión excesiva de calcio y de antiácidos absorbibles como la leche o el carbonato cálcico.

La calcificación metastásica puede producirse en todo el organismo, pero afecta principalmente a los tejidos intersticiales de la mucosa gástrica, riñones, pulmones, arterias sistémicas y venas pulmonares. Aunque las localizaciones son muy diferentes, todos estos tejidos *pierden ácido* y, por tanto, presentan un compartimiento alcalino interno que les predispone a la calcificación metastásica. En todas estas localizaciones, las sales de calcio se parecen morfológicamente a las descritas en la calcificación distrófica. Así, pueden aparecer como depósitos amorfos no cristalinos o bien, en otras ocasiones, como cristales de hidroxapatita.

En general, las sales minerales no causan ninguna disfunción clínica, pero a veces una afectación masiva de los pulmones produce alteraciones radiográficas acentuadas y déficit respiratorios. Los depósitos masivos en el riñón (nefrocalcinosis) pueden causar, con el tiempo, una lesión renal (Capítulo 21).

## CAMBIO HIALINO

El término *hialino* se utiliza ampliamente como un término histológico descriptivo más que como un marcador específico de lesión celular. *Suele hacer referencia a una alteración dentro de las células o en el espacio extracelular, que proporciona un aspecto homogéneo, vítreo y rosado a los cortes histológicos habituales teñidos con hematoxilina y eosina*. Este cambio de tinción es producido por diversas al-

teraciones y no representa un patrón específico de acumulación. Las acumulaciones intracelulares de proteínas, anteriormente descritas (gotitas de reabsorción, cuerpos de Russell, hialina alcohólica de Mallory), son ejemplos de depósitos hialinos intracelulares.

La *hialina extracelular* ha sido algo más difícil de analizar. El tejido fibroso colágeno de las cicatrices antiguas puede parecer hialinizado, pero el mecanismo fisiológico subyacente a este cambio no está claro. En la hipertensión de larga duración y en la diabetes mellitus, las paredes de las arteriolas, especialmente en el riñón, se hialinizan debido a la proteína plasmática extravasada y al depósito de material en la membrana basal. En las tinciones con hematoxilina y eosina, el grupo de proteínas denominado *amiloide* (expuesto en el Capítulo 7) también tiene un aspecto hialino. Sin embargo, se trata de proteínas fibrilares muy específicas con una composición bioquímica característica. El amiloide puede identificarse claramente por sus características tintoriales especiales con el rojo Congo, con el que adopta un color rojo y muestra birrefringencia con luz polarizada. Por tanto, aunque es conveniente utilizar el término *hialino*, es importante reconocer la multitud de mecanismos que causan este cambio y las implicaciones de la alteración cuando se observa en procesos patológicos diferentes.

## ENVEJECIMIENTO CELULAR

Shakespeare fue probablemente quien caracterizó mejor el envejecimiento en su elegante descripción de las siete edades del hombre. Comienza en el momento de la concepción, compromete a la diferenciación y maduración del organismo y sus células, en algún punto variable del tiempo conduce a una pérdida progresiva de la capacidad funcional característica de la senescencia, y termina con la muerte.

Con los años, se producen alteraciones fisiológicas y estructurales en casi todos los órganos y sistemas. El envejecimiento de los individuos está influido en gran medida por factores genéticos, dieta, aspectos sociales y la aparición de enfermedades relacionadas con la edad, como la aterosclerosis, la diabetes y la artrosis. Además, existen pruebas suficientes de que las alteraciones inducidas por el envejecimiento en las células son un componente importante del envejecimiento del organismo. En este capítulo se abordará el envejecimiento celular porque puede representar la acumulación progresiva con los años de lesiones subletales que pueden conducir a la muerte celular o, al menos, a una disminución de la capacidad de la célula para responder a la lesión.

Diversas funciones celulares se deterioran progresivamente con la edad. La fosforilación oxidativa por las mitocondrias está reducida, como lo están también la síntesis de los ácidos nucleicos, de las proteínas estructurales y enzimáticas, de los receptores celulares y de los factores de transcripción. Las células envejecidas tienen una capacidad reducida para captar nutrientes y para reparar las lesiones cromosómicas. Las alteraciones morfológicas de las células envejecidas consisten en núcleos anormalmente lobulados e irregulares, mitocondrias vacuoladas pleomórficas, disminución del retículo endoplásmico y deformación del aparato de Golgi. Al mismo tiempo, existe una progresiva acumulación del pigmento lipofusina,

que, como ya hemos visto, representa un producto de la peroxidación lipídica y una prueba de la *lesión oxidativa*; *productos terminales de la glucosilación avanzada*, que se deben a la glucosilación no enzimática y que son capaces de establecer enlaces cruzados con las proteínas adyacentes<sup>30</sup>, y *proteínas con plegamiento anómalo*. El papel que desempeña la lesión oxidativa se expone más adelante. Los productos terminales de la glucosilación avanzada son importantes en la patogenia de la diabetes mellitus y se exponen en el Capítulo 20, aunque también pueden participar en el envejecimiento. Por ejemplo, la glucosilación de las proteínas del cristalino relacionada con la edad puede ser la base de las cataratas seniles. La naturaleza de las proteínas con plegamiento anómalo fue comentada anteriormente en este capítulo.

Aunque se han propuesto varios mecanismos para explicar el envejecimiento celular, las teorías más recientes se centran en dos procesos relacionados entre sí: la existencia de un *reloj genéticamente determinado*, que controla el envejecimiento, y los efectos de la exposición continua a factores exógenos, que dan lugar a la acumulación progresiva de lesiones celulares y moleculares. A continuación, se revisarán ambos procesos.

### Cronología del proceso de envejecimiento: el concepto de un reloj

El concepto de un reloj fue desarrollado a partir de un modelo experimental simple de envejecimiento. Cuando se colocan en un cultivo tisular, los fibroblastos humanos normales muestran una capacidad de división limitada<sup>31</sup>. Las células de los niños presentan más ciclos de replicación que las células de las personas que edad avanzada (Fig. 2-15). Por el contrario, las células de los pacientes con el *síndrome de Werner*, una enfermedad infrecuente caracterizada por envejecimiento prematuro, muestran un ciclo vital muy reducido *in vitro*. Tras un número fijo de divisiones, todas las células quedan detenidas en un estado terminal sin capacidad de división, que se conoce como *senescencia celular*. Durante el envejecimiento celular se producen muchos cambios en la expresión génica, pero una cuestión clave es la de cuáles son causas y cuáles los efectos de la senescencia celular. Por ejemplo, algunas de las proteínas que inhiben la progresión del ciclo de crecimiento celular (se detalla en el Capítulo 4), como los productos de los genes inhibidores de la cinasa dependiente de la ciclina (p. ej., *p21*), muestran una expresión muy aumentada en las células envejecidas<sup>32</sup>.

Actualmente se está investigando de manera intensiva la forma con que las células en división pueden contar sus divisiones, y se han explorado varios mecanismos.

- **Replicación incompleta de los extremos del cromosoma (acortamiento del telómero).** Los telómeros son secuencias repetidas cortas de DNA (TTAGGG) que constituyen los extremos lineales de los cromosomas y que son importantes para: 1) garantizar la replicación completa de los extremos del cromosoma y 2) proteger los extremos del cromosoma de la fusión y la degradación<sup>33</sup>. Las secuencias se forman por una ribonucleoproteína especializada, la *telomerasa*, una enzima que estabiliza la longitud

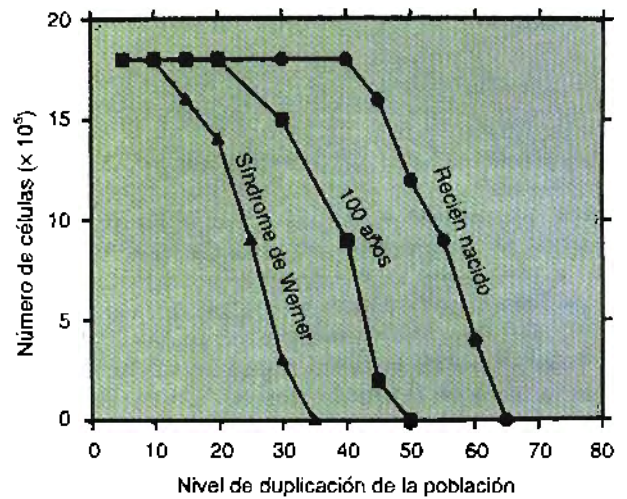


Figura 2-15

Duplicación de la población de fibroblastos humanos primarios procedentes de un recién nacido, de una persona de 100 años y de un paciente de 20 años de edad y con síndrome de Werner. La capacidad de las células para crecer formando una monocapa confluyente disminuye al aumentar los niveles de duplicación de población. (Tomado de Dice JF: Cellular and molecular mechanisms of aging. *Physiol Rev* 73:150, 1993.)

del telómero al añadirse a los extremos de los cromosomas<sup>34</sup>. La actividad de la telomerasa está deprimida por proteínas reguladoras, que limitan el alargamiento del telómero, proporcionando de esta manera un mecanismo sensor (Fig. 2-16)<sup>35</sup>. La actividad de la telomerasa se expresa en las células germinales y está presente con bajos niveles en las células madre, aunque habitualmente no es detectable en la mayor parte de los tejidos somáticos. Cuando las células somáticas se replican, una pequeña parte del telómero no se duplica, y los telómeros se acortan progresivamente (Fig. 2-17). Se ha propuesto que los telómeros acortados constituyen una señal para la interrupción del crecimiento que permite envejecer a las células. Por el contrario, en las células neoplásicas inmortales se reactiva la telomerasa, y no se acortan los telómeros, lo que sugiere que el alargamiento del telómero podría representar un paso importante, quizá esencial, en la formación del tumor<sup>36</sup>. Sin embargo, a pesar de estas fascinantes observaciones todavía es necesario establecer con mayor precisión la relación de la actividad de la telomerasa y la longitud del telómero con el envejecimiento y el cáncer<sup>37</sup>.

- **Genes del reloj.** El concepto de que relojes genéticamente establecidos están implicados en el control de la velocidad y la cronología del envejecimiento está apoyada por la identificación de genes del reloj, especialmente en las formas de vida inferiores. Por ejemplo, *clk-1*, un gen del nematodo *Caenorhabditis elegans*, parece modificar la velocidad de crecimiento y la cronología de los procesos del desarrollo<sup>38</sup>. Los gusanos que presentan una forma mutante de este gen tienen un ciclo vital con una duración que es un 50 % mayor de la que presentan los gusanos normales, y muestran una disminución de la velocidad de desarrollo, así como un retraso en algunas conductas rítmicas que pre-

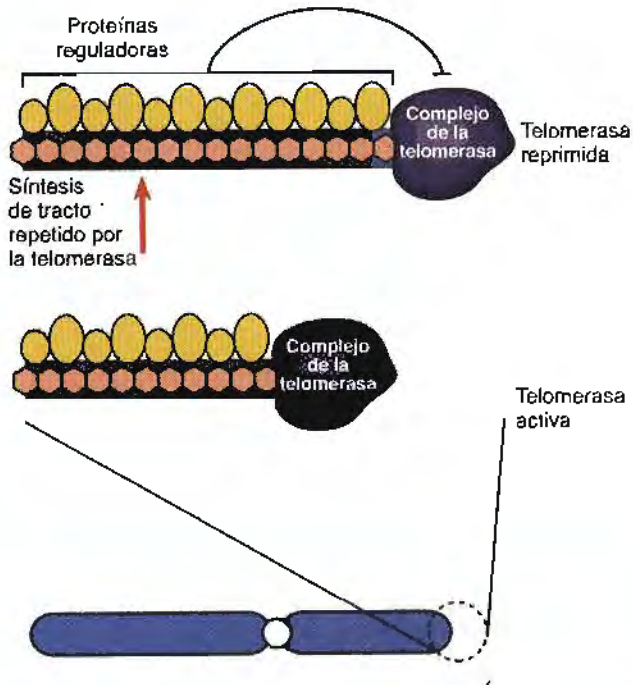


Figura 2-16

Telómeros (*parte inferior*) y mecanismo propuesto de determinación de longitud por regulación de la actividad de la telomerasa. La telomerasa activa (*parte media*) añade secuencias repetidas y proteínas reguladoras (*parte superior*) que, a su vez, reprimen la actividad de la telomerasa. (Modificado con autorización de Shore D: Different means to common ends. *Nature* 385:676, 1997. Copyright 1997, Macmillan Magazines Limited.)

sentan los adultos (p. ej., la natación). En la actualidad, se están buscando muy intensamente los homólogos mamíferos de estos genes<sup>39</sup>.

## Acontecimientos metabólicos, lesión genética y envejecimiento

Además de la importancia de la cronología y del reloj genético, el ciclo vital celular también puede estar determinado por el equilibrio entre las lesiones celulares secundarias a *acontecimientos metabólicos* que se producen en el interior de la célula y las respuestas moleculares que pueden contrarrestar estos efectos y reparar las lesiones. Los animales inferiores presentan habitualmente ciclos vitales más cortos y tasas metabólicas más rápidas, lo que sugiere que el ciclo vital de una especie está limitado por un consumo metabólico total fijo durante su ciclo vital<sup>40</sup>. Un grupo de productos del metabolismo normal lo constituyen los metabolitos reactivos del oxígeno. Como ya hemos visto (Capítulo 1), estos productos intermedios de la fosforilación oxidativa causan modificaciones covalentes de las proteínas, lípidos y ácidos nucleicos (Fig. 2-18)<sup>41</sup>. La intensidad de la lesión oxidativa, que aumenta a medida que envejece el organismo, puede ser un componente importante de la senescencia, y la acumulación de lipofuscina en las células envejecidas se contempla como el signo de esta lesión. Compatibles con esta propuesta son las siguientes observaciones: 1) la restricción de la inges-

tión de calorías disminuye los niveles de lesión oxidativa, retrasa las alteraciones relacionadas con la edad e incrementa el ciclo vital máximo en los mamíferos; 2) la variación en la longevidad entre las distintas especies está inversamente correlacionada con las tasas de generación de radicales de anión superóxido en las mitocondrias; 3) la expresión excesiva de las enzimas antioxidantes superóxido dismutasa (SOD) y catalasa incrementa el ciclo vital en las formas transgénicas de *Drosophila*, y 4) un gen que facilita el control del ciclo vital de *C. elegans*, *daf-2*, codifica la versión nematódica del receptor de la insulina, lo que proporciona una posible relación entre el envejecimiento y el metabolismo de la glucosa<sup>42</sup>. Por tanto, parte del mecanismo del envejecimiento puede ser la lesión acumulativa producida por los productos intermedios tóxicos del metabolismo, como los radicales del oxígeno. El incremento de la lesión oxidativa resultaría de las repetidas exposiciones ambientales a factores como la radiación ionizante, o a la reducción progresiva de los mecanismos de defensa antioxidantes (p. ej., vitamina E, glutatión peroxidasa), o a ambos.

Diversas respuestas de carácter protector contrarrestan la lesión progresiva de las células, y una de las más importantes

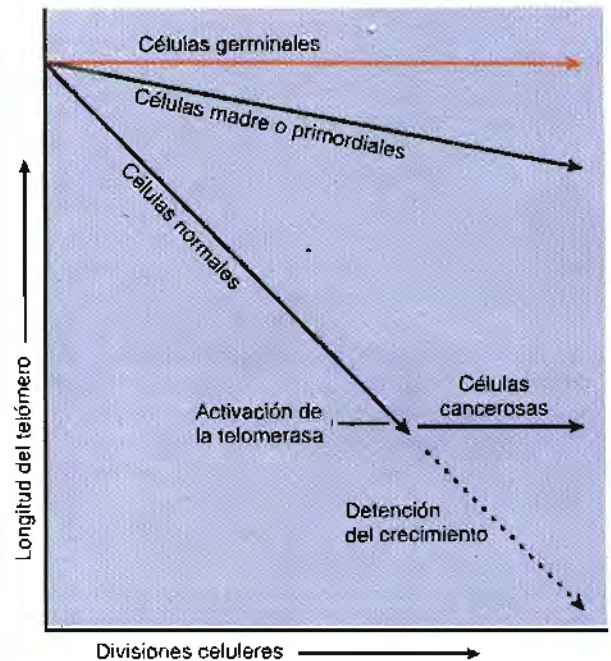


Figura 2-17

Hipótesis telómero-telomerasa y capacidad proliferativa. En el diagrama, la longitud del telómero está relacionada con el número de divisiones celulares. En las células somáticas normales, no existe actividad de la telomerasa y los telómeros se acortan progresivamente al aumentar las divisiones celulares y hasta que se produce la detención del crecimiento, o senescencia. Las células germinales y las células madre o precursoras contienen actividad de la telomerasa, pero sólo las células germinales presentan niveles suficientes de esta enzima como para estabilizar por completo la longitud del telómero. La activación de la telomerasa en las células cancerosas inactiva el reloj telomérico que limita la capacidad proliferativa de las células somáticas normales. (Modificado con autorización de Holt SE, et al: Refining the telomere-telomerase hypothesis of aging and cancer. *Nature Biotech* 14:836, 1996. Copyright, 1996, Macmillan Magazines Limited.)

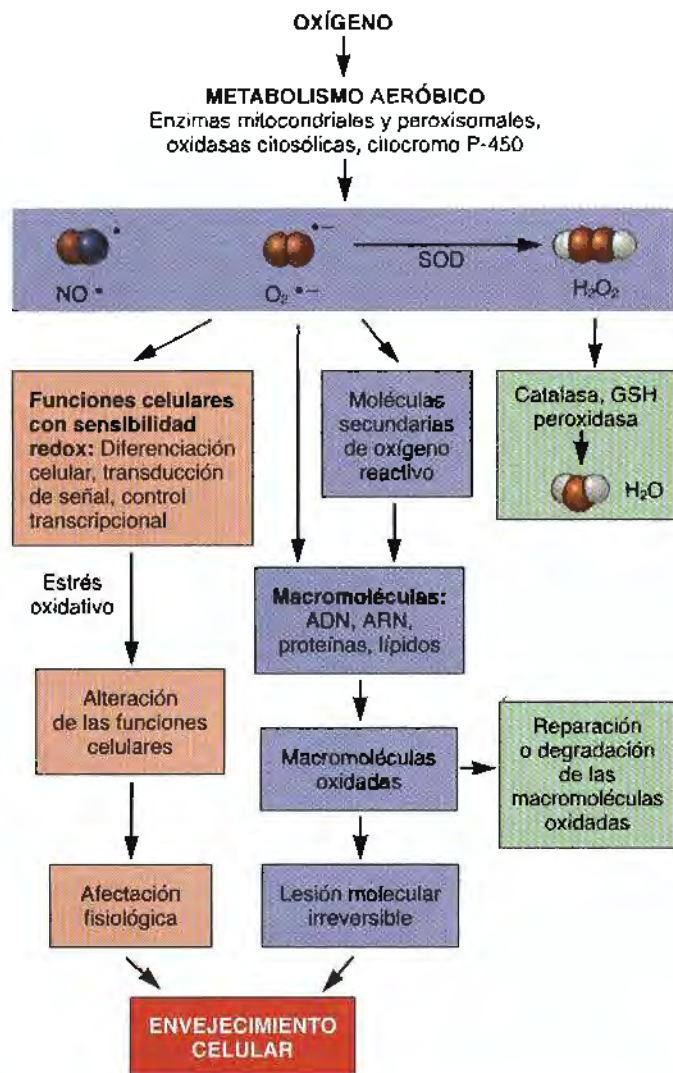


Figura 2-18

Estrés oxidativo y envejecimiento. El metabolismo aeróbico genera metabolitos reactivos del oxígeno como el peróxido de hidrógeno, el anión superóxido y el óxido nítrico. Estas especies reactivas pueden ser inactivadas por los mecanismos de defensa antioxidantes, o pueden dar lugar a diferentes metabolitos secundarios del oxígeno reactivo (p. ej., peroxinitrito). Las interacciones entre las especies reactivas y las macromoléculas pueden producir modificaciones oxidativas reversibles e irreversibles. La acumulación de lesiones oxidativas irreversibles puede ser un factor causal en el envejecimiento y en ciertas enfermedades. Entre los mecanismos de defensa antioxidantes se incluyen el glutatión, la vitamina E, la vitamina C y el urato. SOD, superóxido dismutasa. (Modificado de Weindruch R, Sohal RS: Caloric intake and aging. N Engl J Med 337:986, 1997.)

es el reconocimiento y reparación del DNA lesionado<sup>43</sup>. Aunque la mayor parte de las lesiones del DNA son reparadas por enzimas endógenas de reparación del DNA, algunas persisten y se acumulan a medida que las células envejecen. Diversas pruebas señalan la importancia de la reparación del DNA en el proceso de envejecimiento. Los pacientes con *síndrome de Werner* muestran un envejecimiento prematuro y el producto génico defectuoso es una helicasa del DNA: una proteína implicada en la replicación y reparación del DNA así como en otras funciones que requieren el desenvolvimiento del

DNA<sup>44</sup>. Un defecto en esta enzima causa una rápida acumulación de lesiones cromosómicas que simula las lesiones que se acumulan normalmente durante el envejecimiento celular. La inestabilidad genética de las células somáticas es también característica de otros trastornos en los que los pacientes muestran algunas de las manifestaciones del envejecimiento con una velocidad acelerada, como en el *síndrome Cockayne*<sup>45</sup> y en la *ataxia telangiectasia* (Capítulo 8). Los estudios de formas mutantes de levaduras y de *C. elegans* demuestran que el ciclo vital aumenta cuando se potencian las respuestas frente a la lesión del DNA<sup>46</sup>. Por tanto, el equilibrio entre la lesión metabólica acumulada y la respuesta a esta lesión podría determinar la velocidad con la que envejecemos<sup>47</sup>. En este contexto, el envejecimiento se puede retrasar al disminuir la acumulación de lesiones o al incrementar la respuesta a estas lesiones.

Se podrían decir muchas más cosas acerca de los mecanismos del envejecimiento celular, pero quizá sea suficiente señalar que estos mecanismos representan tanto acontecimientos programados en la proliferación y diferenciación celulares (como el acortamiento de los telómeros y la actividad de los genes del reloj) como las consecuencias de la lesión ambiental progresiva sobre los mecanismos de defensa celulares (Fig. 2-18). La lesión oxidativa por radicales libres en las proteínas, lípidos y DNA, así como las modificaciones post-traducción de las proteínas (p. ej., glucosilación no enzimática) son dos ejemplos bien estudiados de estos efectos exógenos. La incapacidad para reparar las lesiones oxidativas o las lesiones del DNA parece ser especialmente importante en el envejecimiento celular, y puede contribuir al envejecimiento prematuro de las células en ciertos trastornos.

## CONCLUSIÓN

Está claro que las diferentes formas de alteraciones y adaptaciones celulares descritas en los dos primeros capítulos de este libro cubren un amplio espectro, que va desde las formas reversibles e irreversibles de la lesión celular aguda hasta el tipo regulado de muerte celular representado por la apoptosis, las alteraciones patológicas en las organelas celulares, las adaptaciones en el tamaño, crecimiento y función celulares, y las formas menos ominosas de acumulaciones intracelulares, entre ellas las pigmentaciones. Existen referencias a estas alteraciones a lo largo de todo el libro debido a que todas las lesiones orgánicas y, finalmente, todas las enfermedades clínicas se originan por trastornos en la estructura y la función celulares.

## REFERENCIAS

1. Michalopoulos GK, DeFrances MC: Liver regeneration. Science 276:60, 1997.
2. Diehl AM, Rai RM: Regulation of signal transduction during liver regeneration. FASEB J 10:215, 1996.
3. Taub R: Transcriptional control of liver regeneration. FASEB J 10:413, 1997.
4. Fausto N, et al: Role of growth factors and cytokines in hepatic regeneration. FASEB J 9:1527, 1995.
5. Cressman DE, et al: Liver failure and defective hepatocyte regeneration in interleukin-6-deficient mice. Science 274:1379, 1996.

6. Thorgeirsson SS: Hepatic stem cells in liver regeneration. *FASEB J* 10:1249, 1996.
7. Chien KR, Grace AA: Principles of cardiovascular molecular and cellular biology. In Braunwald E (ed): *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp 1626-1649.
8. Rosenzweig A, Seidman CE: Atrial natriuretic factor and related peptide hormones. *Annu Rev Biochem* 60:229, 1991.
9. Saito Y, et al: Augmented expression of atrial natriuretic polypeptide gene in ventricle of human failing heart. *J Clin Invest* 83:298, 1989.
10. Hudlicka O, Brown MD: Postnatal growth of the heart and its blood vessels. *J Vasc Res* 33:266, 1996.
11. Schwartz K, Mercadier JJ: Molecular and cellular biology of heart failure. *Curr Opin Cardiol* 11:227, 1996.
12. Anversa P, et al: Myocyte death in heart failure. *Curr Opin Cardiol* 11:245, 1996.
13. Mitch WE, Goldberg AE: Mechanisms of muscle wasting: the role of the ubiquitin-proteasome pathway. *N Engl J Med* 335:1897, 1996.
14. Lugo M, Putong PB: Metaplasia: an overview. *Arch Pathol Lab Med* 108:185, 1984.
15. Reddi AH: BMPs: actions in flesh and bone. *Nat Med* 3:837, 1997.
16. Rodan GA, Harada S: The missing bone. *Cell* 89:677, 1997.
17. Means AL: The roles of retinoids in vertebrate development. *Annu Rev Biochem* 64:201, 1995.
18. Lee RJ: Fatty change and steatohepatitis. In Lee RJ (ed): *Diagnostic Liver Pathology*. St. Louis, Mosby—Year Book, 1994, pp 167-194.
19. Taubes G: Misfolding the way to disease. *Science* 271:1493, 1996.
20. Baumeister W, et al: The proteasome: paradigm of a self-compartmentalizing protease. *Cell* 92:367, 1998.
21. Welch WJ, Gambelt P: Chaperoning brain diseases. *Nature* 392:23, 1998.
22. Vyavaltare NR, et al: Current progress in anticalcification for bioprosthetic and polymeric heart valves. *Cardiovasc Pathol* 6:219, 1997.
23. Majno G, Joris I: *Cells, Tissues, and Disease: Principles of General Pathology*. Cambridge, MA, Blackwell Science, 1996, pp 229-246.
24. Giachelli CM: Osteopontin is elevated during neointima formation in rat arteries and is a novel component of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 92:1696, 1993.
25. Motamed K, Sage HB: Regulation of vascular morphogenesis by the multicellular protein SPARC. *Kidney Int* 51:1383, 1997.
26. Ducy P, et al: Increased bone formation in osteocalcin-deficient mice. *Nature* 382:448, 1996.
27. Hauschka PV, et al: Osteocalcin and matrix Gla proteins: vitamin K-dependent proteins in bone. *Physiol Rev* 69:990, 1989.
28. Luo G, et al: Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature* 386:78, 1997.
29. Potts JT: Diseases of the parathyroid gland and other hyper- and hypocalcemic disorders. In Isselbacher KJ, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 13th ed. New York, McGraw-Hill, 1994, pp 2151-2165.
30. Bucala R, Cerami A: Advanced glycosylation: chemistry, biology, and implications for diabetes and aging. *Adv Pharmacol* 23:1, 1992.
31. Hayflick K, Moorhead PS: The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res* 25:585, 1961.
32. Smith JR, Pereira-Smith OM: Replicative senescence: implications for in vivo aging and tumor suppression. *Science* 273:63, 1996.
33. Blackburn E, Greider C (eds): *Telomeres*. New York, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1995.
34. Morin GB: The human telomere terminal transferase enzyme is a ribonucleoprotein that synthesizes TTAGGG repeats. *Cell* 59:521, 1991.
35. van Steensel B, Lange T: Control of telomere length by the human telomeric protein TRF1. *Nature* 385:740, 1997.
36. Kim NW, et al: Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. *Science* 266:2011, 1994.
37. Holt SE, et al: Refining the telomere-telomerase hypothesis of aging and cancer. *Nat Biotech* 14:836, 1996.
38. Lakowski B, Hekimi S: Determination of life-span in *Caenorhabditis elegans* by four clock genes. *Science* 272:1010, 1996.
39. Pennisi E: Worm genes imply a master clock. *Science* 272:949, 1996.
40. Sohal RS, Weindruch R: Oxidative stress, caloric restriction and aging. *Science* 273:59, 1996.
41. Weindruch R, Sohal RS: Caloric intake and aging. *N Engl J Med* 337:986, 1997.
42. Kimura KD, et al: daf-2, an insulin receptor-like gene that regulates longevity and diapause in *Caenorhabditis elegans*. *Science* 277:942, 1997.
43. Gilchrist BA, Bohr VA: Aging processes, DNA damage, and repair. *FASEB J* 11:322, 1997.
44. Yu C-E, et al: Positional cloning of the Werner's syndrome gene. *Science* 272:258, 1996.
45. Nance MA, Berry SA: Cockayne syndrome: review of 140 cases. *Am J Med Genet* 42:68, 1994.
46. Jazwinski SM: Longevity, genes and aging. *Science* 273:54, 1996.
47. Guarente L: What makes us tick? *Science* 275:943, 1997.

# Inflamación aguda y crónica

Tucker Collins

## CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA INFLAMACIÓN

### ASPECTOS HISTÓRICOS

### INFLAMACIÓN AGUDA

#### CAMBIOS VASCULARES

Cambios en el flujo sanguíneo y en el calibre de los vasos

Aumento de la permeabilidad vascular (filtración vascular)

#### ACONTECIMIENTOS CELULARES: EXTRAVASACIÓN Y FUNCIÓN DE FAGOCITOSIS DE LOS LEUCOCITOS

Adhesión y trans migración

Quimiotaxis

Activación leucocitaria

Fagocitosis

Reconocimiento y fijación

Englobamiento

Destrucción o degradación

Liberación de productos leucocitarios y lesión tisular inducida por leucocitos

Defectos en la función leucocitaria

#### RESUMEN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA AGUDA

#### MEDIADORES QUÍMICOS DE LA INFLAMACIÓN

##### AMINAS VASOACTIVAS

Histamina

Serotonina

##### PROTEASAS PLASMÁTICAS

Sistema del complemento

Sistema de las cininas

Sistema de la coagulación

##### METABOLITOS DEL ÁCIDO ARAQUIDÓNICO: PROSTAGLANDINAS, LEUCOTRIENOS Y LIPOXINAS

##### FACTOR ACTIVADOR DE PLAQUETAS

#### CITOCINAS Y QUIMIOCINAS

Términos y definiciones

Propiedades generales y clases funcionales

Interleucina-1 y factor de necrosis tumoral

Quimiocinas

#### ÓXIDO NÍTRICO

#### CONSTITUYENTES LISOSOMALES DE LOS LEUCOCITOS

#### RADICALES LIBRES DERIVADOS DEL OXÍGENO

#### NEUROPEPTIDOS

#### RESUMEN DE LOS MEDIADORES QUÍMICOS DE LA INFLAMACIÓN AGUDA

#### EVOLUCIÓN DE LA INFLAMACIÓN AGUDA

#### INFLAMACIÓN CRÓNICA

#### DEFINICIÓN Y CAUSAS

#### CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS

#### INFILTRACIÓN POR MONONUCLEARES: CÉLULAS Y MECANISMOS

#### OTRAS CÉLULAS EN LA INFLAMACIÓN CRÓNICA

#### INFLAMACIÓN GRANULOMATOSA

#### VASOS Y GANGLIOS LINFÁTICOS EN LA INFLAMACIÓN

#### PATRONES MORFOLÓGICOS EN LA INFLAMACIÓN AGUDA Y CRÓNICA

#### INFLAMACIÓN SEROSA

#### INFLAMACIÓN FIBRINOSA

#### INFLAMACIÓN SUPURATIVA O PURULENTO

#### ÚLCERAS

#### EFFECTOS SISTÉMICOS DE LA INFLAMACIÓN

## CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA INFLAMACIÓN

En el Capítulo 1, hemos podido comprobar cómo los diferentes estímulos exógenos y endógenos pueden producir le-

cción celular. Estos mismos estímulos pueden dar lugar también a una *reacción compleja en el tejido conjuntivo vascularizado que se denomina inflamación*. Los invertebrados, que carecen de sistema vascular, los organismos unicelulares y los parásitos multicelulares desarrollan sus propias respuestas

frente a los estímulos lesivos locales. Entre éstas se incluyen: la fagocitosis del agente patógeno; el atrapamiento y digestión posterior de las sustancias irritantes por parte de células especializadas (hemocitos) en estas funciones, y la neutralización de los estímulos nocivos a través de la hipertrofia de la célula o de alguna de sus organelas. Todas estas reacciones han sido retenidas en el proceso evolutivo, aunque lo que caracteriza al proceso inflamatorio que son capaces de poner en marcha los seres vivos superiores es la *reacción de los vasos sanguíneos, que da lugar a la acumulación de líquido y leucocitos en los tejidos extravasculares*.

La respuesta inflamatoria está muy relacionada con el proceso de reparación. La inflamación es útil para destruir, atenuar o mantener localizado al agente patógeno y, al mismo tiempo, inicia una cadena de acontecimientos que (dentro de lo posible) curan y reconstruyen el tejido lesionado. El proceso de reparación se inicia durante las fases iniciales de la inflamación, aunque no finaliza hasta que se ha neutralizado el estímulo lesivo. Durante la reparación, el tejido lesionado es sustituido por la regeneración de las células parenquimatosas nativas, por la proliferación de tejido fibroblástico (*cicatrización*) o, con mayor frecuencia, por la combinación de ambos procesos.

La inflamación es fundamentalmente una respuesta de carácter protector cuyo objetivo final es librar al organismo de la causa inicial de la lesión celular (p. ej., los microorganismos patógenos, las toxinas) y de las consecuencias de la misma (p. ej., las células y restos tisulares necróticos). Si no existiera el proceso de inflamación, las infecciones se propagarían de forma incontrolada, las heridas no se curarían nunca y los órganos lesionados presentarían lesiones supurativas de forma

permanente. No obstante, los procesos de inflamación y reparación pueden ser perjudiciales. Por ejemplo, las reacciones inflamatorias constituyen el mecanismo patogénico básico de las reacciones de hipersensibilidad potencialmente mortales secundarias al efecto de picaduras de insectos, fármacos o sustancias tóxicas, y también lo son de algunas de las enfermedades crónicas más frecuentes de la actualidad como la artritis reumatoide, la aterosclerosis y la fibrosis pulmonar. La reparación mediante fibrosis puede dar lugar a la aparición de cicatrices con desfiguración, y también a bandas de fibrosis que producen obstrucción intestinal o limitación de la movilidad articular. Ésta es la razón de que en nuestras farmacias abunden los fármacos antiinflamatorios, cuyo efecto ideal es el de potenciar los efectos saludables de la inflamación controlando al mismo tiempo sus secuelas nocivas.

La respuesta inflamatoria tiene lugar en el tejido conjuntivo vascularizado, e implica al plasma, las células circulantes, los vasos sanguíneos y los constituyentes celulares y extracelulares del tejido conjuntivo (Fig. 3-1). Las células circulantes son los *neutrófilos, monocitos, eosinófilos, linfocitos, basófilos y plaquetas*. Las células del tejido conjuntivo son los *mastocitos*, que se sitúan alrededor de los *vasos sanguíneos*; los *fibroblastos* del propio tejido conjuntivo, y ocasionales *macrófagos y linfocitos residentes*. La matriz extracelular, descrita en el Capítulo 4, está constituida por proteínas fibrilares estructurales (*colágeno, elastina*), glucoproteínas de adhesión (*fibronectina, laminina, colágeno no fibrilar, tenascina* y otras) y proteoglicanos. La membrana basal es un componente especializado de la matriz extracelular, y está formada por glucoproteínas de adhesión y proteoglicanos.

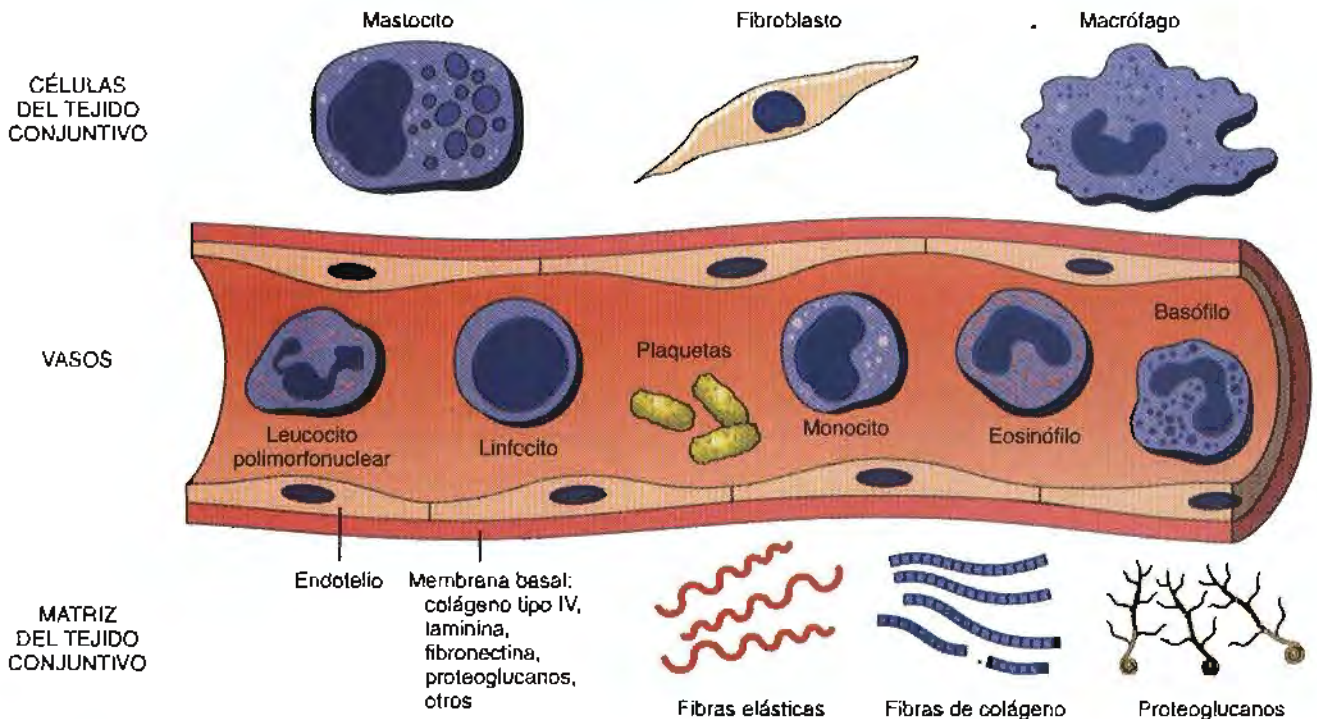


Figura 3-1

Células intravasculares y células y matriz del tejido conjuntivo implicados en la respuesta inflamatoria.

La inflamación presenta dos fases bien diferenciadas, aguda y crónica. La *inflamación aguda* tiene una evolución relativamente breve, con una duración que oscila entre minutos, horas y pocos días; sus características principales son la exudación de líquido y de proteínas plasmáticas (edema), y la migración de leucocitos (predominantemente neutrófilos). La *inflamación crónica* tiene una duración mayor y se caracteriza histológicamente por la presencia de linfocitos y macrófagos, la proliferación de vasos sanguíneos, fibrosis y necrosis tisular. Existen muchos factores que modifican la evolución y el aspecto histológico de las formas aguda y crónica de la inflamación; estos factores serán expuestos más adelante en este capítulo.

*Las respuestas vascular y celular de las formas aguda y crónica de la inflamación están mediadas por factores químicos procedentes del plasma o de las células y que son activados por el propio estímulo inflamatorio.* Estos mediadores actúan de formas aislada, secuencial o en combinación, y en fases posteriores amplifican la respuesta inflamatoria e influyen en su evolución. Las células y tejidos necróticos (cualquiera que sea la causa que haya producido la necrosis) también pueden activar por sí mismos la elaboración de los mediadores de la inflamación. Esto es lo que ocurre en los procesos de inflamación aguda secundarios al infarto de miocardio. La inflamación *termina* cuando se elimina el estímulo lesivo y desaparecen o quedan inhibidos los mediadores de la misma.

En este capítulo, describiremos en primer lugar la secuencia de acontecimientos que constituye la inflamación aguda, así como los mecanismos estructurales y moleculares que subyacen a los mismos, y posteriormente revisaremos las diferentes clases de mediadores específicos que contribuyen a que ocurran dichos acontecimientos. A continuación, expondremos la inflamación crónica. La inflamación tiene una larga historia, íntimamente asociada a las guerras, las heridas y las infecciones, por lo que revisaremos en primer lugar algunos de los momentos históricos culminantes relacionados con nuestros descubrimientos sobre este fascinante proceso<sup>1,2</sup>.

## ASPECTOS HISTÓRICOS

Aunque los signos de la inflamación ya aparecían descritos en un papiro egipcio (3000 a. de C.), fue Celsus, un escritor romano del siglo I d. de C., el primero que describió los cuatro signos cardinales de la inflamación: *rubor, tumor, calor y dolor* (enrojecimiento, tumefacción, calor y dolor). Posteriormente, Virchow añadió el quinto signo clínico la pérdida de la función (*functio laesa*). En 1793, el cirujano escocés *John Hunter* destacó algo que en la actualidad consideramos obvio: que la inflamación no es una enfermedad, sino una respuesta inespecífica que produce un efecto *saludable* en el organismo en el que tiene lugar<sup>3</sup>. *Julius Cohnheim* (1839-1884) fue el primer investigador que utilizó el microscopio para observar vasos sanguíneos inflamados en membranas finas y translúcidas, como el mesenterio y la lengua de la rana. Tras la observación de las alteraciones iniciales en el flujo sanguíneo, el edema posterior secundario al incremento de la permeabilidad vascular y la característica emigración de los leucocitos, este autor realizó descripciones difícilmente superables del proceso inflamatorio<sup>4</sup>.

El biólogo ruso *Elie Metchnikoff* descubrió el proceso de *fagocitosis* al observar la ingestión de espinas de rosal por los amebocitos de las larvas de estrellas de mar, y de bacterias por leucocitos de mamífero (1882)<sup>5</sup>. La conclusión de este investigador fue que el objetivo de la inflamación era el de hacer llegar las células con capacidad fagocitaria a la zona de lesión para que fagocitaran las bacterias invasoras. Al proponer esta hipótesis, Metchnikoff contradecía la teoría predominante que señalaba que el objeto de la inflamación era el de hacer llegar a la zona de lesión factores séricos cuya función sería la de neutralizar a los agentes infecciosos. No obstante, al poco tiempo quedó claro que tanto los factores celulares (fagocitos) como los factores séricos (anticuerpos) eran imprescindibles para la defensa frente a los microorganismos, y como reconocimiento por ello Elie Metchnikoff y Paul Ehrlich (que había desarrollado la teoría humoral) compartieron el Premio Nobel de Medicina en 1908.

A estos nombres se debe añadir el de *Sir Thomas Lewis* quien, mediante experimentos sencillos sobre la respuesta inflamatoria de la piel, estableció *el concepto de que diversas sustancias químicas inducidas localmente por el estímulo de una lesión, como la histamina, son factores mediadores de las alteraciones vasculares de la inflamación*. Este concepto fundamental constituye la base de los importantes descubrimientos de los mediadores químicos de la inflamación y de la posibilidad de utilización de los fármacos antiinflamatorios.

## INFLAMACIÓN AGUDA

La *inflamación aguda* es la respuesta inmediata que se produce frente al agente lesivo. Debido a que los dos principales factores defensivos frente a los microorganismos (los anticuerpos y los leucocitos) son transportados normalmente por la sangre, no es sorprendente que los fenómenos vasculares desempeñen un papel decisivo en el proceso de inflamación aguda. Por tanto, la inflamación aguda presenta tres componentes principales: 1) *las modificaciones en el calibre de los vasos, que dan lugar al aumento en el flujo de sangre*, 2) *las alteraciones en la estructura de la microvasculatura, que permiten la salida de la circulación de las proteínas plasmáticas y los leucocitos*, y 3) *la emigración de los leucocitos desde el punto en el que abandonan la microcirculación hasta el foco de lesión en el que se acumulan* (Fig. 3-2).

Antes de describir las características específicas de la inflamación es necesario definir algunos términos. La salida de líquido, proteínas y células de la sangre desde el sistema vascular hasta el tejido intersticial o las cavidades del organismo se denomina *exudación*. Un *exudado* es un líquido extravascular de carácter inflamatorio que presenta una concentración elevada de proteínas, abundantes restos celulares y un peso específico superior a 1.020. Su presencia implica que se ha producido una alteración significativa en la permeabilidad normal de los vasos de pequeño calibre de la zona de lesión. Por el contrario, el *trasudado* es un líquido con bajo contenido en proteínas (la mayor parte, albúmina) y un peso específico inferior a 1.012. Es esencialmente un ultrafiltrado del plasma sanguíneo y se debe al desequilibrio hidrostático a través del endotelio vascular. En esta situación, la permeabilidad del en-



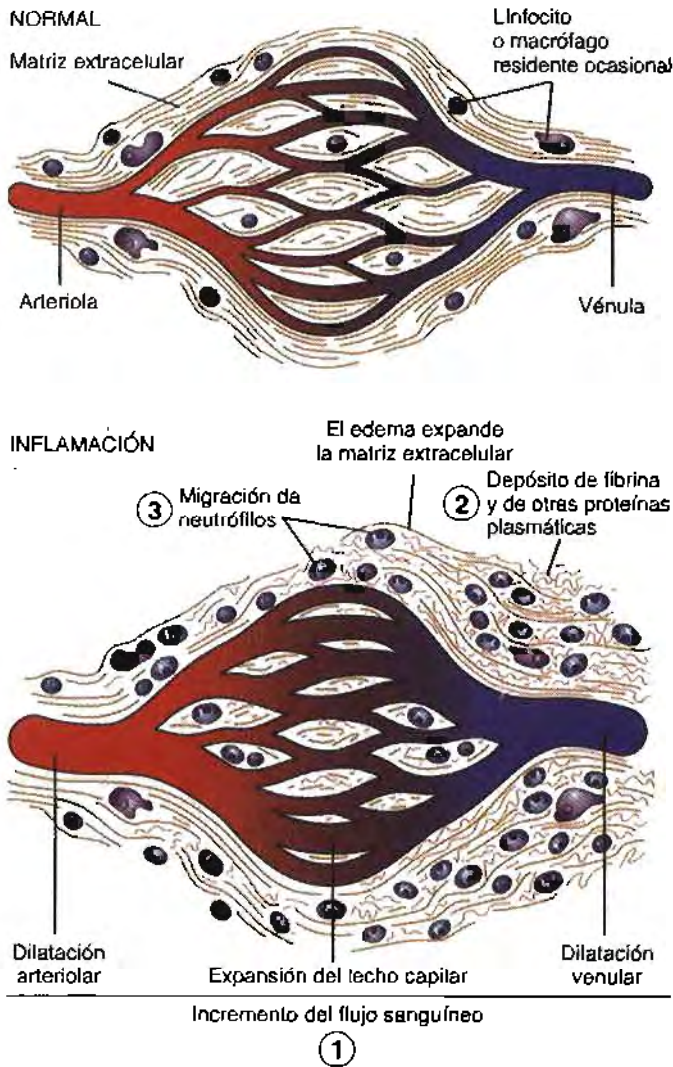


Figura 3-2

Las principales manifestaciones locales de la inflamación aguda, en comparación con la normalidad. 1) Dilatación vascular (con críterma y calor), 2) extravasación de plasma y proteínas (edema) y 3) migración de leucocitos con acumulación de los mismos en la zona de lesión.

dotelio es normal. El término *edema* significa un exceso de fluido en el tejido intersticial o en las cavidades serosas; este fluido puede ser un exudado o un trasudado. El *pus*, un exudado *purulento*, es un exudado de origen inflamatorio rico en leucocitos (la mayor parte, neutrófilos) y en restos de células parenquimatosas.

## Cambios vasculares

### CAMBIOS EN EL FLUJO SANGUÍNEO Y EN EL CALIBRE DE LOS VASOS

Los cambios en el flujo sanguíneo y en el calibre de los vasos se inician de forma muy rápida tras la lesión y evolucionan a un ritmo que depende de la intensidad de la misma. El orden que siguen las alteraciones es el siguiente:

- Después de un período inconstante y transitorio (suele durar unos pocos segundos) de vasoconstricción arteriolar, se produce *vasodilatación*, que afecta inicialmente a las arteriolas y que posteriormente da lugar a la apertura de nuevos lechos capilares en la zona de lesión. Ésta es la causa del *aumento del flujo sanguíneo*, que a su vez es la causa del enrojecimiento y del incremento de calor en la zona de lesión (Fig. 3-2). La duración del período de vasodilatación depende del propio estímulo; después de la misma se produce el siguiente acontecimiento, la lentificación o retraso de la circulación.
- La *lentificación o retraso de la circulación* se debe al *aumento de la permeabilidad de la microvasculatura*, con salida de líquido rico en proteínas desde la circulación hasta los tejidos extravasculares, en un proceso que se describe con detalle a continuación. La disminución de líquido en el compartimento intravascular da lugar a la concentración de los hemáties en los vasos de pequeño calibre y al aumento de la viscosidad sanguínea, lo que se refleja en la presencia de pequeños vasos dilatados y repletos de hemáties; es lo que se denomina *estasis*.
- A medida que evoluciona la *estasis*, se empieza a observar la orientación periférica de leucocitos, principalmente neutrófilos, a lo largo del endotelio vascular, un proceso que se denomina *marginación leucocitaria*. Más adelante, los leucocitos se adhieren al endotelio, de forma transitoria al principio (rodamiento) y con mayor intensidad después, atravesando la pared vascular al cabo de un corto período de tiempo y dirigiéndose hacia el intersticio, por medio de una serie de procesos que se expondrán más adelante.

La cronología y duración de los cambios en el calibre de los vasos es variable. En los casos en los que el estímulo es leve, las distintas fases de la estasis pueden no aparecer hasta transcurridos 15 a 30 minutos, mientras que cuando el estímulo es intenso lo hacen al cabo de pocos minutos.

### AUMENTO DE LA PERMEABILIDAD VASCULAR (FILTRACIÓN VASCULAR)

El *aumento de la permeabilidad vascular* que ocasiona la salida de un fluido rico en proteínas (exudado) hacia el intersticio es la *característica principal y de mayor especificidad de la inflamación aguda*. La pérdida de proteínas del plasma reduce la presión osmótica intravascular e incrementa la presión osmótica del líquido intersticial. Junto al aumento de la presión hidrostática secundaria a la vasodilatación, este mecanismo conduce a una importante *salida* y acumulación de líquido en el tejido intersticial (Fig. 3-3). Este incremento neto del líquido extravascular constituye el *edema*.

La normalidad del intercambio de líquido y de la permeabilidad microvascular dependen de forma crítica de la integridad del endotelio. Entonces, ¿cómo puede ser atravesado el endotelio en la inflamación? Se han propuesto los siguientes mecanismos (Fig. 3-4):

- *Formación de aberturas entre las células endoteliales en las vénulas*<sup>6</sup>. Éste es el mecanismo más común mediante el cual puede ser atravesado el endotelio, y es un mecanismo activado por la histamina, bradicinina, leucotrienos, sustancia P y otros muchos tipos de mediadores químicos. Esta

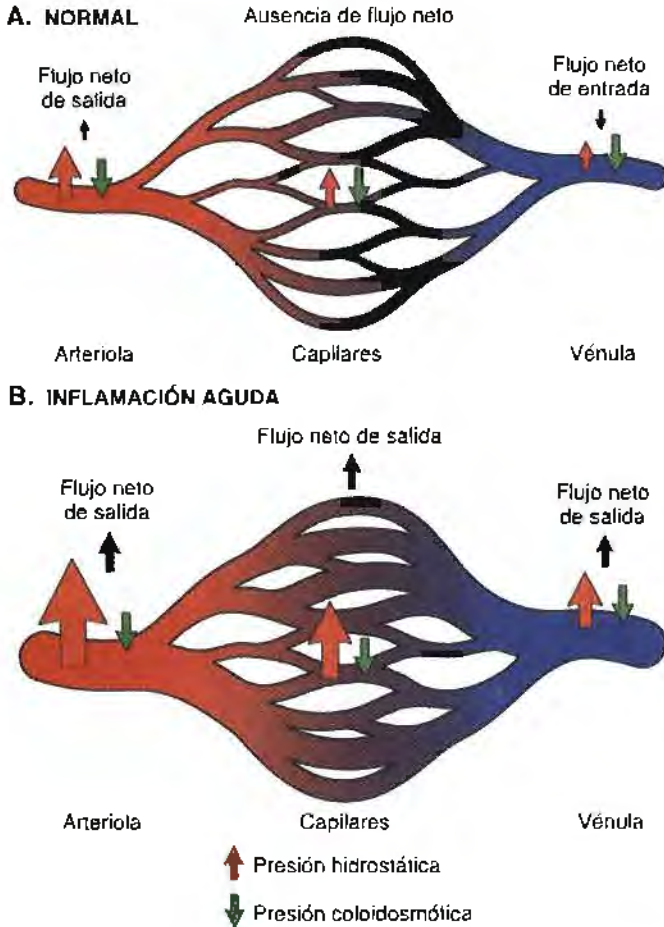


Figura 3-3

Presión arterial y fuerzas coloidosmóticas plasmáticas en la microcirculación normal y con inflamación. *A.* La presión hidrostática normal (*flechas rojas*) es de aproximadamente 32 mm Hg en el extremo arterial de un lecho capilar, y de 12 mm Hg en el extremo venoso; la presión coloidosmótica media de los tejidos es de aproximadamente 25 mm Hg (*flechas verdes*), igual a la presión capilar media. Aunque el fluido tiende a abandonar la arteriola precapilar, retorna en cantidades similares a través de la vénula postcapilar, de manera que el flujo neto (*flechas negras*) de entrada o salida es cero. *B.* Inflamación aguda. La presión en la arteriola está aumentada hasta 50 mm Hg, la presión capilar media está aumentada debido a dilatación arteriolar, y la presión venosa aumenta hasta aproximadamente 30 mm Hg. Al mismo tiempo, la presión osmótica está reducida (promedio, 20 mm Hg) debido a la pérdida de proteínas a través de la vénulas. El resultado neto es un exceso de líquido extravasado.

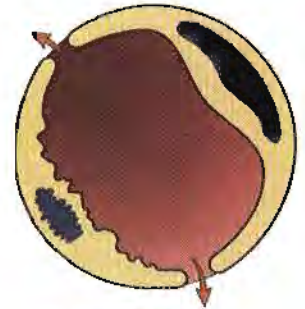
forma de filtración vascular evoluciona rápidamente desde que se inicia la exposición al mediador, y suele ser reversible y de corta duración (15 a 30 minutos); por ello, se denomina *respuesta inmediata transitoria*.

Clásicamente, esta forma de filtración afecta sólo a las vénulas de 20 a 60  $\mu\text{m}$  de diámetro, mientras que no tiene ningún efecto sobre los capilares y las arteriolas<sup>7</sup> (Fig. 3-5). No se sabe con certeza cuál es la razón de esta limitación a las vénulas, aunque en diversos estudios se ha sugerido que podría estar relacionada con una mayor densidad de receptores para el supuesto mediador (se ha demostrado en lo que se refiere a la histamina y a la sustancia P)<sup>8</sup> en el endotelio venular. De la misma forma, muchos de los acontecimientos posteriores de la inflamación en los que inter-

**MECANISMOS DE INCREMENTO DE LA PERMEABILIDAD VASCULAR EN LA INFLAMACIÓN AGUDA**

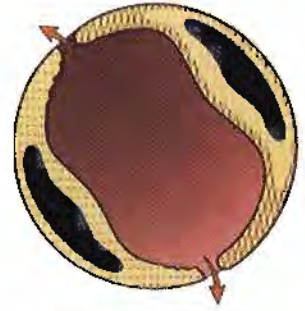
**Aberturas: contracción endotelial**

- Vénulas.
- Mediadores vasoactivos (histamina, leucotrienos, etc.).



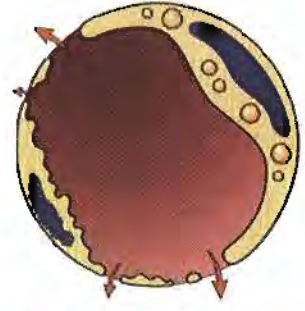
**Aberturas: reorganización del citoesqueleto**

- Principalmente vénulas; capilares.
- Citocinas (p. ej., interleucina-1 y factor de necrosis tumoral).
- Hipoxia.



**Lesión directa**

- Arteriolas, capilares y vénulas.
- Toxinas, quemaduras, sustancias químicas.



**Lesión dependiente de los leucocitos**

- Principalmente vénulas.
- Capilares pulmonares.
- Respuesta tardía.



**Incremento de la transcitosis**

- Vénulas.
- VEGF; ¿otros mediadores?

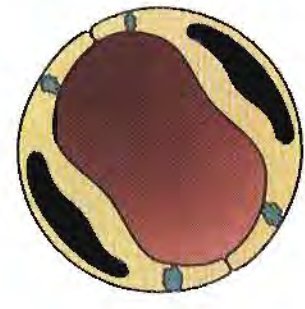


Figura 3-4

Representación esquemática de cinco mecanismos de aumento de la permeabilidad vascular en la inflamación (véase el texto).

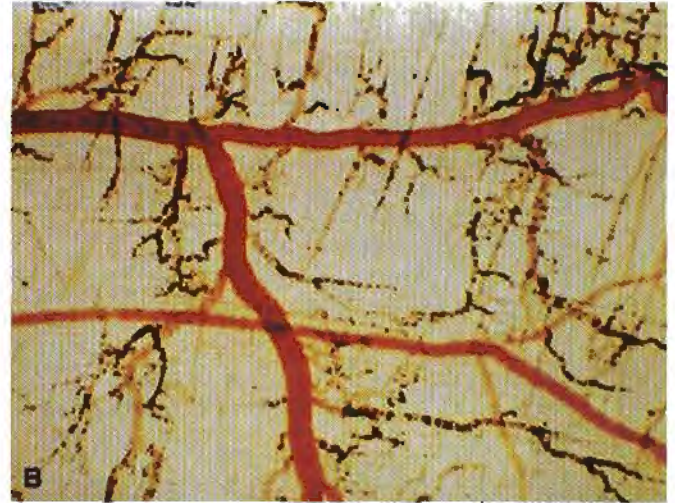
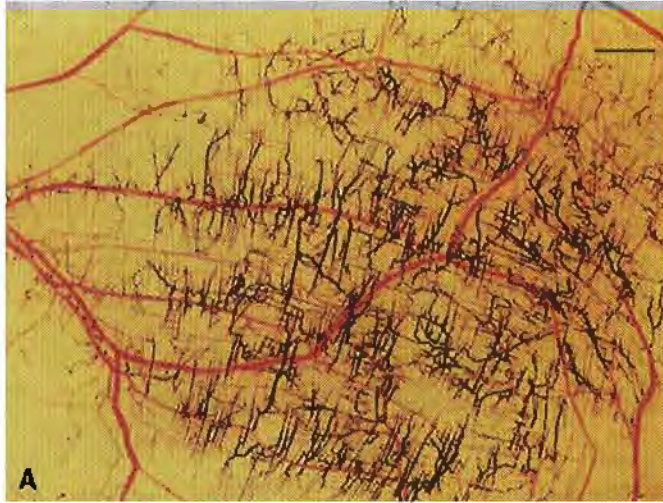


Figura 3-5

A y B. Permeabilidad vascular inducida por la mayor parte de los mediadores químicos. Las imágenes corresponden a un músculo laminar de la rata (cremáster) fijado, incluido en glicerina y estudiado sin teñir mediante transiluminación. Una hora antes del sacrificio se inyectó bradicinina en el músculo, y al animal se le inyectó por vía intravenosa carbón coloidal. El plasma, cargado de carbón, salió de los vasos, aunque la mayor parte de las partículas de carbón quedó atrapada por la membrana basal de los vasos permeables, con el resultado de que quedaron «marcados» en negro. Obsérvese que no todos los vasos son permeables, sólo lo son las vénulas. En B, a mayor aumento, la trama capilar es débilmente visible de fondo. (Cortesía del Dr. Guido Majno.)

vienen los leucocitos, como la adhesión y la migración, afectan también de forma predominante a las vénulas en la mayor parte de los órganos. Las aberturas aparecen principalmente entre las células o en la proximidad de las uniones intercelulares y han sido atribuidas a la *contracción de las células endoteliales* inducida por agonistas, con separación de estas uniones. Un mecanismo alternativo, o adicional, para la formación de estas aberturas es que puedan estar formadas por *canales transcitoplásmicos intracelulares*, cercanos y quizá en conexión con las uniones (*transcitosis*)<sup>9</sup>. Cualquiera que sea su explicación, el proceso parece estar mediado por mecanismos intracelulares agonistas inducidos por receptor en los que está implicada la fosforilación de proteínas citoplásmicas y junto a las uniones, contráctiles y del citoesqueleto, de las células endoteliales<sup>10</sup>.

- **Reorganización del citoesqueleto (retracción endotelial).** En preparaciones *in vitro*, los mediadores del grupo de las citocinas, como la interleucina-1 (IL-1), el factor de necrosis tumoral (TNF)<sup>11</sup> y el interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), la hipoxia y la lesión subletal de las células endoteliales activan un mecanismo, aparentemente diferente, de filtración intercelular reversible, que da lugar a la aparición de aberturas o brechas interendoteliales. Las células endoteliales sufren una reorganización estructural del citoesqueleto, de manera que se retraen entre sí. Al contrario del efecto de la histamina, la respuesta está ligeramente retardada (4 a 6 horas) y tiene una duración mayor (24 horas o más). No se sabe con certeza cuál es la frecuencia con la que este mecanismo explica la permeabilidad vascular *in vivo*.
- **Aumento de la transcitosis** a través del citoplasma endotelial. Éste es otro posible mecanismo para explicar el aumento de la permeabilidad. La transcitosis se produce a través de canales formados por acumulaciones de vesículas y

vacuolas, sin envoltura y conectadas entre sí, en lo que se denominan *orgánulas vesiculovacuolares*, la mayor parte de las cuales se localiza en la proximidad de las uniones intercelulares. Ciertos factores, por ejemplo, el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) (Capítulo 4), parecen causar un incremento de la permeabilidad vascular al aumentar el número y quizá también el tamaño de estos canales<sup>9</sup>. Como ya se ha señalado, se ha propuesto que éste puede ser también un mecanismo de incremento de la permeabilidad inducida por la histamina y por la mayor parte de los mediadores químicos.

- **Lesión endotelial directa, con necrosis y desprendimiento de las células endoteliales**<sup>12</sup>. Este efecto se observa habitualmente en las lesiones necrotizantes y se debe a la lesión directa del endotelio por el estímulo lesivo, como ocurre, por ejemplo, en las quemaduras graves o en las infecciones bacterianas de carácter lítico. En la mayor parte de los casos, la filtración se inicia inmediatamente tras la lesión y se mantiene con gran intensidad durante varias horas, hasta que los vasos que han sido lesionados presentan trombosis o reparación. Esta reacción se denomina *respuesta inmediata sostenida*, y en ella *participan todos los niveles de la microcirculación, es decir, vénulas, capilares y arteriolas*. El desprendimiento de las células endoteliales se suele acompañar de adhesión plaquetaria y de trombosis.
- **La filtración prolongada retardada** es una curiosa, aunque relativamente frecuente, reacción de incremento de la permeabilidad que *se inicia transcurridas 2 a 12 horas, dura varias horas o incluso días, y afecta a vénulas y capilares*. Esta forma de filtración está producida, por ejemplo, por las lesiones térmicas de grado leve a moderado, los rayos X o la radiación ultravioleta, y ciertas toxinas bacterianas. Las quemaduras solares de aparición tardía constituyen un buen ejemplo de reacción retardada. No se conoce con certeza el mecanismo de esta forma de filtración. Puede deber-

se al efecto directo del agente lesivo, con lesión celular retardada (quizá por apoptosis), o bien al efecto de retracción endotelial a que dan lugar las citocinas, como ya se ha descrito.

- **Lesión endotelial mediada por leucocitos.** Los leucocitos se adhieren al endotelio en una fase relativamente inicial de la inflamación. Como se expondrá más adelante, los leucocitos se pueden activar en este proceso dando lugar a la liberación de formas tóxicas de oxígeno y de enzimas proteolíticas, que pueden producir la lesión o desprendimiento del endotelio, con el consiguiente aumento en la permeabilidad. En la inflamación aguda, esta forma de lesión está muy restringida a las zonas vasculares, como las vénulas y los capilares pulmonares y glomerulares, donde los leucocitos se adhieren al endotelio.
- **Filtración a través de los vasos neoformados.** Tal y como se describirá más adelante en el Capítulo 4, durante la reparación proliferan las células endoteliales y forman nuevos vasos sanguíneos, en un importante proceso que se denomina *angiogénesis*. Estas yemas capilares presentan permeabilidad a través de su pared hasta que las células endoteliales se diferencian y desarrollan las uniones intercelulares. Además, algunos de los factores que causan angiogénesis (p. ej., VEGF) también incrementan la permeabilidad vascular<sup>9</sup>, y las células endoteliales de los focos de angiogénesis muestran un aumento de la densidad de receptores para mediadores vasoactivos<sup>8</sup>. Todos estos factores explican el edema característico de la fase de curación de la inflamación (Capítulo 4).

Aunque estos mecanismos son diferenciables, en la respuesta frente a un estímulo todos ellos pueden desempeñar algún papel. Por ejemplo, en las diferentes fases de una quemadura térmica, la filtración se debe a la contracción endotelial mediada por sustancias químicas y también a la lesión directa mediada por los leucocitos, así como a la filtración que presentan normalmente los capilares en regeneración durante la fase de curación. Esta superposición de efectos explica las pérdidas de líquido potencialmente mortales que presentan los pacientes con quemaduras graves.

## Acontecimientos celulares: extravasación y función de fagocitosis de los leucocitos

Una de las funciones más características e importantes de la inflamación es el aporte de leucocitos a la zona de lesión. Los leucocitos fagocitan los agentes patógenos, destruyen las bacterias y otros microorganismos, y degradan el tejido necrótico y los antígenos extraños. Los leucocitos también pueden prolongar la inflamación e inducir lesión tisular al liberar enzimas, mediadores químicos y radicales tóxicos del oxígeno.

*La secuencia de acontecimientos que se produce desde que los leucocitos salen de la luz vascular hasta que alcanzan el tejido intersticial (extravasación) se puede dividir en los siguientes pasos:*

1. En la luz vascular: marginación, rodamiento y adhesión.
2. Transmigración a través del endotelio (también denominada *diapédesis*).

3. Migración en los tejidos intersticiales hacia un estímulo quimiotáctico (Fig. 3-6).

Cuando el flujo de la sangre es normal en las vénulas, los eritrocitos permanecen confinados en una columna axial central y desplazan a los leucocitos hacia la pared del vaso<sup>13</sup> (Fig. 3-7). A medida que disminuye la velocidad del flujo sanguíneo en las fases iniciales de la inflamación (debido al incremento de la permeabilidad vascular), se modifican las condiciones hemodinámicas (disminuye la fuerza de cizallamiento sobre la pared) y un número cada vez mayor de leucocitos se sitúa en la periferia, a lo largo de la superficie endotelial. Este proceso de acumulación de leucocitos se denomina *marginación*. Más tarde, los leucocitos, de forma individual y en filas, se colocan sobre el endotelio y se adhieren al mismo de forma transitoria (un proceso que se denomina *rodamiento*) para, finalmente, descansar en algún punto en el que se adhieren firmemente al endotelio (con una imagen semejante a la de «guijarros sobre los que corre el agua del arroyo sin llegar a moverlos»). Con el tiempo, el endotelio puede quedar literalmente revestido por leucocitos, lo que se ha denominado *pavimentación*. Tras su adhesión firme al endotelio, los leucocitos dirigen sus pseudópodos hacia las uniones que existen entre las células endoteliales, se introducen apretadamente a través de las mismas, y quedan situados entre la célula endotelial y la membrana basal. Finalmente, atraviesan la propia membrana basal y salen al espacio extravascular. Este mecanismo de salida lo utilizan los neutrófilos, los monocitos, los linfocitos, los eosinófilos y los basófilos. Se describirán a continuación los mecanismos moleculares de cada uno de estos pasos.

## ADHESIÓN Y TRANSMIGRACIÓN

*Se sabe con certeza en la actualidad que la adhesión y transmigración de leucocitos están determinadas principalmente por la fijación de moléculas complementarias de adhesión a la superficie de los leucocitos y células endoteliales, y que los mediadores químicos (factores quimiotácticos y ciertas citocinas) influyen en estos procesos regulando la expresión de superficie y la intensidad de fijación de estas moléculas de adhesión<sup>15, 14</sup>.* Los receptores de adhesión implicados pertenecen a cuatro familias de moléculas: las *selectinas*, las *immunoglobulinas*, las *integrinas* y las *glucoproteínas de tipo mucina*. Las moléculas de adhesión más importantes de estas familias se muestran en la Tabla 3-1.

Las *selectinas*, cuya denominación se debe a que se caracterizan por presentar una región N-terminal extracelular relacionada con las lectinas de mamífero fijadoras de azúcares, son: la E-selectina (CD62E, previamente conocida como ELAM-1), que está confinada al endotelio; la P-selectina (CD62P, previamente denominada GMP140 o PADGEM), que está presente en el endotelio y en las plaquetas; y la L-selectina (CD62L, previamente conocida con muchas denominaciones, como LAM-1), que se puede observar en la mayor parte de los tipos de leucocitos. Las selectinas se unen, a través de la región relacionada con la lectina, a las formas sialiladas de los oligosacáridos (p. ej., Lewis X sialilada), que, a su vez, están unidas de forma covalente a diferentes *glucoproteínas de tipo mucina* (GlyCAM, PSGL-1, ESL-1 y CD34).

La familia molecular de las *immunoglobulinas* incluye dos moléculas de adhesión *endotelial*: ICAM-1 (molécula de ad-

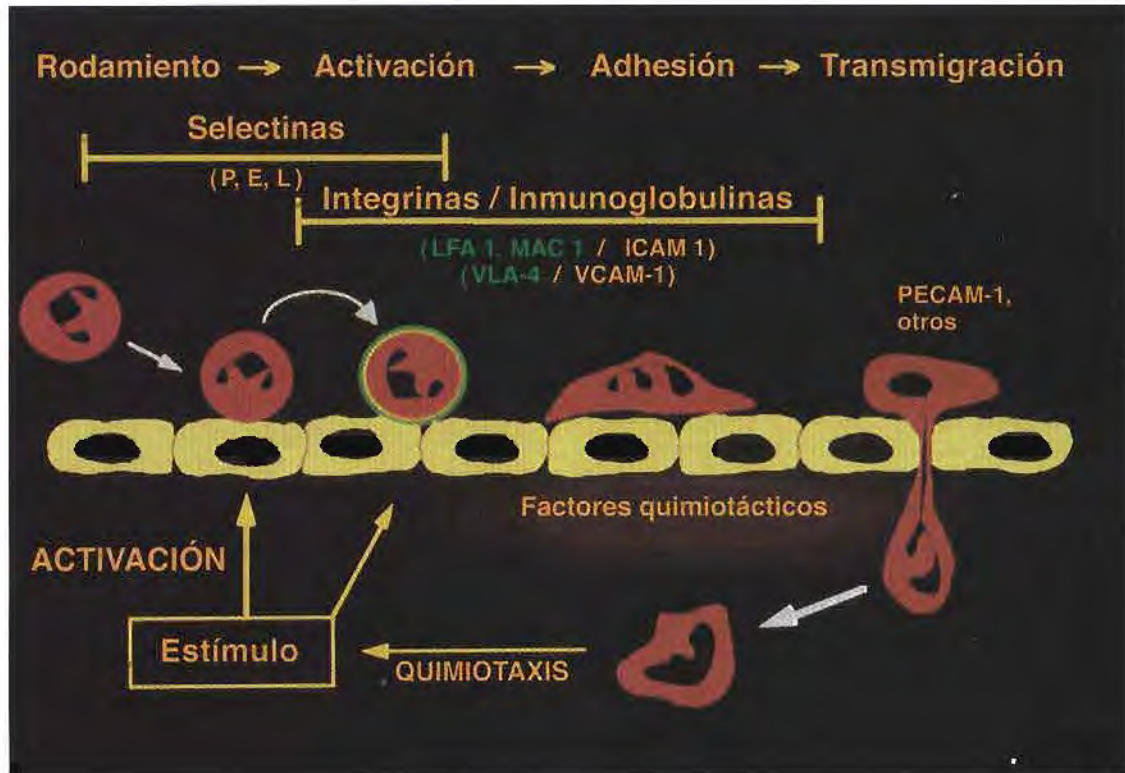


Figura 3-6

Secuencia de los acontecimientos leucocitarios en la inflamación, referidos a los neutrófilos en el esquema. En primer lugar, los leucocitos presentan rodamiento, más tarde son activados y se adhieren al endotelio, después presentan una transmisión a través del endotelio, atraviesan la membrana basal y migran hacia los factores quimiotácticos que proceden de la fuente de lesión. Se pueden observar el papel de las selectinas en el rodamiento; los factores quimiotácticos en la activación de los neutrófilos para incrementar la fuerza de unión de las integrinas (en verde); ICAM-1 y VCAM-1 en adhesión firme, y PECAM-1 en transmisión.

hesión intercelular tipo I) y VCAM-1 (molécula de adhesión vascular tipo I). Ambas moléculas interactúan con las *integrinas* de los leucocitos.

Las *integrinas* son glicoproteínas heterodiméricas de adhesión transmembrana, constituidas por cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  que

también actúan como receptores de la matriz extracelular (Capítulo 4). Los principales receptores de integrina para la ICAM-1 son las  $\beta$  integrinas LFA-1 y MAC-1 (CD11a/CD18 y CD11b/CD18), mientras que para la VCAM-1 lo son las integrinas  $\alpha_4\beta_1$  (VLA-4) y  $\alpha_5\beta_1$ .

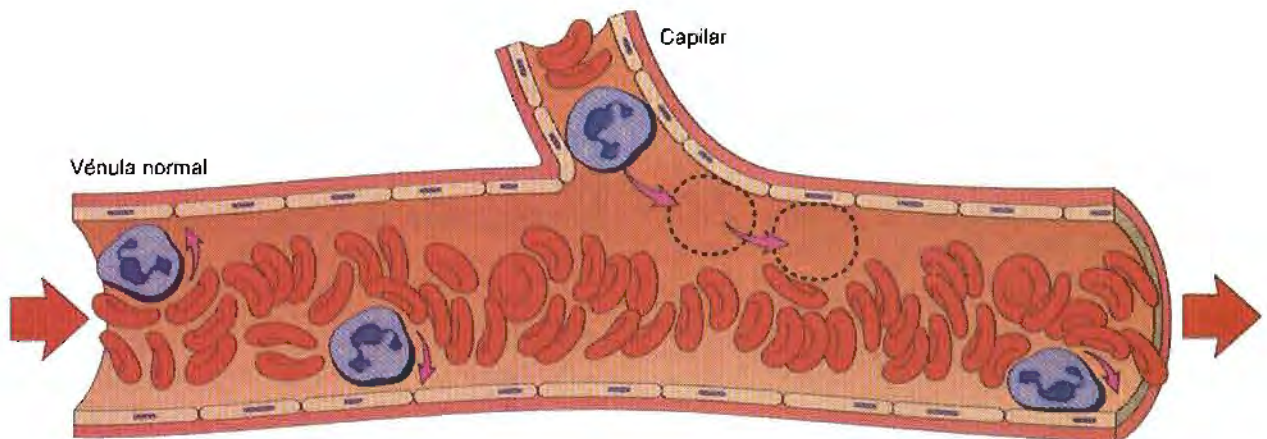


Figura 3-7

El flujo sanguíneo laminar mantiene los leucocitos pegados a la pared de la vena normal. (Modificado y rediseñado de Majno G, Joris J: *Cells, Tissues, and Disease. Principles of General Pathology*. Cambridge, MA, Blackwell Science, 1966.)

Tabla 3-1. MOLÉCULAS DE ADHESIÓN LEUCOCITO-ENDOTELIO

Molécula endotelial	Receptor leucocitario	Función principal
P-selectina	Lewis X sialidada PSGL-1	Rodamiento (neutrófilos, monocitos, linfocitos)
E-selectina	Lewis X sialidada ESL-1, PSGL-1	Rodamiento, adhesión al endotelio activado (neutrófilos, monocitos, células T)
ICAM-1	CD11/CD18 (integrinas) (LFA-1, Mac-1)	Adhesión, detención, transmigración (todos los leucocitos)
VCAM-1	$\alpha_4\beta_1$ (VLA4) (integrinas) $\alpha_4\beta_7$ (LPAM-1)	Adhesión (eosinófilos, monocitos, linfocitos)
GlyCam-1 CD34	L-selectina	Alojamiento de los linfocitos en el endotelio venular Rodamiento de neutrófilos y monocitos

ICAM-1 y VCAM-1 pertenecen a la familia inmunoglobulínica de las proteínas; ESL-1, ligador de la E-selectina; PSGL, ligador glucoproteína de la P-selectina 1.

¿Cómo están moduladas estas moléculas para inducir la adhesión de los leucocitos en la inflamación? Existen varios mecanismos, que dependen de la duración de la inflamación, del tipo de estímulo inflamatorio y de las condiciones del flujo sanguíneo (Fig. 3-8).

1. *Redistribución de las moléculas de adhesión hacia la superficie celular* (Fig. 3-8A). La P-selectina, por ejemplo, existe normalmente en la membrana de gránulos intracitoplasmáticos endoteliales específicos, denominados *cuerpos de Weibel-Palade*. Al ser estimulada por mediadores como la histamina, la trombina y el factor activador de plaquetas (PAF), la P-selectina se redistribuye rápidamente hacia la superficie celular en donde puede fijar a los leucocitos<sup>15</sup>. Este proceso se lleva a cabo en unos minutos en la sangre circulante, y sirve para la liberación en poco tiempo de las moléculas preformadas de adhesión hacia la superficie celular. En diversos estudios se ha sugerido que este proceso puede ser especialmente importante en la fase inicial de *rodamiento* leucocitario sobre el endotelio.
2. *Inducción de las moléculas de adhesión sobre el endotelio*. Algunos mediadores de la inflamación, especialmente las citocinas (IL-1 y TNF), inducen la síntesis y expresión en superficie de las moléculas de adhesión endotelial (Fig. 3-8B). Este proceso requiere la síntesis de nuevas proteínas y se inicia habitualmente tras un retraso de aproximadamente 1 ó 2 horas<sup>16</sup>. Por ejemplo, la E-selectina, que no existe normalmente en el endotelio, es inducida por la IL-1 y el TNF, y actúa como mediador de la adhesión de neutrófilos, monocitos y ciertos linfocitos al unirse a sus receptores. Estas mismas citocinas también incrementan la expresión de ICAM-1 y VCAM-1, que en condiciones normales están presentes con niveles bajos en el endotelio.
3. *Aumento de la intensidad de fijación* (Fig. 3-8C). Éste es el mecanismo más importante para la fijación de las integrinas. Por ejemplo, LFA-1 existe normalmente en los leucocitos (neutrófilos, monocitos y linfocitos) pero no se adhiere a su ligador ICAM-1 sobre el endotelio. Para conseguir una adhesión firme, los neutrófilos deben ser activados, de manera que la LFA-1 pasa desde un estado de baja afinidad a un estado de alta afinidad de fijación por la ICAM-1, debido a que la molécula de integrina sufre una modificación de tipo configuracional. Los agentes princi-

pales que causan esta activación leucocitaria son los agentes quimiotácticos (entre ellos las quimiocinas, que se exponen más adelante) elaborados por el endotelio o por otras células que proceden de la zona de lesión. Durante la inflamación, el aumento en la afinidad de la LFA-1 situada en los leucocitos activados, junto al incremento de la expresión de la ICAM-1 en el endotelio debido al efecto de las citocinas, establece las condiciones necesarias para que se produzca una unión intensa entre la LFA-1 y la ICAM-1. La interacción LFA-1/VCAM-1 causa una *adhesión firme* al endotelio y también parece ser un requisito necesario para la posterior *transmigración a través* del endotelio.

Según los resultados de estos estudios, la secuencia de acontecimientos actualmente aceptada para la adhesión y transmigración de neutrófilos en la inflamación aguda incluye los siguientes pasos (Fig. 3-9)<sup>17, 18</sup>: 1) *activación endotelial*, de manera que los mediadores presentes en la zona de inflamación incrementan la expresión de las selectinas E y P; 2) *rodamiento*, con una adhesión inicial rápida y relativamente laxa, que se debe a las interacciones entre las selectinas y sus ligandos de carbohidrato; 3) *adhesión firme*, cuando los leucocitos son activados por quimiocinas o por otros agentes para incrementar la intensidad de fijación de sus integrinas, y 4) *transmigración*, mediada por las interacciones entre ICAM-1/integrinas y PECAM-1 sobre los leucocitos y células endoteliales (véase más adelante). El estado de activación de los leucocitos y el endotelio puede modular la capacidad de adhesión de neutrófilos, monocitos, eosinófilos y diferentes tipos de linfocitos, que utilizan moléculas diferentes (aunque con solapamiento) para el rodamiento y la adhesión<sup>18</sup>.

La prueba más eficaz para la demostración de la importancia de las moléculas de adhesión es la existencia de déficit genéticos clínicos en las proteínas de adhesión de los leucocitos, que se caracterizan por la disminución en la adhesión de estas células y por infecciones bacterianas recurrentes. En los casos de *deficit de adhesión leucocitaria de tipo 1*, los pacientes presentan un defecto en la biosíntesis de la cadena  $\beta_2$  compartida por las integrinas LFA-1 y Mac-1<sup>19</sup>. El *deficit de adhesión leucocitaria de tipo 2* es secundario a la ausencia de Lewis X sialidada (que es ligando de la selectina E) producida a su vez por un defecto generalizado en el metabolismo de la fucosa<sup>20</sup>.

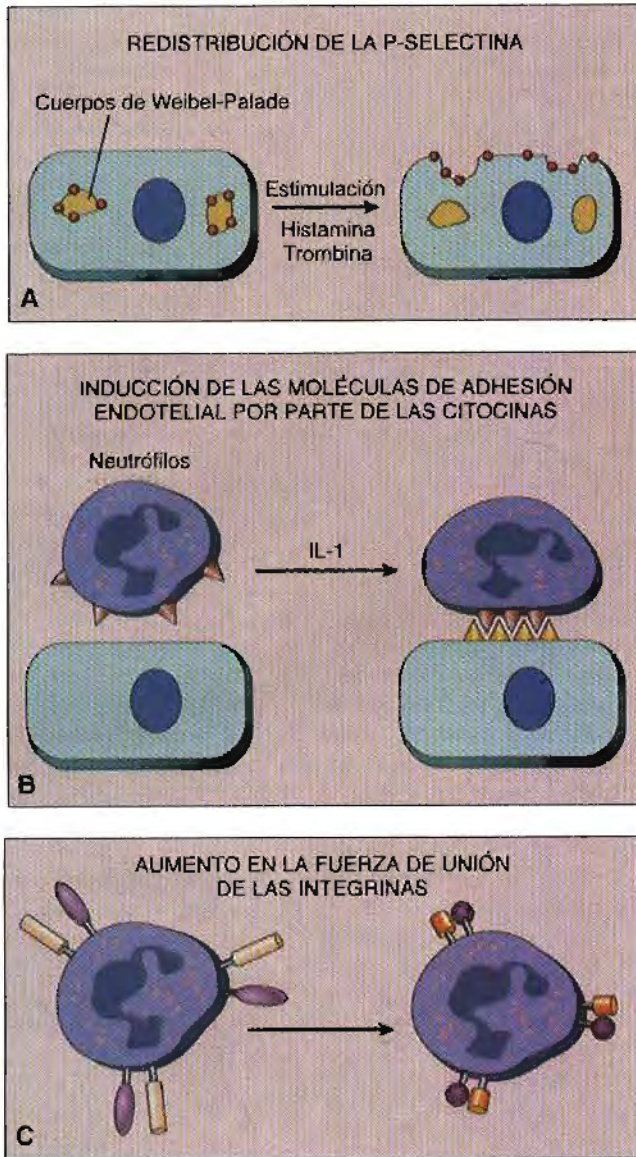
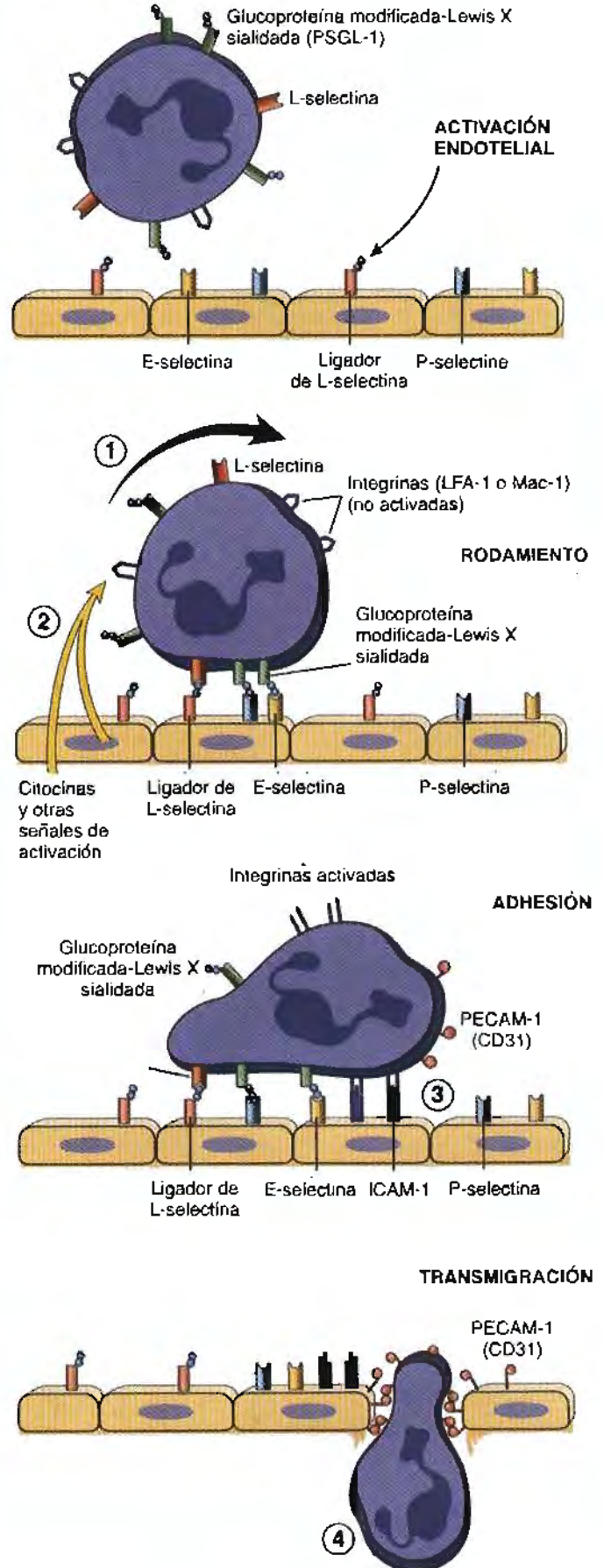


Figura 3-8

Tres mecanismos que actúan como mediadores de la adhesión de los leucocitos al endotelio. A, Redistribución de P-selectina. B, Activación del endotelio por citocinas. C, Incremento en la fuerza de unión de las integrinas (véase el texto).

Figura 3-9

Moléculas que actúan como mediadores en los diferentes pasos de extravasación de neutrófilos en el proceso de interacción endotelio-neutrófilos. *Parte superior, Activación endotelial:* los mediadores inflamatorios han estimulado la expresión de E y P-selectinas en la célula endotelial. *Rodamiento:* E y P-selectinas se unen a Lewis X sialidada sobre ligadores específicos, como PSGL-1 y ESL-1, mientras que L-selectina de los leucocitos se une a carbohidratos del ligador expresado en la célula endotelial. *Adhesión firme:* los leucocitos son activados por las quimioquinas e incrementan la fuerza de unión de sus integrinas  $\beta_2$  para ICAM-1 expresado por las células endoteliales. *Parte inferior, Transmigración:* los leucocitos atraviesan entre las células endoteliales adyacentes utilizando PECAM-1 y otras moléculas. Las bolas de color representan azúcares, y los diferentes receptores muestran un código de color.



TRANSMIGRACIÓN

Además, los anticuerpos frente a las moléculas de adhesión neutralizan la extravasación de leucocitos en los modelos experimentales de inflamación aguda<sup>21</sup>, y los ratones transgénicos con déficit en estas moléculas muestran una alteración en los procesos de rodamiento y extravasación de los leucocitos<sup>22</sup>.

Aunque, en un modelo experimental<sup>22a</sup>, se ha descrito una migración *intracelular* (a través del citoplasma de las células endoteliales), la trans migración se produce fundamentalmente a través de las uniones intercelulares. Están implicadas ciertas moléculas de adhesión homófilas (es decir, moléculas de adhesión que se unen entre sí), que están presentes en las uniones intercelulares del endotelio. Una de ellas es miembro de la superfamilia de los genes codificadores de inmunoglobulinas, y se denomina PECAM-1 (*platelet endothelial cell adhesion molecule*, molécula de adhesión plaqueta-célula endotelial) o CD31<sup>23,24</sup>. Los anticuerpos frente a esta molécula y las formas solubles de la misma inhiben la trans migración *in vitro* y en modelos animales experimentales<sup>25</sup>. *La diapédesis leucocitaria, al igual que el incremento de la permeabilidad vascular, se produce predominantemente en las vénulas* (excepto en los pulmones, en los que también se puede observar en los capilares). Después de atravesar las uniones endoteliales, los leucocitos son retrasados temporalmente en su trayecto por la membrana basal continua; no obstante, al final logran atravesarla debido probablemente a la secreción de colagenasas que degradan dicha membrana basal.

El tipo de leucocito que presenta migración depende de la fase de evolución de la lesión inflamatoria y del tipo de estímulo lesivo. En la mayor parte de los casos de inflamación aguda, *los neutrófilos predominan en el infiltrado inflamatorio durante las primeras 6 a 24 horas, y posteriormente son sustituidos por monocitos a las 24 a 48 horas* (Fig. 3-10). Esta secuencia se puede explicar por la activación o inducción de diferentes parejas de moléculas de adhesión o de factores quimiotácticos específicos en las distintas fases de la inflamación. Además, los neutrófilos tienen una vida muy corta y desaparecen, por apoptosis, a las 24 a 48 horas, mientras que los monocitos sobreviven más tiempo. No obstante, existen

microfotografías que muestran la presencia de neutrófilos en un infarto de miocardio a las 48 horas de su inicio. En un modelo experimental de infarto de miocardio, se observa una infiltración de neutrófilos en el infarto a las 24 horas de su inicio, y a las 48 horas ya predominan los monocitos. En un modelo experimental de infarto de miocardio, se observa una infiltración de neutrófilos en el infarto a las 24 horas de su inicio, y a las 48 horas ya predominan los monocitos.

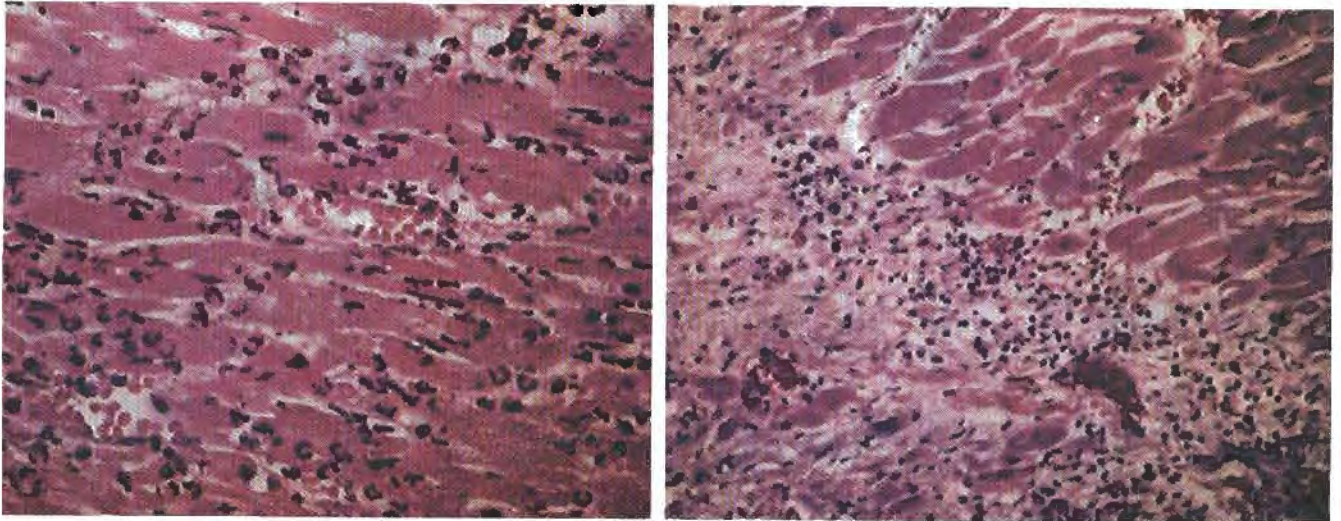
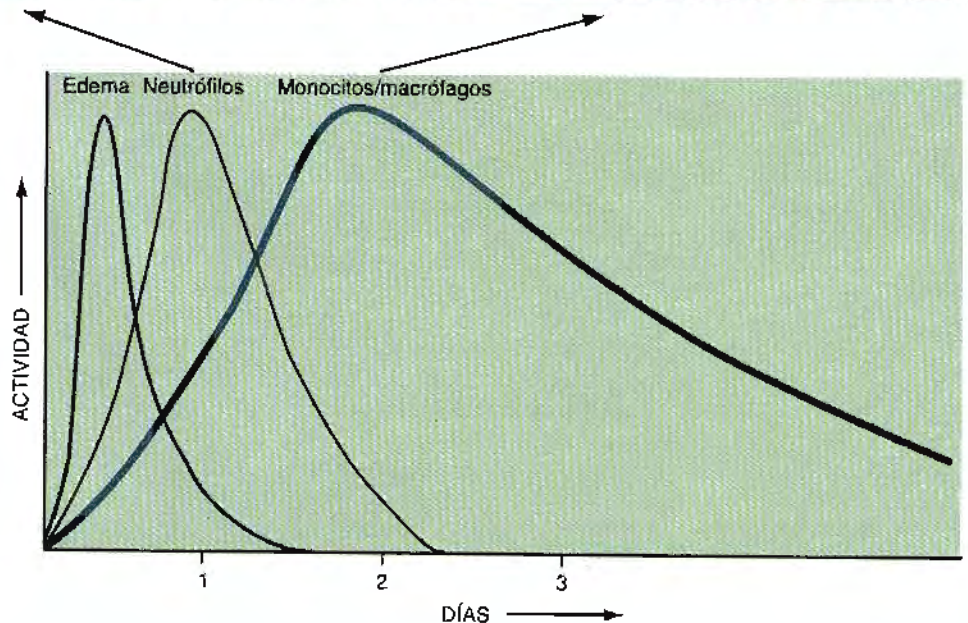


Figura 3-10

Secuencia esquemática e histológica de los acontecimientos que se producen tras una lesión aguda. Por motivos de simplificación, el edema aparece como la respuesta aguda transitoria, aunque también pueden producirse ondas secundarias de respuesta retardada. Las microfotografías son representativas de los infiltrados celulares inicial (neutrófilo) (izquierda) y tardío (mononuclear) (derecha) en un infarto de miocardio.





excepciones a este patrón de exudación celular. En ciertas infecciones, por ejemplo, en las producidas por microorganismos del género *Pseudomonas*, los neutrófilos predominan durante 2 a 4 días; en las infecciones virales, los linfocitos son las células que pueden llegar en primer lugar a la zona de lesión; en algunas reacciones de hipersensibilidad, los granulocitos eosinófilos pueden ser el tipo celular principal.

## QUIMIOTAXIS

Después de la extravasación, los leucocitos migran en los tejidos hasta alcanzar la zona de lesión, mediante un proceso que se denomina *quimiotaxis*, que se puede definir como la locomoción orientada según un gradiente químico. Todos los granulocitos, monocitos y, en menor grado, linfocitos responden a los estímulos quimiotácticos con grados diferentes de velocidad.

Diversas sustancias exógenas y endógenas pueden actuar como factores quimiotácticos. Los agentes exógenos más comunes son los *productos bacterianos*. Algunos de ellos son péptidos que poseen un aminoácido terminal *N*-formil-metionina. Otros tienen una naturaleza lipídica. Los mediadores químicos *endógenos*, que serán descritos con detalle más adelante, son: 1) los *componentes del sistema del complemento*, especialmente C5a; 2) los *productos de la vía de la lipoxigenasa*, principalmente el leucotrieno B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>), y 3) las *citocinas*, en particular las de la familia de las quimiocinas (p. ej., IL-8).

¿Qué es lo que hace que el leucocito *vea* (o *huela*) a los agentes quimiotácticos, y cómo estas sustancias son capaces de inducir el movimiento celular dirigido? Aunque no conocemos las respuestas a todas las preguntas, se han puesto en claro algunos importantes mecanismos y segundos mensajeros (Fig. 3-11) (Capítulo 4)<sup>24</sup>. La fijación de los agentes quimiotácticos a receptores específicos situados en la membrana celular del leucocito da lugar a la activación de la fosfolipasa C (efecto mediado por proteínas G exclusivas), lo que, a su vez, produce la hidrólisis del fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (PIP<sub>2</sub>) en inositol-1,4,5-trifosfato (IP<sub>3</sub>) y diacilglicerol (DAG), así como la liberación de calcio; esta última se produce inicialmente a partir de las reservas intracelulares de calcio, y más adelante por la afluencia de calcio extracelular. Es precisamente el incremento del calcio citosólico el factor que desencadena el ensamblaje de los elementos contráctiles responsables del movimiento celular.

El leucocito se mueve extendiendo un pseudópodo (lamelipodo) que tira del resto de la célula en la dirección de la extensión, como un coche con tracción delantera cuyo movimiento se debe a la acción de las ruedas delanteras (Fig. 3-12). En el interior del pseudópodo existe una trama ramificada de filamentos constituidos por *actina* y por la proteína de actividad contráctil *miosina*. La locomoción implica el ensamblaje rápido de monómeros de actina en polímeros lineales en el borde delantero del pseudópodo, la formación de entrecruzamientos entre los filamentos y, finalmente, el desensamblaje de los filamentos en la parte del pseudópodo más alejada del borde delantero del mismo<sup>25</sup>. Estas complejas funciones están controladas por los efectos de los iones calcio y del fosfoinositol sobre diferentes proteínas reguladoras de la actina, como la *filamina*, *gelsolina*, *profilina* y *calmodulina*. Estos componentes interactúan con la actina y la miosina en el pseudópodo para producir la contracción.

Los leucocitos que migran en los tejidos encuentran patrones complejos de múltiples señales de quimioatracción, algunas de ellas endógenas (p. ej., quimiocinas) y otras procedentes del agente causante de la lesión (p. ej., productos bacterianos). ¿Cómo resuelve el leucocito este difícil problema de navegación y es capaz de llegar hasta la localización extravascular correcta? Los leucocitos migran paso a paso en respuesta a un agonista después de otro, quedando determinada su posición por el patrón de *receptores* para las sustancias de atracción que expresan y por la secuencia de *gradientes* de quimiocinas que se encuentran. Además, las quimioatraziones procedentes del foco de lesión anulan los gradientes derivados del huésped, facilitando de esta manera la guía del movimiento hasta el estímulo original<sup>26</sup>.

## ACTIVACIÓN LEUCOCITARIA

Además de estimular la locomoción, muchos factores quimiotácticos, especialmente con concentraciones elevadas de los mismos, inducen otras respuestas en los leucocitos, que se encuadran bajo la denominación común de *activación leucocitaria* (Fig. 3-11). Estas respuestas, que también pueden ser inducidas por la fagocitosis y por los complejos antígeno-anticuerpo, son las siguientes:

- *Producción de metabolitos del ácido araquidónico* a partir de los fosfolípidos, debido a la activación de la fosfolipasa A<sub>2</sub> por el DAG y al incremento del calcio intracelular.
- *Desgranulación y secreción de enzimas lisosomales, y activación del estallido oxidativo* (véase más adelante bajo el epígrafe Fagocitosis). Estos dos procesos están inducidos por la activación de la proteína cinasa mediada por el DAG. La activación de la fosfolipasa D intracelular debida al incremento de la afluencia de calcio contribuye a la acumulación mantenida de DAG.
- *Modulación de las moléculas de adhesión leucocitaria*. Ciertos factores quimiotácticos producen un incremento en la expresión de superficie y, como ya se ha señalado previamente, en la avidéz de adhesión de la integrina LFA-1, lo que permite la adhesión firme de los neutrófilos activados a la ICAM-1 en el endotelio. Por el contrario, los neutrófilos liberan selectina L a través de su superficie, lo que les hace menos adherentes al ligador selectina L en la superficie del endotelio.

Otro fenómeno en la activación de los linfocitos es el denominado *cebado*, que consiste en el aumento de la velocidad e intensidad de la activación leucocitaria por la exposición de esta célula a un mediador que, por sí mismo, produce una activación muy escasa. En particular, la citocina TNF incrementa de forma importante la activación de los leucocitos por otros agentes quimiotácticos, lo que explica sus potentes efectos *in vivo*, que se describen más adelante en este capítulo.

## FAGOCITOSIS

La fagocitosis y la liberación de enzimas por los neutrófilos y macrófagos constituyen dos de los principales efectos beneficiosos de la acumulación de leucocitos en el foco de inflamación. La fagocitosis se lleva a cabo a través de tres pasos distintos, aunque relacionados entre sí (Fig. 3-13A): 1) *recono-*

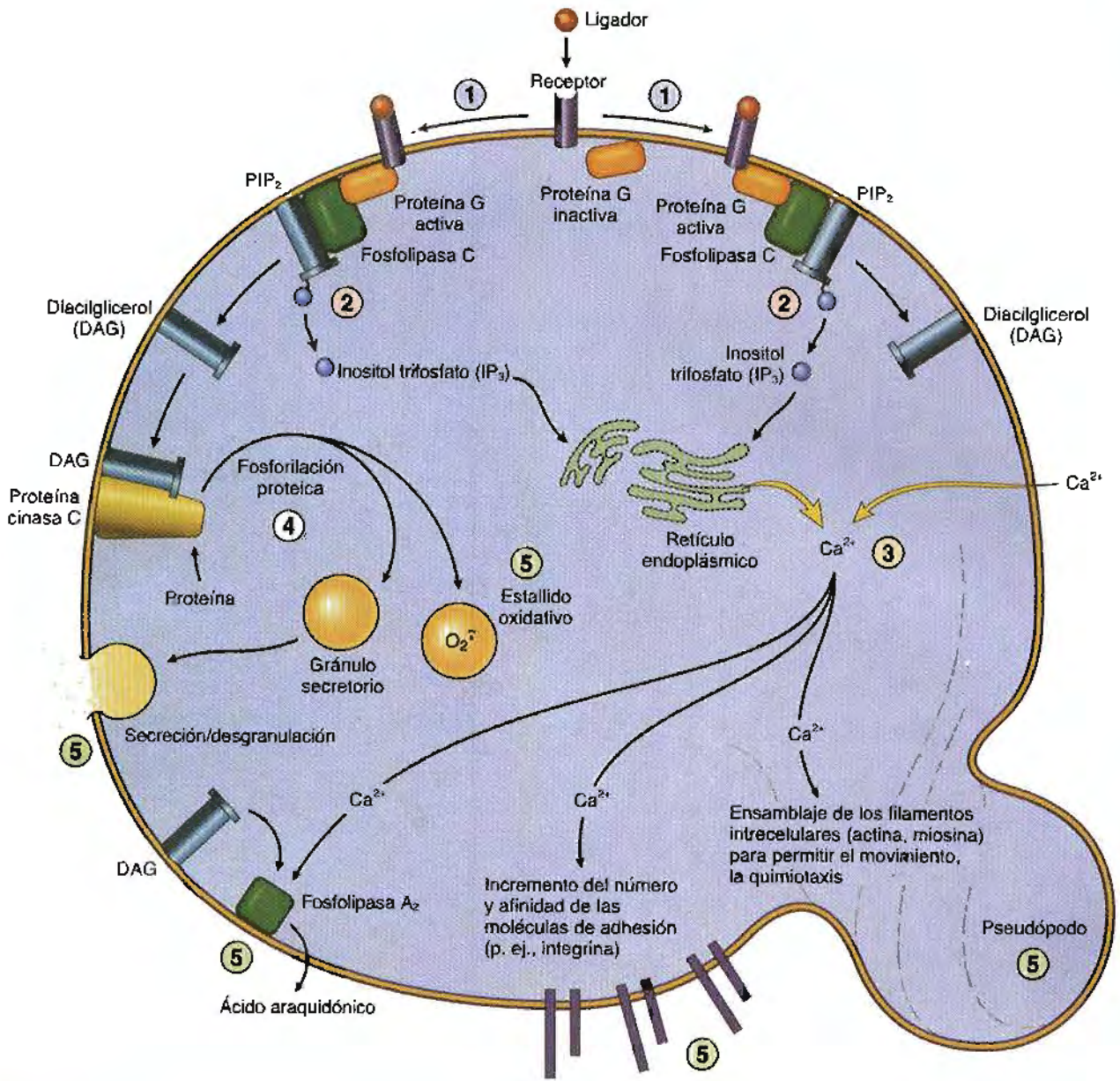


Figura 3-11

Acontecimientos bioquímicos en la activación leucocitaria. Los acontecimientos clave son: 1) unión del receptor al ligador, 2) activación de la fosfolipasa C, 3) incremento del calcio intracelular y 4) activación de la proteína cinasa C. Las actividades biológicas 5) resultantes de la activación leucocitaria son: la quimiotaxis, la regulación de las moléculas de adhesión, la elaboración de los metabolitos del ácido araquidónico, la secreción/desgranulación y el estallido oxidativo. PIP<sub>2</sub>, fosfatidilinositol bisfosfato.

*cimiento y fijación* de la partícula que va a ser ingerida por el leucocito; 2) *englobamiento* de la partícula, con formación posterior de una vacuola fagocitaria, y 3) *destrucción o degradación* del material fagocitado<sup>27</sup>.

### Reconocimiento y fijación

En ocasiones, los neutrófilos y los macrófagos reconocen y fagocitan bacterias y cuerpos extraños (p. ej., partículas de látex) en ausencia de suero. Sin embargo, la mayor parte de los

microorganismos no son reconocidos hasta que están recubiertos de factores naturales denominados *opsoninas*, que se unen a receptores específicos situados en los leucocitos. La opsonización de partículas como las bacterias incrementa de forma importante la eficiencia de la fagocitosis. Las opsoninas más importantes son: 1) el *fragmento Fc de la inmunoglobulina G (IgG)*, que es un anticuerpo de probable origen natural y que está dirigido contra la partícula ingerida, 2) el *C3b*, también denominado *fragmento opsonico de C3* (y su forma estable *C3bi*), que es generado por la activación del complemento

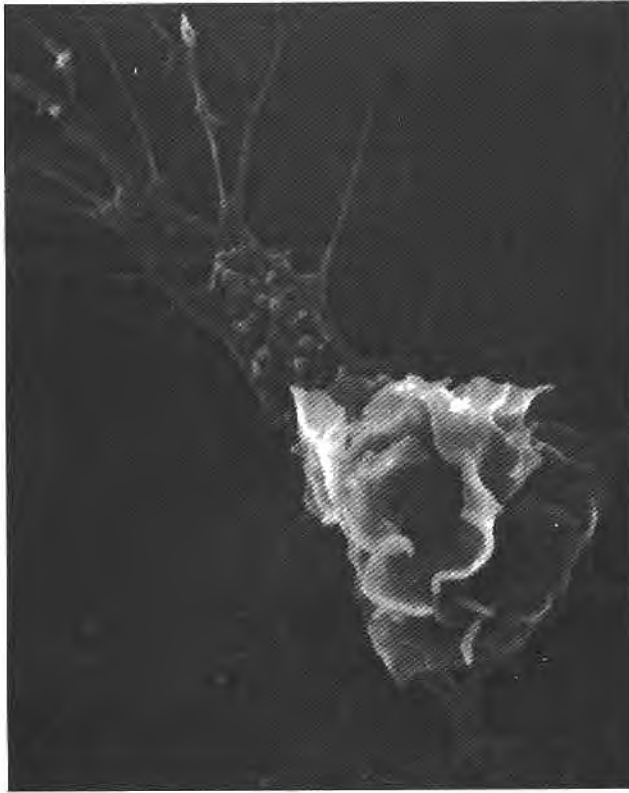


Figura 3-12

Microfotografía de barrido en la que se observa un leucocito en movimiento, en cultivo, que muestra un pseudópodo (parte superior izquierda) y una cola de arrastre. (Cortesía del Dr. Morris J. Karnovsky, Harvard Medical School, Boston.)

a través de mecanismos inmunitarios o no inmunitarios, tal y como se describe más adelante, y 3) las proteínas plasmáticas de fijación de carbohidratos (lectinas) denominadas *colectinas*, que se unen a las paredes celulares de los microorganismos (p. ej., proteína de fijación de manosa) y que están implicadas en la inmunidad innata. Los receptores correspondientes situados en los leucocitos son: el FcγR, que reconoce el fragmento Fc de la IgG; los receptores del complemento 1, 2 y 3 (CR1, 2, 3), que interactúan con C3b y C3bi; y los receptores C1q, que se unen a las colectinas<sup>26a</sup>. CR3, que reconoce a C3bi, es un receptor especialmente importante; es idéntico al complejo integrina β<sub>2</sub>-Mac-1 (CD11b), que está implicado en la adhesión al endotelio. Este receptor fija ciertas bacterias debido a que reconoce los lipopolisacáridos bacterianos, y esta fijación la lleva a cabo sin la intervención de anticuerpos ni del complemento, en lo que se conoce como *fagocitosis no opsonica*. CR3/Mac-1 también fija los componentes de la matriz extracelular fibronectina y laminina. Además de implicar al ligador, las señales de los FcγR están implicadas en la activación metabólica de los fagocitos, incrementando la subsiguiente degradación intracelular del material ingerido así como la liberación de proteasas por estas células.

### Englobamiento

La fijación de la partícula opsonizada al receptor FcγR es suficiente para poner en marcha el englobamiento, proceso

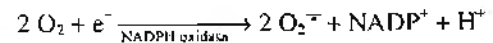
que se intensifica de forma importante en presencia de los receptores del complemento. No obstante, la fijación aislada a los receptores C3 requiere la activación de los mismos, por su unión simultánea a la fibronectina y laminina extracelulares, o por ciertas citocinas, antes de que se pueda producir el englobamiento. Durante el englobamiento, el citoplasma emite extensiones (pseudópodos) que rodean a la partícula que va a ser fagocitada, proceso que finalmente hace que la partícula quede incluida completamente en el interior de un fagosoma cuya membrana procede de la membrana citoplásmica de la célula. Posteriormente, la membrana limitante de esta vacuola fagocítica se fusiona con la de un gránulo lisosomal, de manera que el contenido de este último se descarga en el fagolisosoma (Fig. 3-13A). En el transcurso de este proceso, el leucocito o el monocito se desgranulan de forma paulatina.

Muchos de los acontecimientos bioquímicos implicados en la fagocitosis y la desgranulación son similares a los descritos en la quimiotaxis (véase Fig. 3-11). El proceso se lleva a cabo a través de la fijación receptor-ligador, la activación de la fosfolipasa C, la producción de DAG y de IP<sub>3</sub>, la activación de la proteína cinasa C y el incremento de la concentración citosólica de calcio; la proteína cinasa C y el calcio citosólico actúan como segundos mensajeros en la iniciación de la secuencia de acontecimientos celulares.

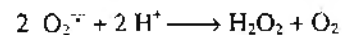
### Destrucción o degradación

El paso final en la fagocitosis de las bacterias es su destrucción y degradación. La destrucción de las bacterias se consigue principalmente por mecanismos dependientes del oxígeno (Fig. 3-13B)<sup>28</sup>. La fagocitosis estimula un fuerte incremento en el consumo de oxígeno, la glucogenólisis, el aumento en la oxidación de la glucosa a través de la derivación hexosamonofosfato, y la producción de metabolitos reactivos del oxígeno.

La producción de metabolitos del oxígeno se debe a la activación rápida de una oxidasa (NADPH oxidasa), que oxida al NADPH (nicotinamida-adenina dinucleótido fosfato reducido) y, en el proceso, reduce el oxígeno a ion superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>).



Posteriormente, el superóxido se convierte en H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, sobre todo mediante dismutación espontánea:



La NADPH oxidasa es un complejo sistema enzimático multiproteico constituido por al menos siete proteínas<sup>29</sup>. En los neutrófilos en reposo, estos componentes proteicos de la NADPH oxidasa se separan en compartimientos citoplásmicos y de la membrana plasmática. Durante el ensamblaje y la activación de la oxidasa, los componentes proteicos citosólicos se translocan hasta la membrana plasmática o la membrana del fagosoma, en donde se unen para formar el complejo enzimático funcional (Fig. 3-13B). Por tanto, el peróxido de hidrógeno es producido en el interior del lisosoma. Al separar los componentes de la oxidasa en localizaciones celulares diferentes, los fagocitos son capaces de impedir una activación

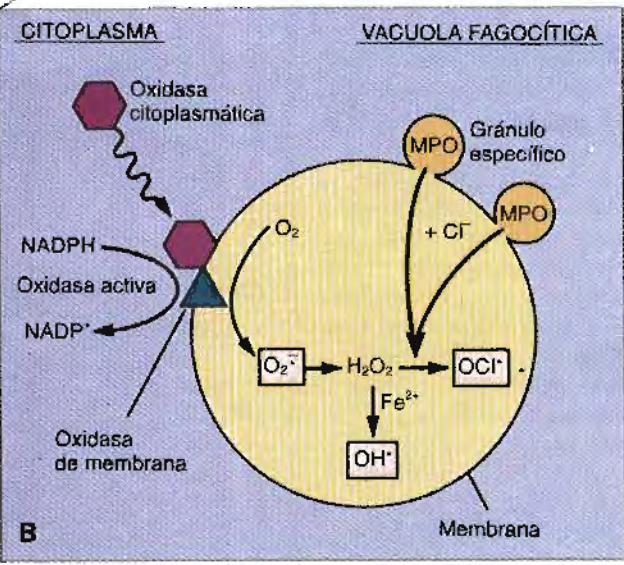
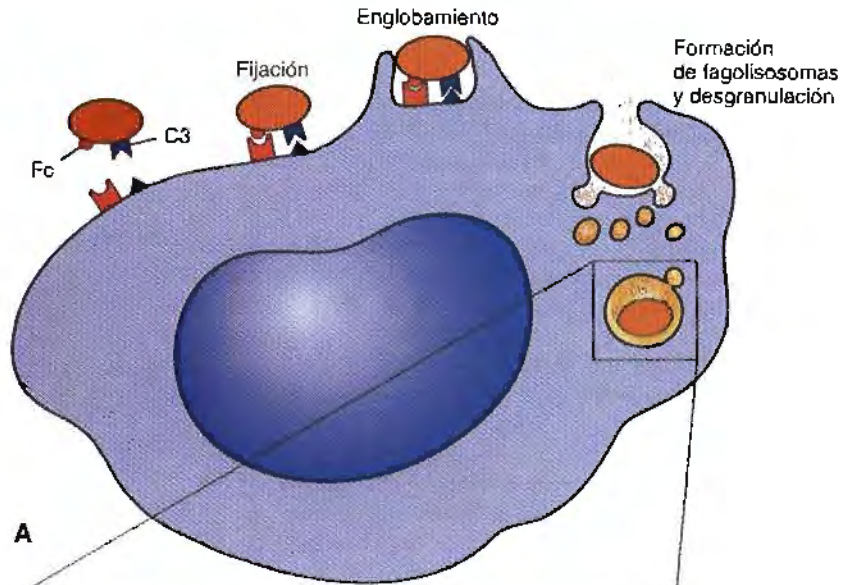


Figura 3-13

A, La fagocitosis de una partícula (p. ej., una bacteria) implica la fijación y unión de Fc y C3b a receptores situados en la membrana leucocitaria, el englobamiento y la fusión de los gránulos (en rojo) con las vacuolas fagocíticas, seguido de la desgranulación. Se puede observar que, durante la fagocitosis, el contenido de los gránulos puede ser liberado al medio extracelular. En la inmunidad innata, las colectinas también actúan como opsoninas. B, Resumen de los mecanismos bactericidas dependientes del oxígeno en el interior de la vacuola fagocítica, tal y como se describe en el texto.

inapropiada del sistema de la oxidasa y controlar el momento de aparición del estallido respiratorio. El complejo NADPH oxidasa de los fagocitos constituye un componente esencial de la respuesta inmunitaria y también participa en la lesión tisular inespecífica que se produce en muchas enfermedades inflamatorias, como se verá más adelante.

Las cantidades de  $H_2O_2$  que se producen en el fagolisosoma son insuficientes para permitir el efecto de destrucción eficaz de las bacterias. Sin embargo, los gránulos azurófilos de los neutrófilos contienen la enzima *mieloperoxidasa* (MPO) que, en presencia de un haluro como el  $Cl^-$ , convierte el  $H_2O_2$  en  $HOCl$ . Este último es un agente antimicrobiano que destruye las bacterias mediante *halogenación* (en la que el haluro se une de forma covalente a los constituyentes celulares) o mediante la oxidación de las proteínas y lípidos (peroxidación lipídica). El sistema  $H_2O_2$ -MPO-haluro es el sistema bactericida más eficaz de los neutrófilos. Existe un mecanismo similar que también es eficaz frente a hongos, virus, protozoos y hel-

mintos. La mayor parte del  $H_2O_2$  es descompuesto finalmente por la catalasa en  $H_2O$  y  $O_2$ , mientras que una pequeña parte del mismo es destruida por acción de la glutatión oxidasa. Los microorganismos muertos son degradados más tarde por acción de las hidrolasas lisosomales.

Los leucocitos con déficit de MPO también son capaces de destruir las bacterias (aunque más lentamente que las células control), a través de la formación de superóxido, radicales hidroxilo y oxígeno monoatómico (Fig. 3-13). Es importante recordar que el peróxido de hidrógeno también puede ser reducido y convertido en el radical hidroxilo fuertemente reactivo ( $\cdot OH$ ) que, a su vez, da lugar a la formación de agua (Capítulo 1).

La destrucción de las bacterias también se puede conseguir por *mecanismos independientes del oxígeno*, por acción de sustancias contenidas en los gránulos de los leucocitos. Estas sustancias son: la *proteína bactericida por incremento de la permeabilidad* (BPI), que se localiza en los gránulos, es fuer-

temente catiónica y da lugar a la activación de la fosfolipasa, la degradación de los fosfolípidos y al incremento de la permeabilidad de la membrana externa de los microorganismos; la *lisozima*, que hidroliza el enlace ácido murámico-*N*-acetilglucosamina, y que se localiza en la cubierta glicopeptídica de todas las bacterias; la *lactoferrina*, una proteína que fija el hierro y que se localiza en gránulos específicos; la *proteína básica principal*, una proteína catiónica que se localiza en los eosinófilos y que presenta una actividad bactericida limitada, aunque es citotóxica para muchos parásitos; y las *defensinas*, que son péptidos catiónicos de los gránulos con abundancia de arginina y que son citotóxicas para los microorganismos (y también para ciertas células de mamífero)<sup>30</sup>.

Tras su destrucción, las bacterias son degradadas en el interior de los fagolisosomas por acción de las hidrolasas ácidas de los gránulos azurófilos. Después de la fagocitosis, el pH del fagolisosoma disminuye hasta situarse en el punto óptimo para la acción de estas enzimas, es decir, entre 4 y 5.

### LIBERACIÓN DE PRODUCTOS LEUCOCITARIOS Y LESIÓN TISULAR INDUCIDA POR LOS LEUCOCITOS

Las alteraciones que sufren el metabolismo y las membranas de los leucocitos durante la quimiotaxis, la activación y la fagocitosis dan lugar a la liberación de productos, no sólo hacia el interior del fagolisosoma, sino también, en ocasiones, hacia el espacio extracelular. Las más importantes de estas sustancias en los neutrófilos son: 1) *enzimas lisosomales*, presentes en los gránulos; 2) *metabolitos activos del oxígeno*, y 3) *productos del metabolismo del ácido araquidónico*, como las prostaglandinas y los leucotrienos. Estos productos son potentes mediadores de la lesión endotelial y tisular, y amplifican los efectos del estímulo inflamatorio inicial. Los productos derivados de monocitos/macrófagos y de otros tipos de leucocitos producen efectos perjudiciales adicionales, que se describen en la exposición sobre la inflamación crónica. Por ello, cuando evoluciona de forma persistente e incontrolada, el propio infiltrado leucocitario se convierte en el agente lesivo<sup>31</sup>, de manera que la lesión tisular producida por los leucocitos constituye un mecanismo patogénico básico en muchas enfermedades agudas y crónicas del ser humano (Tabla 3-2). Estos mecanismos serán comentados más extensamente en la exposición de los trastornos específicos a lo largo de todo el libro.

La forma de secreción de los gránulos y enzimas lisosomales presenta variaciones. La liberación se puede producir si la vacuola fagocitaria permanece abierta hacia el exterior de forma transitoria antes del cierre completo del fagolisosoma (*regurgitación durante la alimentación*). En las células expuestas a materiales de muy difícil o imposible digestión —como los inmunocomplejos, en superficies planas (p. ej., la membrana basal glomerular), la unión de los inmunocomplejos al leucocito activa el movimiento de la membrana aunque, debido a la lisura de la superficie, no se produce la fagocitosis y las enzimas lisosomales se liberan hacia el medio (*fagocitosis frustrada*). Las hidrolasas lisosomales también pueden ser liberadas durante la *fagocitosis en superficie*, un mecanismo por el que los fagocitos facilitan la ingestión de bacterias y otros materiales extraños al mantenerlos atrapados contra una superficie resistente. La *liberación citotóxica* se observa después de la

**Tabla 3-2. EJEMPLOS CLÍNICOS DE LESIÓN INDUCIDA POR LEUCOCITOS**

Aguda	Crónica
Síndrome de dificultad respiratoria aguda	Artritis
Rechazo agudo de trasplante	Asma
Asma	Aterosclerosis
Glomerulonefritis	Neuropatía crónica
Lesión por reperfusión	Rechazo crónico
Shock séptico	Otros
Vasculitis	

fagocitosis de sustancias con capacidad de lisis de las membranas, como los cristales de urato. Además, existen indicios de que ciertos gránulos, especialmente los gránulos específicos (secundarios) de los neutrófilos, pueden ser secretados directamente mediante *exocitosis*<sup>32</sup>. Tras la fagocitosis, los neutrófilos sufren rápidamente *muerte celular apoptótica* y son ingeridos por los macrófagos o eliminados a través de los vasos linfáticos<sup>33</sup>. Esta muerte celular inducida por fagocitosis depende de la presencia de la integrina Mac-1 (CD11b) en la superficie de los neutrófilos, lo que se añade al importante papel que desempeña esta molécula en los acontecimientos de la inflamación aguda<sup>34</sup>.

### DEFECTOS EN LA FUNCIÓN LEUCOCITARIA

De los datos que se acaban de exponer se puede deducir obviamente que los leucocitos desempeñan un papel crucial en las defensas del huésped. Por tanto, no es sorprendente el hecho de que los defectos en la función de los leucocitos, tanto genéticos como adquiridos, den lugar al aumento de la vulnerabilidad frente a las infecciones (Tabla 3-3). Se han observado casos de alteraciones en cada una de las fases de la función leucocitaria, desde la adherencia al endotelio vascular hasta la actividad microbicida, y se ha descrito la existencia de déficit genéticos clínicos en cada uno de estos pasos críticos del proceso. Son los siguientes:

- **Defectos en la adhesión leucocitaria.** Ya se ha mencionado previamente los déficit genéticos en las moléculas de adhesión leucocitarias (LAD tipos 1 y 2). La LAD de tipo 1 se caracteriza por infecciones bacterianas recurrentes y trastornos en la curación de las heridas. En estos pacientes, existe un déficit de integrinas  $\beta_2$  (CD18), que produce alteraciones en la adhesión, diseminación, fagocitosis y generación del estallido oxidativo por parte de los neutrófilos<sup>19</sup>. La LAD de tipo 2 es clínicamente más leve que la LAD de tipo 1, pero también se caracteriza por infecciones bacterianas recurrentes. El trastorno se debe a la ausencia de un carbohidrato (Lewis X sialidada), que representa el ligador en los neutrófilos necesario para la unión o fijación a las selectinas expresadas por el endotelio activado por las citocinas<sup>20</sup>. El defecto se atribuye a mutaciones en la fucosil transferasa correspondiente a la parte de carbohidratos.
- **Defectos en la fagocitosis.** Uno de estos trastornos es el *síndrome de Chédiak-Higashi*, una afección autosómica recesiva caracterizada por neutropenia (disminución del nú-

**Tabla 3-3. DEFECTOS EN LAS FUNCIONES DE LOS LEUCOCITOS**

Enfermedad	Defecto
<b>Genéticas</b>	
Déficit de adhesión leucocitaria 1	• Cadena $\beta$ de las integrinas CD11/CD18
Déficit de adhesión leucocitaria 2	• Oligosacárido sialidado (receptor para la selectina)
Déficit de gránulos específicos de neutrófilos	• Ausencia de gránulos específicos de neutrófilos • Quimiotaxis defectuosa
Enfermedad granulomatosa crónica	• Disminución del estallido oxidativo
Ligada al cromosoma X	• NADPH oxidasa (componente de membrana)
Autosómica recesiva	• NADPH oxidasa (componentes citoplasmáticos)
Déficit de mieloperoxidasa	• Ausencia del sistema MPO-H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
Síndrome de Chédiak-Higashi	• Proteína asociada a la membrana implicada en el almacenamiento y fusión de las membranas de las organelas
<b>Adquiridas</b>	
Lesión térmica, diabetes, neoplasias, sepsis, inmunodeficiencias	• Quimiotaxis
Hemodiálisis, diabetes mellitus	• Adhesión
Leucemia, anemia, sepsis, diabetes, neonatos, malnutrición	• Fagocitosis y actividad microbicida

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

mero de neutrófilos), desgranulación alterada y retraso en la destrucción de los microorganismos. Los neutrófilos (y otros leucocitos) tienen *gránulos gigantes*, que se pueden observar fácilmente en los frotis de sangre periférica y que se consideran el resultado de una fusión aberrante de organelas<sup>35</sup>. En este síndrome, se produce una disminución de la transferencia de enzimas lisosomales a las vacuolas fagocíticas (con susceptibilidad frente a las infecciones), a los melanocitos (con albinismo), a las células del sistema nervioso central (con trastornos nerviosos) y a las plaquetas (con cuadros de tipo hemorrágico). La identificación de un gen candidato sugiere que el defecto básico de este trastorno se encuentra en una proteína asociada a la membrana que, a su vez, está implicada en el acoplamiento y fusión de las membranas de las organelas<sup>35</sup>. Este mecanismo podría explicar la incapacidad para secretar componentes lisosomales hacia los fagosomas o hacia el exterior de la célula. También se afecta la secreción de gránulos lúcos por las células T citotóxicas, lo que explica la inmunodeficiencia grave que se observa en este trastorno.

■ **Defectos en la actividad microbicida.** La importancia de los mecanismos bacterianos dependientes del oxígeno queda demostrada por la existencia de un grupo de trastornos congénitos de la capacidad de destrucción bacteriana, que se denomina *enfermedad granulomatosa crónica* y que hace que los pacientes sean susceptibles para padecer infec-

ción bacteriana recurrente. La enfermedad granulomatosa crónica se debe a *defectos hereditarios en los genes que codifican diversos componentes de la NADPH oxidasa*, que genera el superóxido. Las variantes más frecuentes son un *defecto ligado al cromosoma X* en uno de los componentes unidos a la membrana plasmática (gp91phox) y los defectos *autosómicos recesivos* en los genes que codifican dos de los componentes citoplasmáticos (p47phox y p67phox)<sup>29</sup>.

Aunque individualmente infrecuentes, estos trastornos genéticos subrayan la importancia de la compleja serie de acontecimientos leucocitarios que debe ocurrir *in vivo* tras la invasión por microorganismos.

## Resumen de la respuesta inflamatoria aguda

Los fenómenos vasculares se caracterizan por el aumento del aporte sanguíneo hacia la zona de lesión, lo que se debe principalmente a la dilatación arteriolar y a la apertura de fenestras capilares. El incremento de la permeabilidad vascular da lugar a la acumulación de líquido extravascular rico en proteínas, es decir, de exudado. Las proteínas del plasma abandonan los vasos, principalmente a través de las uniones ensanchadas entre las células endoteliales de las vénulas o por lesión directa de las propias células endoteliales. Los leucocitos, entre los que inicialmente predominan los neutrófilos, se adhieren al endotelio mediante las moléculas de adhesión, realizan la trans migración a través del mismo y migran hasta la zona de lesión bajo la influencia de factores quimiotácticos. A continuación se produce la fagocitosis del agente lesivo, lo que puede dar lugar a la muerte de los microorganismos. Durante la quimiotaxis y la fagocitosis, los leucocitos activados pueden liberar metabolitos tóxicos y proteasas hacia el medio extracelular, lo que, a su vez, puede ser la causa de lesión tisular.

## MEDIADORES QUÍMICOS DE LA INFLAMACIÓN

Tras haber descrito los acontecimientos de la inflamación aguda, podemos comenzar a describir los mediadores químicos que son la causa de dichos acontecimientos. Se han identificado abundantes mediadores. Aunque la mayor parte de los mismos son útiles para la supervivencia del organismo (y también para los investigadores que trabajan en esta área y las compañías farmacéuticas que investigan nuevos fármacos), para los estudiantes son muy difíciles de recordar. En esta sección se revisarán los principios generales de todos ellos y las características más destacadas de algunos de los mediadores más importantes.

■ *Los mediadores se originan del plasma o de las células* (Fig. 3-14). Los mediadores derivados del plasma (p. ej., el complemento) están presentes en el plasma en *formas precursoras que deben ser activadas*, habitualmente a través de una serie de fragmentaciones proteolíticas, para adquirir sus propiedades biológicas. Los mediadores derivados de las células permanecen normalmente *secuestrados en grá-*

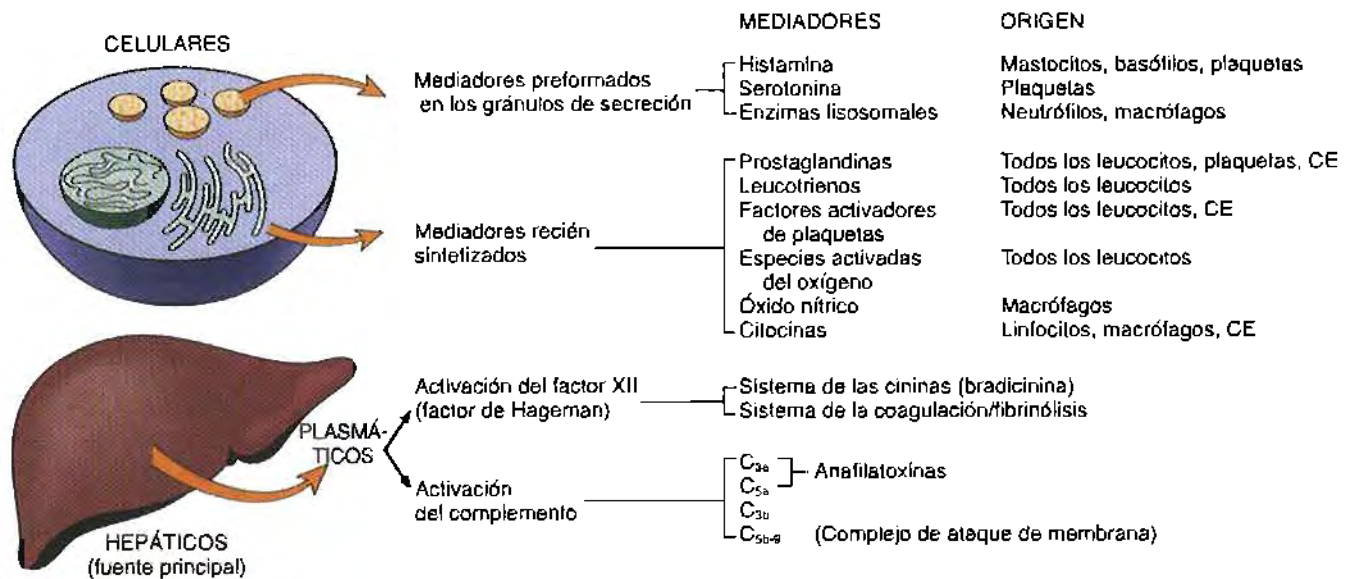


Figura 3-14

Mediadores químicos de la inflamación. CE, células endoteliales.

nulos intracelulares (p. ej., la histamina en los gránulos de los mastocitos) que deben ser secretados o *son sintetizados de novo* (p. ej., las prostaglandinas, citocinas) en respuesta a un estímulo. Las principales células que secretan o sintetizan mediadores son las plaquetas, los neutrófilos, los monocitos/macrófagos y los mastocitos, aunque las células mesenquimales (endotelio, músculo liso, fibroblastos) y la mayor parte de los epitelios también pueden ser inducidos para elaborar alguno de los mediadores.

- La mayor parte de los mediadores realizan su actividad biológica uniéndose inicialmente a receptores específicos situados en las células diana. No obstante, algunos de ellos presentan actividad enzimática directa (p. ej., las proteasas lisosomales) o producen una lesión de tipo oxidativo (p. ej., los metabolitos del oxígeno).
- Un mediador químico puede estimular la liberación de mediadores por parte de las propias células diana. Estos segundos mediadores pueden ser idénticos o similares a los iniciales, aunque también pueden dar lugar a efectos opuestos a éstos. Su acción es la de amplificar, o contrarrestar en ciertas circunstancias, la acción del mediador inicial.
- Los mediadores pueden actuar sobre uno o algunos tipos de célula diana, o sobre múltiples tipos de células; a su vez, su efecto puede ser diferente según el tipo de célula y tejido sobre el que actúan.
- Una vez activados y liberados de la célula, la mayoría de los mediadores dura muy poco tiempo. Rápidamente se degradan (p. ej., los metabolitos del ácido araquidónico) o son inactivados por acción de enzimas (p. ej., la cininasa inactiva la bradicipina), o bien son «barridos» (los antioxidantes «barren» los metabolitos tóxicos del oxígeno) o inhibidos (p. ej., los inhibidores del complemento). Por tanto, existe un sistema de control y equilibrio en la regulación de las acciones de los mediadores.

- La mayor parte de los mediadores puede producir efectos perjudiciales.

A continuación se describen los mediadores específicos más importantes.

## Aminas vasoactivas

Las dos aminas, histamina y serotonina, son especialmente importantes debido a que están disponibles en reservas preformadas y son de los primeros mediadores liberados durante la inflamación.

## HISTAMINA

La histamina está ampliamente distribuida en los tejidos, aunque es más abundante en los mastocitos que están presentes normalmente en el tejido conjuntivo adyacente a los vasos sanguíneos (Fig. 3-15). También se puede observar en los basófilos y plaquetas de la sangre. En los gránulos de los mastocitos existe histamina que es liberada por la degranulación que presentan estas células en respuesta a diversos estímulos: 1) lesiones de tipo físico como los traumatismos, el frío y el calor; 2) las reacciones inmunitarias en las que se produce la unión o fijación de anticuerpos a los mastocitos (Capítulo 7); 3) los fragmentos del complemento denominados *anafilatoxinas* (C<sub>3a</sub> y C<sub>5a</sub>); 4) proteínas liberadoras de histamina y derivadas de los leucocitos; 5) neuropéptidos (p. ej., sustancia P), y (6) citocinas (IL-1, IL-8).

En el ser humano, la histamina causa la dilatación de las arteriolas y el incremento de la permeabilidad vascular de las vénulas; sin embargo, produce *constricción* de las arterias de mayor calibre. Se considera que es el principal mediador de la

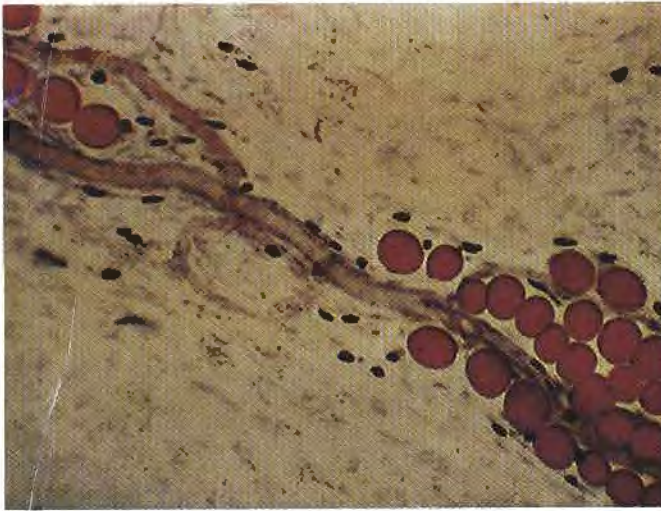


Figura 3-15

Un extendido del omento (epiploon) en el que se observan mastocitos alrededor de vasos sanguíneos y en el tejido intersticial. Teñido con una tinción metacromática para identificar los gránulos de los mastocitos. Las estructuras rojas son glóbulos lipídicos teñidos con una tinción para demostración de grasa. (Cortesía del Dr. G. Majno.)

fase intermedia de incremento de la permeabilidad vascular, dando lugar a contracción endotelial y ensanchamiento de las uniones entre las células endoteliales de las vénulas, como ya

hemos visto. Actúa sobre la microcirculación principalmente a través de los receptores  $H_1$ .

### SEROTONINA

La *serotonina* (5-hidroxitriptamina) es un mediador vasoactivo cuyas acciones son similares a las de la histamina. Se encuentra en las plaquetas y células enterocromafines, así como en los mastocitos de los roedores pero no en los del ser humano.

La liberación de serotonina (e histamina) de las *plaquetas* se estimula cuando las plaquetas se agregan tras su contacto con el colágeno, la trombina, la adenosina difosfato (ADP) y los complejos antígeno-anticuerpo. La agregación plaquetaria y, por tanto, la liberación de serotonina e histamina también son estimuladas por el factor activador de plaquetas (PAF) derivado de los mastocitos durante las reacciones mediadas por IgE. De esta forma, la reacción de liberación plaquetaria produce un aumento de la permeabilidad durante las reacciones inmunitarias. Como se comentará más adelante, el propio PAF presenta muchas propiedades inflamatorias.

### Proteasas plasmáticas

Diversos fenómenos de la respuesta inflamatoria están mediados por tres factores relacionados entre sí y derivados del plasma: los sistemas del complemento, de las cininas y de la coagulación (Figs. 3-16 y 3-17).

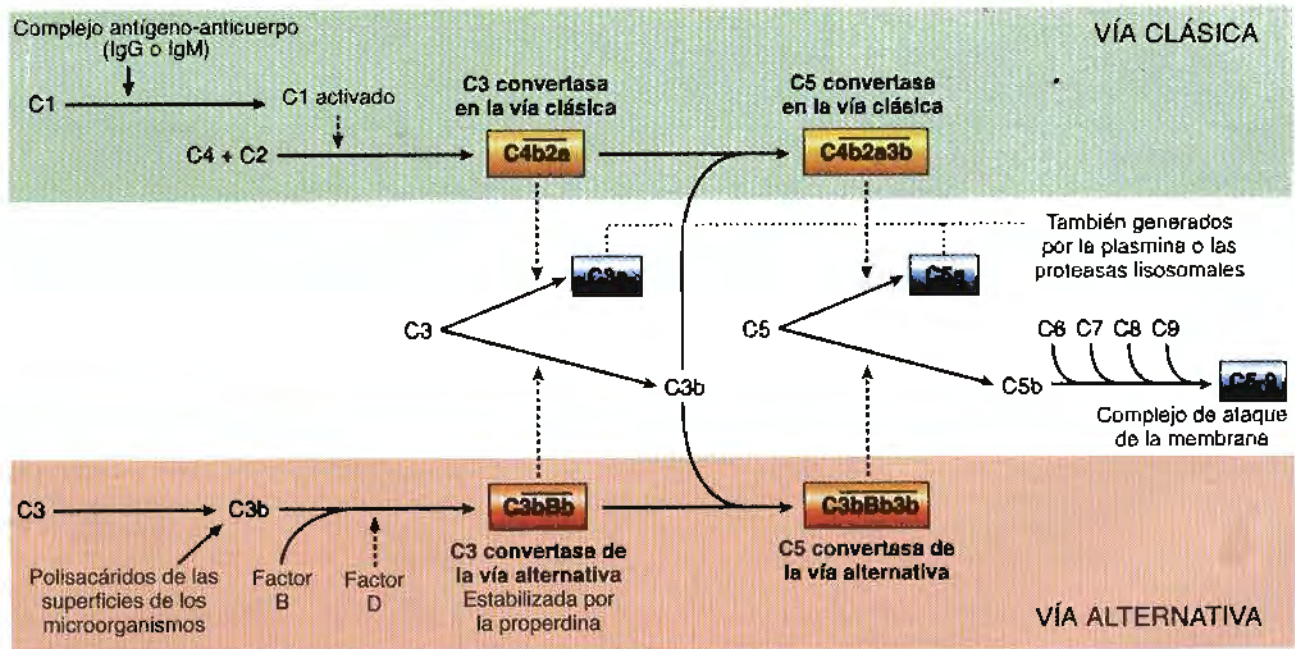


Figura 3-16

Visión general de las vías de activación del complemento. La vía clásica se inicia por la unión de C1 a los complejos antígeno-anticuerpo, mientras que la vía alternativa se inicia por la unión de C3b a diferentes superficies de activación, como las paredes celulares de los microorganismos. El C3b implicado en la iniciación de la vía alterna puede ser sintetizado por varios mecanismos, que pueden ser la generación espontánea, la vía clásica o la propia vía alternativa (véase el texto). Ambas vías confluyen y conducen a la formación de mediadores inflamatorios del complemento (C3a y C5a) y al complejo de ataque de membrana. *No se incluye en el esquema la activación por las colectinas (la vía de la lectina, véase el texto).* En esta figura, las barras sobre las denominaciones con letras de los componentes del complemento indican las formas enzimáticamente activas, mientras que las líneas discontinuas indican actividades proteolíticas de diversos componentes. (Modificado de Abbas AK, y cols.: *Inmunología celular y molecular*, 3.ª ed. McGraw-Hill/Interamericana, 1999.)



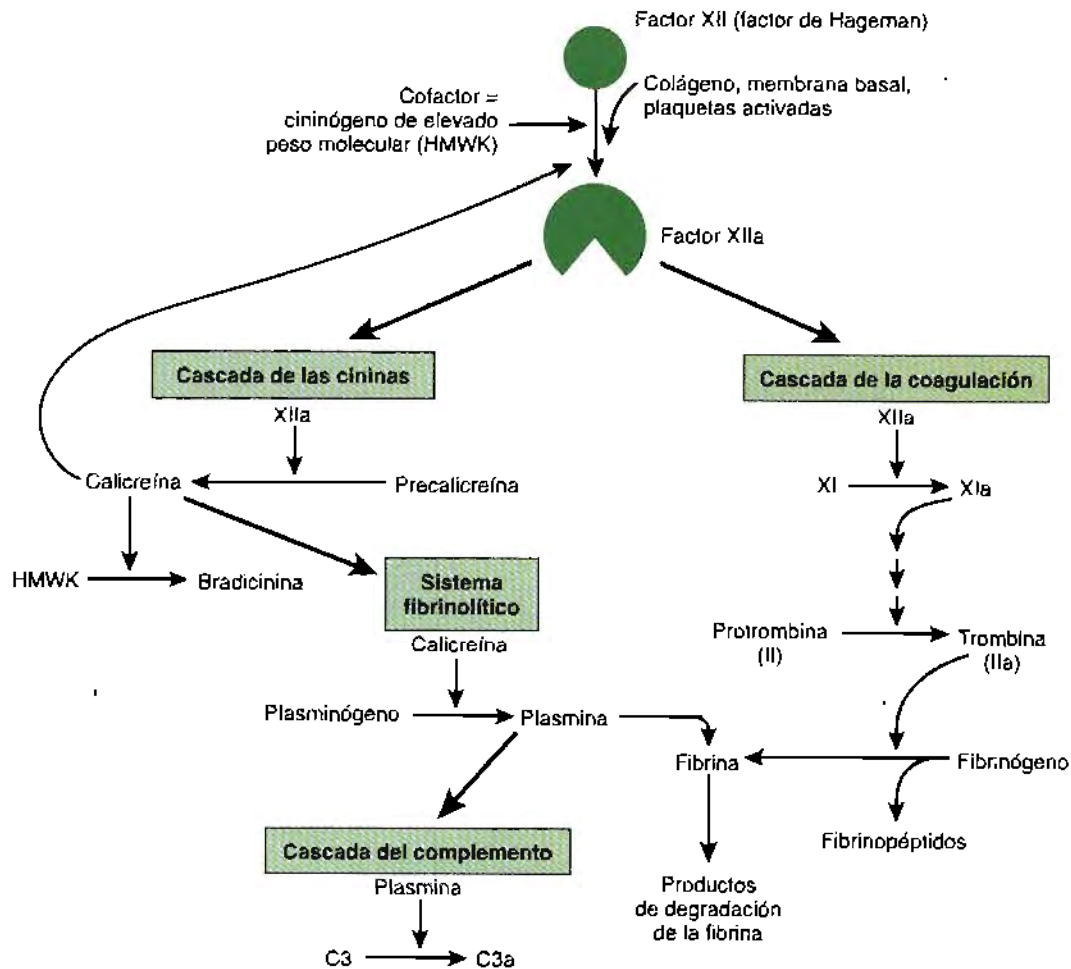


Figura 3-17

Relaciones entre los cuatro sistemas mediadores plasmáticos iniciados por la activación del factor XII (factor de Hageman).

## SISTEMA DEL COMPLEMENTO

El sistema del complemento está constituido por 20 proteínas (junto a sus productos de fragmentación), cuya concentración mayor se observa en el plasma. Este sistema actúa en los procesos inmunitarios innatos y adaptativos de defensa frente a microorganismos, y su objetivo final es la lisis de los mismos a través del denominado complejo de ataque de membrana (MAC)<sup>29a</sup>. En el proceso, se elaboran diversos componentes del complemento, que producen aumento de la permeabilidad vascular, quimiotaxis y opsonización (Fig. 3-16)<sup>36</sup>.

Los componentes del complemento presentes en forma inactiva en el plasma se numeran desde el C1 al C9. Aunque no es nuestra intención describir de forma detallada la secuencia de la activación de la *cascada del complemento*, revisaremos brevemente las características más sobresalientes de la misma. El paso más importante para la realización de las funciones biológicas del complemento es la activación de su tercer componente, o C3. La fragmentación del C3 se puede producir a través de la denominada *vía clásica*, que se inicia por la fijación del C1 a un anticuerpo (IgM o IgG) unido a un anti-

geno, o a través de la *vía alternativa*, que se puede activar por las superficies de los microorganismos (p. ej., endotoxinas), las Ig agregadas, polisacáridos complejos, endotoxinas, el veneno de cobra, etc. La vía alternativa implica la participación de un grupo específico de componentes séricos denominado *sistema de properdina* (properdina P, factores B y D). Además, las *colectinas*, descritas a propósito de las opsoninas, se unen a las proteínas que contienen carbohidratos sobre las bacterias y virus, y activan el complemento principalmente a través de los componentes iniciales de la vía clásica, C1r, C1s (*la vía de la lectina*). En ambas vías, la *C3 convertasa* divide al C3 en dos fragmentos importantes: el C3a, que es liberado, y el C3b. Más adelante, este último se une a los fragmentos generados previamente para formar *C5 convertasa*, que a su vez interactúa con C5 para liberar C5a e iniciar de este modo la formación del MAC (C5 a C9). El MAC produce lisis mediante unión hidrofóbica inicial a la bicapa lipídica de las células diana, formando finalmente canales cilíndricos transmembrana.

Las funciones biológicas del sistema de complemento se incluyen en dos categorías generales: lisis celular por el MAC, como ya se ha expuesto, y los efectos biológicos de los frag-

mentos proteolíticos del complemento. Los factores derivados del complemento afectan a diversos fenómenos en la inflamación aguda:

- **Fenómenos vasculares.** *C3a*, *C5a* y, en menor medida, *C4a* (denominados *anafilatoxinas*) son los productos de fragmentación de los componentes correspondientes del complemento (Fig. 3-16). Estos productos incrementan la permeabilidad vascular y producen vasodilatación principalmente mediante la liberación de histamina desde los mastocitos. *C5a* también activa la vía de la lipoxigenasa del metabolismo del ácido araquidónico (AA) en los neutrófilos y monocitos, dando lugar a un incremento en la liberación de mediadores inflamatorios.
- **Adhesión, quimiotaxis y activación de los leucocitos.** *C5a* es un potente agente quimiotáctico para neutrófilos, monocitos, eosinófilos y basófilos. También incrementa la adhesión de los leucocitos al endotelio mediante la activación de los propios leucocitos y el aumento de la intensidad de unión de las integrinas de superficie a su ligador endotelial.
- **Fagocitosis.** *C3b* y *C3bi*, cuando se fijan a la pared celular bacteriana, actúan como opsoninas y favorecen la fagocitosis por parte de neutrófilos y macrófagos, que presentan receptores para *C3b* en su superficie.

Entre los componentes del complemento, *C3* y *C5* son los mediadores inflamatorios más importantes. Su importancia queda resaltada por el hecho de que, además de los mecanismos que ya hemos expuesto, *C3* y *C5* pueden ser activados por diversas enzimas proteolíticas presentes en el exudado inflamatorio. Entre ellas se encuentran la plasmina y enzimas lisosomales liberadas por los neutrófilos (se exponen más adelante en este capítulo). Por tanto, el efecto quimiotáctico del complemento y los efectos de activación del complemento que inducen los neutrófilos pueden instaurar un ciclo auto-perpetuado de migración de neutrófilos.

El mecanismo de ensamblaje del complemento está fuertemente controlado por proteínas inhibitoras<sup>37</sup>. La presencia de estos inhibidores en la membrana celular del huésped es útil para distinguir al huésped de la mayor parte de los microorganismos, y le protege frente a una lisis celular inadecuada. Debido a estos mecanismos reguladores, se alcanza un equilibrio que da lugar a la destrucción efectiva de organismos extraños, impidiendo la lesión de las células del huésped. Estos mecanismos reguladores son los siguientes:

- **Regulación de las convertasas *C3* y *C5*.** Como ya se ha visto, la formación de *C3* convertasa y la generación de *C3b* son la característica central de ambas vías, clásica y alternativa. No es sorprendente que la mayor parte de las proteínas reguladoras estén dirigidas hacia el control de estas actividades. Estos reguladores actúan incrementando la disociación (aceleración del deterioro) del complejo de la convertasa (p. ej., factor de aceleración del deterioro [DAF], o por fragmentación proteolítica de *C3b* (p. ej., factor I).
- **Fijación de los componentes activos del complemento por proteínas plasmáticas específicas.** El primer paso de la vía clásica, en el que *C1* se une a un inmunocomplejo, queda bloqueado por un inhibidor específico denominado *inhibidor *C1** (*C1INH*). La activación excesiva del complemento también se impide por diversas proteínas que actúan sobre

la formación de MAC (p. ej., *CD59*, también denominado *inhibidor de membrana de la lisis reactiva*).

La importancia de estos inhibidores puede deducirse a partir del estudio de los pacientes con déficit de alguna de estas proteínas. Por ejemplo, la *hemoglobinuria paroxística nocturna* es una enfermedad en la que las células carecen de la capacidad para expresar proteínas de membrana relacionadas con el fosfatidilinositol, entre ellas el DAF. La hemoglobinuria paroxística nocturna se caracteriza por crisis recurrentes de hemólisis intravascular, debidas a la lisis de los hematíes mediada por el complemento, con aparición de anemia hemolítica crónica (Capítulo 14). El déficit de *C1INH* se asocia al síndrome de *edema angioneurótico hereditario*, caracterizado por edema episódico en la piel y las extremidades, así como también en la mucosa intestinal y laringea, y que es provocado por el estrés emocional o los traumatismos.

## SISTEMA DE LAS CININAS

El sistema de las cininas genera péptidos vasoactivos a partir de proteínas plasmáticas denominadas *cininógenos* y mediante proteasas específicas llamadas *calicreínas*<sup>38</sup>. El sistema de las cininas produce la liberación del nonapéptido vasoactivo *bradicinina*, un potente agente que incrementa la permeabilidad vascular. *La bradicinina también causa contracción del músculo liso, dilatación de los vasos sanguíneos y dolor al ser inyectada en la piel.* Estos efectos son similares a los de la histamina. La cascada que finalmente da lugar a cininas aparece representada en la Figura 3-17. Se inicia por la activación del factor de Hageman (factor XII de la vía intrínseca de la coagulación; véase más adelante) debido a su contacto con superficies que presentan carga negativa, como el colágeno y las membranas basales. Se produce un fragmento del factor XII (activador de la precalicreína o factor XIIa), que convierte la *precalicreína* plasmática en una forma proteolítica activa, la enzima *calicreína*. Esta última fragmenta una glucoproteína plasmática precursora, el *cininógeno de elevado peso molecular*, para producir *bradicinina* (el cininógeno de elevado peso molecular también actúa como cofactor o catalizador en la activación del factor de Hageman). La acción de la bradicinina es de corta duración debido a que es rápidamente inactivada por una enzima denominada *cininasa*. La cinina residual que pueda permanecer es inactivada, durante el paso del plasma a través del pulmón, por acción de la enzima convertidora de la angiotensina. *Tiene importancia el hecho de que la calicreína en sí misma es un potente activador del factor de Hageman, lo que permite la amplificación autocatalítica del estímulo inicial.* La calicreína presenta actividad quimiotáctica y también convierte directamente *C5* en *C5a*.

## SISTEMA DE LA COAGULACIÓN

El sistema de la coagulación y la inflamación son procesos íntimamente conectados. El sistema de la coagulación se divide en dos vías que confluyen, culminando en la activación de la trombina y en la formación de fibrina (Fig. 3-17) (Capítulo 5)<sup>39</sup>. La vía intrínseca de la coagulación comprende una serie de proteínas plasmáticas que pueden ser activadas por el factor de Hageman, una proteína sintetizada por el hígado que circula en forma inactiva hasta que establece contacto con el

colágeno o la membrana basal, o bien hasta que activa las plaquetas (como ocurre en la zona de lesión endotelial). Más adelante, el factor XII sufre una modificación en su configuración (convirtiéndose en el factor XIIa), exponiendo un centro de serina activa que posteriormente puede fragmentar sustratos proteicos y activar diversos sistemas mediadores (véase más adelante). Dos componentes específicos del sistema de la coagulación activado actúan como enlaces entre la coagulación y la inflamación:

1. **Trombina.** La activación del sistema de la coagulación da lugar a la activación de la trombina (factor IIa) a partir de la protrombina precursora (factor II), que, a su vez, fragmenta el fibrinógeno soluble circulante para generar un coágulo insoluble de fibrina. Durante esta conversión, se forman *fibrinopéptidos*, que inducen un incremento de la permeabilidad vascular y estimulan la actividad quimiotáctica de los leucocitos. La *trombina* también presenta propiedades inflamatorias, como las que dan lugar a un aumento en la adhesión leucocitaria y en la proliferación de fibroblastos (véase la Fig. 5-9).
2. **Factor Xa.** Las vías intrínseca y extrínseca de la coagulación convergen en el punto en el que el factor X se convierte en factor Xa (véase la Fig. 5-10). Esta proteasa de la coagulación, al unirse al receptor efector de la proteasa celular-1, actúa como un mediador de la inflamación aguda<sup>40</sup>, causando un aumento de la permeabilidad vascular y de la exudación leucocitaria.

Al mismo tiempo que el factor XIIa induce la coagulación, también puede activar el *sistema fibrinolítico*. Esta cascada contrarresta la coagulación al fragmentar la fibrina, solubilizando de esta manera el coágulo de fibrina. El sistema fibrinolítico contribuye a los fenómenos vasculares de la inflamación a través de varias vías (Fig. 3-17). El activador del plasminógeno (liberado por el endotelio, los leucocitos y otros tejidos) fragmenta el plasminógeno, una proteína plasmática que se une al coágulo de fibrina en evolución, para generar *plasmina*, que es una proteasa multifuncional. La plasmina es importante para la lisis de los coágulos de fibrina, pero en el contexto de la inflamación también fragmenta el C3, produciendo fragmentos de C3, y degrada la fibrina formando *productos de degradación de la fibrina*, que pueden tener propiedades de inducción de la permeabilidad. La plasmina también puede activar el factor de Hageman, que a su vez puede desencadenar múltiples cascadas (Fig. 3-17), amplificando la respuesta.

De esta exposición de los sistemas de proteasas plasmáticas activados por las cininas, el complemento y los sistemas de la coagulación, se pueden extraer algunas conclusiones generales:

- La *bradivicina*, *C3a* y *C5a* (como mediadores del incremento de la permeabilidad vascular); *C5a* (como mediador de la quimiotaxis), y la *trombina* (que ejerce sus efectos sobre muchos tipos celulares) son probablemente los mediadores más importantes *in vivo*.
- *C3* y *C5* se pueden generar a través de cuatro grupos diferentes de estímulos: 1) reacciones inmunitarias clásicas; 2) la activación de la vía alternativa del complemento; 3) las proteínas de la vía de la lectina, y 4) agentes con escasa especificidad inmunitaria, como la plasmina, la calicreína y algunas proteasas de la serina que se encuentran en tejido normal.

- El *factor de Hageman activado (factor XIIa)* inicia cuatro sistemas implicados en la respuesta inflamatoria: 1) el *sistema de las cininas*, que produce cininas vasoactivas; 2) el *sistema de la coagulación*, que induce la formación de trombina, fibrinopéptidos y factor X, todos ellos con propiedades inflamatorias; 3) el *sistema fibrinolítico*, que produce plasmina y degrada la fibrina, y 4) el *sistema del complemento*, que produce anafilatoxinas. Algunos de los productos de esta iniciación, especialmente la calicreína, pueden, mediante retroalimentación, activar el factor de Hageman, dando lugar a una intensa amplificación de los efectos del contacto inicial.

## Metabolitos del ácido araquidónico (AA): prostaglandinas, leucotrienos y lipoxinas

Cuando las células son activadas por diversos estímulos, los lípidos de sus membranas se remodelan rápidamente para generar mediadores lipídicos biológicamente activos que actúan como señales intra o extracelulares. Los productos derivados del metabolismo del AA ejercen su acción sobre diversos procesos biológicos, como la inflamación y la hemostasis. Estos productos se deberían considerar *autacoides* (hormonas de acción local y breve), que se forman muy rápidamente, actúan localmente y después se degradan espontáneamente o son destruidos enzimáticamente<sup>41</sup>.

El AA es un ácido graso poliinsaturado de 20 átomos de carbono (ácido 5,8,11,14-eicosatetraenoico), que procede directamente de la dieta o de la conversión a partir del ácido graso esencial *ácido linoleico*. No existe en forma libre en el interior de la célula, pero normalmente está esterificado en los fosfolípidos de membrana, especialmente en la posición del carbono 2 de la fosfatidilcolina, el fosfatidilinositol y la fosfatidil etanolamina. Se libera de los fosfolípidos de la membrana por la activación de las fosfolipasas celulares (p. ej., fosfolipasa A<sub>2</sub>) a través de estímulos mecánicos, químicos y físicos, o por acción de otros mediadores (p. ej., C5a). Los metabolitos del AA, también denominados *eicosanoides*, son sintetizados mediante dos clases principales de enzimas: ciclooxigenasas (prostaglandina y tromboxanos) y lipoxigenasas (leucotrienos y lipoxinas) (Fig. 3-18). Los eicosanoides pueden mediar en casi cualquier paso de la inflamación (Tabla 3-4). Se pueden encontrar en los exudados inflamatorios y su síntesis está aumentada en las zonas de inflamación. Agentes estructuralmente diferentes que suprimen la actividad de la ciclooxigenasa (aspirina, antiinflamatorios no esteroideos [AINE]) también inhiben la inflamación *in vivo*. Los puntos intracelulares sobre los que actúan las enzimas para dar lugar a la producción de mediadores eicosanoides son las regiones especializadas, conocidas como *cuerpos lipídicos*, que contienen todas las principales enzimas generadoras de eicosanoides y que se forman rápidamente en respuesta frente a agentes como el FAP (véase más adelante). Se considera que la compartimentalización de la formación de eicosanoides en los cuerpos lipídicos proporciona una reserva de araquidonato que podría ser utilizada para producir mediadores sin afectar a otras membranas celulares<sup>42</sup>.

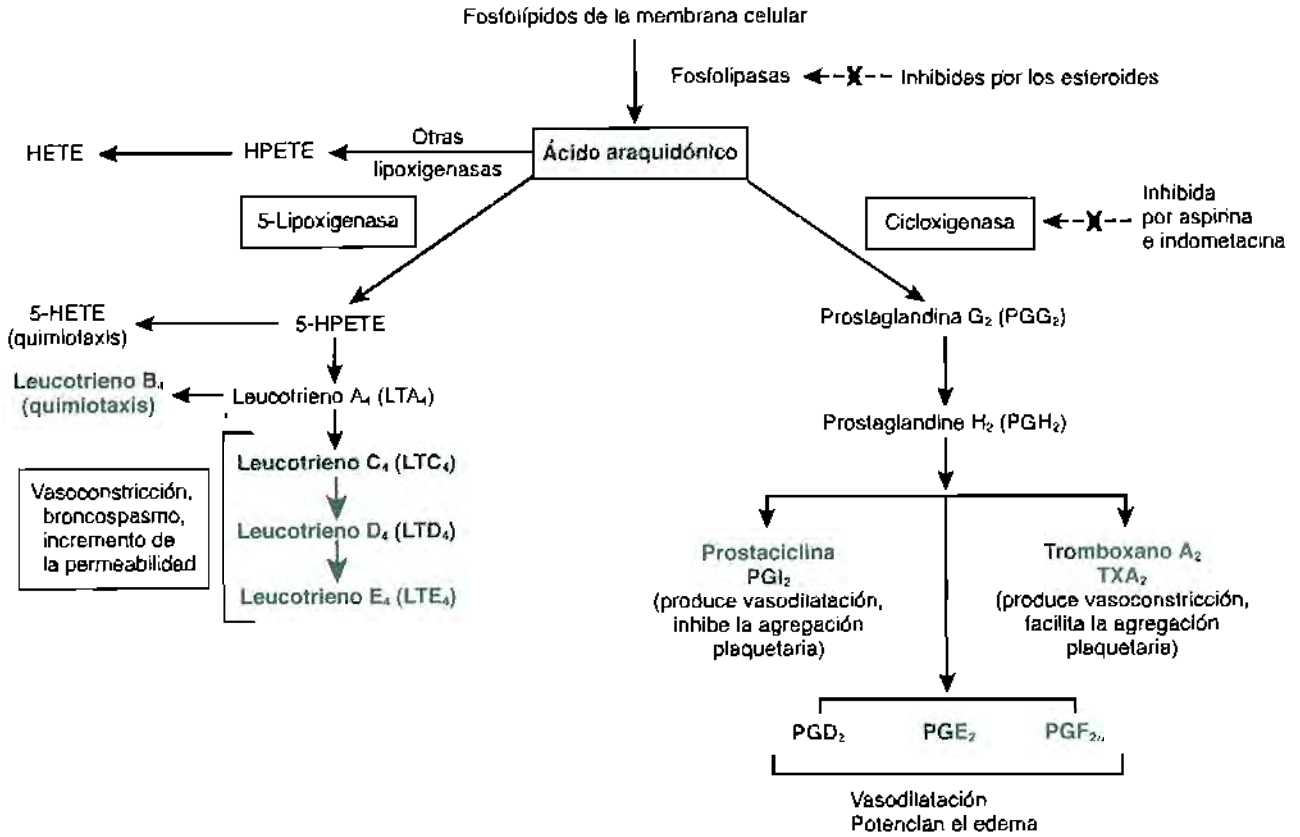


Figura 3-18

Generación de los metabolitos del ácido araquidónico y los papeles que desempeñan en la inflamación.

■ La *vía de la ciclooxigenasa*, mediada por dos enzimas diferentes (COX1 y COX2), da lugar a la generación de las *prostaglandinas*. Las prostaglandinas se clasifican en diversas series según sus características estructurales y se codifican por una letra (PGD, PGE, PGF, PGG y PGH) y por un subíndice numérico (p. ej., 1, 2), que indica el número de dobles enlaces del compuesto. Las prostaglandinas más importantes en la inflamación son PGE<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub>, PGI<sub>2</sub> (prostaciclina) y TxA<sub>2</sub> (tromboxano), todas las cuales proceden de la acción de una enzima específica. Algunas de estas enzimas muestran una distribución tisular restringida. Por ejemplo, las plaquetas contienen la enzima tromboxano sintetasa y, por tanto, el TxA<sub>2</sub> es el producto principal en estas células. El TxA<sub>2</sub>, un potente agregante

plaquetario y vasoconstrictor, es inestable y se convierte rápidamente en su forma inactiva, TxB<sub>2</sub>. El endotelio vascular carece de tromboxano sintetasa, pero posee prostaciclina sintetasa, que da lugar a la formación de prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) y de su producto final estable, PGF<sub>1α</sub>. La prostaciclina es un vasodilatador, un potente inhibidor de la agregación plaquetaria y, además, potencia de manera intensa los efectos quimiotáctico y de incremento de la permeabilidad de otros mediadores. El desequilibrio tromboxano-prostaciclina ha sido implicado como un acontecimiento inicial en la formación de trombos en los vasos sanguíneos coronarios y cerebrales. Los papeles opuestos que desempeñan el TxA<sub>2</sub> y la PGI<sub>2</sub> en la homeostasia se exponen más detalladamente en el Capítulo 5.

Las prostaglandinas también participan en la patogenia del *dolor* y la *fiebre* en la inflamación. PGE<sub>2</sub> es hiperalérgica debido a que hace que la piel presente hipersensibilidad frente a los estímulos dolorosos<sup>43</sup>. Da lugar a un incremento importante del dolor producido por la inyección intradérmica de concentraciones subóptimas de histamina y bradicinina, y también interactúa con las citocinas para causar fiebre durante las infecciones (se describe más adelante). PGD<sub>2</sub> es el principal metabolito de la vía de la ciclooxigenasa en los mastocitos; junto con PGE<sub>2</sub> y PGF<sub>2α</sub> (que tienen una distribución más amplia) da lugar a vasodilatación y potencia la formación de edema.

Tabla 3-4. ACCIONES INFLAMATORIAS DE LOS EICOSANOIDES

Acción	Metabolito
Vasoconstricción	• Tromboxano A <sub>2</sub> , leucotrienos C <sub>4</sub> , D <sub>4</sub> , E <sub>4</sub>
Vasodilatación	• PGI <sub>2</sub> , PGE <sub>1</sub> , PGE <sub>2</sub> , PGD <sub>2</sub>
Incremento de la permeabilidad vascular	• Leucotrienos C <sub>4</sub> , D <sub>4</sub> , E <sub>4</sub>
Quimiotaxis, adhesión leucocitaria	• Leucotrieno B <sub>4</sub> , HETE, lipoxinas

■ En la *vía de la lipoxigenasa*, los productos iniciales son generados por tres lipoxigenasas (LO) diferentes, que están presentes en sólo algunos tipos celulares. La 5-lipoxigenasa (5-LO) es la enzima predominante en los neutrófilos. Durante la activación celular, la 5-LO se transloca a la membrana nuclear e interactúa con una proteína reguladora asociada a la membrana [denominada *proteína activadora de 5-LO (FLAP)*] para formar el complejo enzimático activo. El producto principal, 5-HETE, que es quimiotáctico para los neutrófilos, se convierte en una familia de compuestos denominada en conjunto *leucotrienos*.  $LTB_4$  es un potente agente quimiotáctico y activador de respuestas funcionales de los neutrófilos, como la agregación y adhesión de los leucocitos al endotelio venular, la generación de radicales libres del oxígeno y la liberación de enzimas lisosomales. Los leucotrienos que contienen grupos cisteinil,  $C_4$ ,  $D_4$  y  $E_4$  ( $LTC_4$ ,  $LTD_4$  y  $LTE_4$ ), producen vasoconstricción intensa, broncospasmo y aumento de la permeabilidad vascular. La permeabilidad vascular, igual que ocurre con la histamina, está limitada a las vénulas.

Las *interacciones célula-célula* son importantes en la biosíntesis de los leucotrienos. Los productos del AA pueden pasar de un tipo celular a otro, y tipos celulares diferentes pueden colaborar entre sí para generar eicosanoides (*biosíntesis transcelular*). De esta manera, las células que no son capaces de generar un tipo particular de eicosanoide pueden producir estos mediadores a partir de productos intermedios generados en otras células, incrementando de esta manera los tipos y cantidades de eicosanoides producidos en las zonas de inflamación. Un ejemplo de biosíntesis transcelular es la generación de *lipoxinas*.

■ Las *lipoxinas* son el miembro más reciente de la familia de productos bioactivos generados a partir del AA, y los mecanismos de biosíntesis transcelular son clave para su producción. Por sí solas, las plaquetas no pueden formar lipoxinas, pero cuando interactúan con los leucocitos pueden generar los metabolitos a partir de productos intermedios derivados de los neutrófilos. Las lipoxinas  $A_4$  y  $B_4$  ( $LXA_4$ ,  $LXB_4$ ) son generadas por acción de la 12-lipoxigenasa plaquetaria sobre la  $LTA_4$  de los neutrófilos (Fig. 3-19). Los contactos célula-célula incrementan el metabolismo transcelular, y el bloqueo de la adhesión inhibe la producción de lipoxina.

Las lipoxinas tienen diferentes acciones proinflamatorias y antiinflamatorias. Inhiben la quimiotaxis y adhesión de los neutrófilos, pero estimulan la adhesión de los monocitos<sup>44</sup>.  $LXA_4$  estimula la vasodilatación y atenúa las acciones de vasoconstricción estimulada por  $LTC_4$ . Existe una relación inversa entre la cantidad de lipoxina y la cantidad de leucotrieno que se forma, lo que sugiere que las lipoxinas pueden ser reguladores endógenos negativos de la acción de los leucotrienos<sup>45</sup>.

Existen muchos puntos a lo largo de las vías biosintéticas de los eicosanoides hacia los que se puede dirigir el tratamiento antiinflamatorio:

■ La *aspirina* y los *AINE*, como la indometacina o el ibuprofeno, inhiben la ciclooxigenasa y, por tanto, inhiben también la síntesis de prostaglandina. Sin embargo, la 5-LO no es afectada por estos agentes antiinflamatorios, y los inhibidores de esta enzima representan un objetivo importante en la inves-

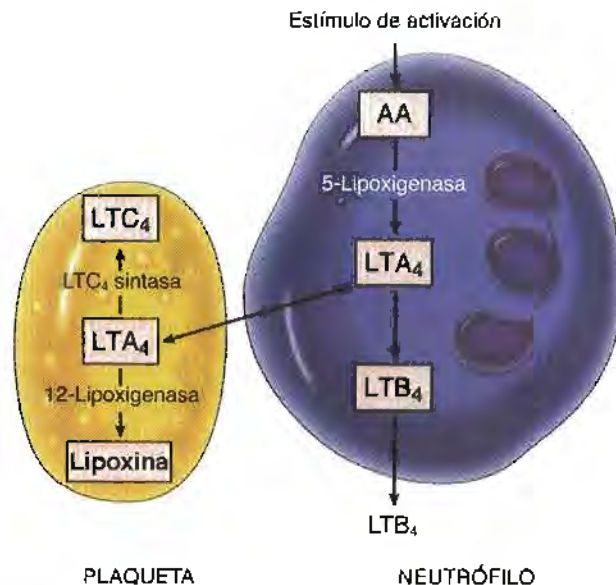


Figura 3-19

Biosíntesis de leucotrienos y lipoxinas por la interacción célula-célula. Los neutrófilos activados generan  $LTB_4$  a partir del  $LTA_4$  derivado del ácido araquidónico por acción de la 5-lipoxigenasa, pero no poseen actividad  $LTC_4$  sintasa y, en consecuencia, no producen  $LTC_4$ . Por el contrario, las plaquetas no pueden formar  $LTC_4$  a partir de sustratos endógenos, pero pueden generar  $LTC_4$  y lipoxinas a partir del  $LTA_4$  derivado de los neutrófilos. (Cortesía del Dr. C. Serhan, Brigham and Women's Hospital.)

tigación farmacológica. Los agentes farmacológicos que bloquean la asociación de la 5-LO con su proteína de activación de membrana (FLAP) inhiben la producción de leucotrienos y podrían ser útiles como fármacos<sup>46</sup>.

■ Los *glucocorticoides*, que son potentes agentes antiinflamatorios, pueden actuar disminuyendo la expresión de genes específicos, como COX2, los genes que codifican citocinas proinflamatorias (como IL-1) y TNF- $\alpha$ ) y la sintasa del óxido nítrico (iNOS) (véase más adelante). Los glucocorticoides también *incrementan* la expresión de los genes que codifican potentes proteínas antiinflamatorias, como la lipocortina 1. La lipocortina 1 inhibe la liberación de AA a partir de los fosfolípidos de la membrana<sup>47</sup>.

■ Otro enfoque para manipular las respuestas inflamatorias ha sido la modificación del aporte y contenido de los lípidos de la dieta mediante la utilización de *aceite de pescado*. Las variaciones en el metabolismo del AA pueden explicar algunos de los efectos beneficiosos del aceite de pescado. El fundamento de este mecanismo es que los leucotrienos procedentes de los ácidos grasos del aceite de pescado (p. ej., *ácido linoleico*) son menos potentes que los que proceden del AA que existe en la mayor parte de la *grasa animal* o vegetal. Los ácidos grasos del aceite de pescado actúan como sustratos pobres para la conversión en metabolitos activos de la ciclooxigenasa y, en particular, de la serie de la lipoxigenasa. La sustitución del AA, en las zonas de almacenamiento de la membrana, por fosfolípidos mediante los derivados del aceite de pescado de la dieta da lugar a un cambio en la formación de leucotrienos inducida por agonistas hacia formas menos potentes<sup>48</sup>.

## Factor activador de plaquetas

El PAF es otro mediador bioactivo derivado de los fosfolípidos<sup>49</sup>. Su denominación está en relación con su descubrimiento inicial como un factor derivado de basófilos sensibilizados con IgE y estimulados con antígeno, que causa su liberación y agregación plaquetaria; no obstante, en la actualidad sabemos que tiene múltiples efectos inflamatorios. Desde el punto de vista químico, el PAF es una acetil-gliceril-éter-fosforilcolina (AGEPC), es decir, un fosfolípido con un esqueleto típico de glicerol, un ácido graso de cadena larga en la posición A, un sustituto de cadena extraordinariamente corta en la posición B y una parte de fosfatidilcolina (Fig. 3-20). El ácido graso de cadena larga original situado en la posición B es eliminado por la fosforilasa A2 y después acetilado por la acetiltransferasa para formar PAF.

El PAF realiza sus efectos a través de un receptor acoplado a la proteína G (Capítulo 4), y estos efectos están regulados por una familia de acetilhidrolasas PAF de inactivación. Diversas células, como plaquetas, basófilos (y mastocitos), neutrófilos, monocitos/macrófagos y células endoteliales, pueden elaborar PAF en forma secretada y en forma intracelular. Además de la estimulación plaquetaria, el PAF produce vaso y broncoconstricción, y con concentraciones extremadamente bajas induce vasodilatación e incremento de la permeabilidad venular, con una potencia 100 a 10 000 veces superior a la de la histamina. El PAF también induce la adhesión leucocitaria al endotelio (al potenciar la fijación de la integrina leucocitaria), la quimiotaxis, la degranulación y el estallido oxidativo. Por tanto, el PAF puede dar lugar a la mayor parte de las características cardinales de la inflamación. El PAF también estimula la síntesis de otros mediadores, especialmente los eicosanoides, por los leucocitos y otras células.

*In vivo*, un nuevo papel que puede desempeñar el PAF está apoyado por la capacidad de los antagonistas sintéticos del receptor PAF para inhibir la inflamación en algunos modelos

experimentales. Se ha demostrado en animales de experimentación que el humo de los cigarrillos genera un grupo de derivados oxidados del PAF, que estimula las interacciones entre las plaquetas, leucocitos y células endoteliales, incrementando de esta manera las consecuencias inflamatorias y trombogénicas de este peligroso hábito (Capítulo 10)<sup>50</sup>.

## Citocinas y quimiocinas

Las *citocinas* son proteínas producidas por muchos tipos celulares (principalmente, linfocitos y macrófagos activados, pero también células endoteliales, células epiteliales y células del tejido conjuntivo) que regulan la función de otros tipos celulares. Se sabe desde hace tiempo que están implicadas en las respuestas inmunitarias celulares y que producen efectos adicionales que desempeñan un papel importante en la inflamación aguda y crónica. Se exponen con mayor detalle en el Capítulo 7. En este capítulo se revisarán las propiedades generales de las citocinas, centrándonos en las implicadas en la inflamación.

## TÉRMINOS Y DEFINICIONES

Las citocinas generadas por los fagocitos mononucleares se suelen denominar *monocinas*, mientras que las producidas por linfocitos activados se denominan *linfocinas*. Además, tanto los monocitos como los macrófagos producen citocinas, como los *factores estimuladores de colonias* (CSF, *colony-stimulating factors*), que estimulan el crecimiento de los leucocitos inmaduros en la médula ósea. Las *interleucinas* representan una amplia familia de citocinas elaboradas por células hematopoyéticas y cuya principal acción se realiza sobre los leucocitos. Las *quimiocinas* son citocinas que tienen la capacidad de estimular el movimiento leucocitario (quimiotaxis) y el movimiento dirigido (quimiotaxis), siendo además especialmente importantes en la inflamación. Muchos *factores de crecimiento* clásicos (Capítulo 4) actúan como citocinas y, por el contrario, muchas citocinas tienen propiedades de estimulación del crecimiento.

## PROPIEDADES GENERALES Y CLASES FUNCIONALES

Las citocinas se producen durante las respuestas inmunitaria e inflamatoria, y la secreción de estos mediadores está fuertemente regulada y tiene un carácter transitorio. Muchos tipos celulares generan múltiples citocinas. Estas proteínas son pleotrópicas, en el sentido de que pueden actuar sobre tipos celulares diferentes. Los efectos de las citocinas suelen ser redundantes, y estas proteínas pueden influir en la síntesis o la acción de otras citocinas. Son multifuncionales debido a que una citocina concreta puede dar lugar a acciones reguladoras positivas y negativas. Las citocinas realizan sus efectos mediante la fijación a receptores específicos situados en células diana, y la expresión de los receptores de las citocinas puede estar regulada por diferentes señales exógenas y endógenas. En lo que respecta a algunas células que responden a estas señales, las citocinas estimulan la proliferación celular y actúan como factores de crecimiento tradicionales. La diversidad de las funciones de las citocinas como mediadores de interacción

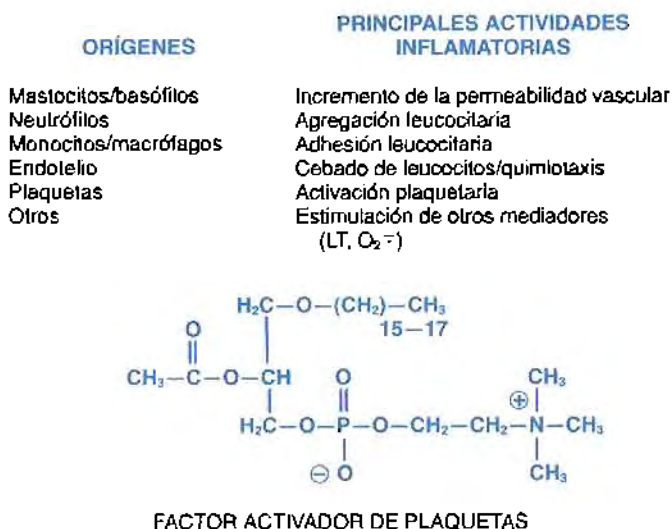


Figura 3-20

Estructura, orígenes y actividades inflamatorias principales del factor activador de plaquetas. LT, leucotrieno.

des entre distintas células demuestra la importancia del contexto en la acción de las citocinas.

Aunque muchas citocinas presentan funciones múltiples, se pueden agrupar en cinco clases, según cuál sea su función principal o cuál sea la naturaleza de la célula diana<sup>51</sup>.

- **Citocinas que regulan la función leucocitaria.** Estas citocinas regulan la activación, crecimiento y diferenciación de los linfocitos. En esta categoría se incluyen IL-2 y IL-4, que estimulan el crecimiento linfocitario, así como IL-10 y TGF- $\beta$ , que son reguladores negativos de las respuestas inmunitarias (Capítulo 7).
- **Citocinas implicadas en la inmunidad natural.** Este grupo incluye dos citocinas inflamatorias importantes, TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ ; los interferones de tipo I (IFN- $\alpha$  y IFN- $\beta$ ), e IL-6.
- **Citocinas que activan las células inflamatorias.** Estas citocinas activan los macrófagos durante las respuestas inmunitarias mediadas por células, y son IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$  (linfotóxina), IL-5, IL-10 e IL-12.
- **Quimiocinas.** Este grupo de citocinas se caracteriza por inducir actividad quimiotáctica en diversos leucocitos y se describe con mayor detalle a continuación.
- **Citocinas que estimulan la hematopoyesis.** Estas citocinas actúan como mediadores del crecimiento y diferenciación de los leucocitos inmaduros. Como ejemplos se incluyen IL-3, IL-7, ligando *c-kit*, CSF de granulocitos-macrófagos, CSF de granulocitos, y factor de células madre o precursoras.

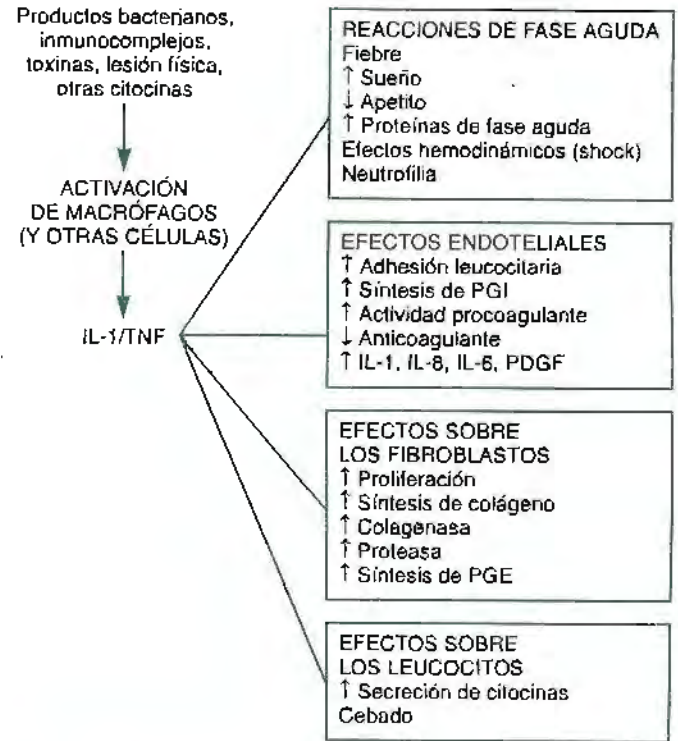


Figura 3-21

Principales efectos de la interleucina-1 (IL-1) y del factor de necrosis tumoral (TNF) en la inflamación.

## INTERLEUCINA-1 Y FACTOR DE NECROSIS TUMORAL

Las principales citocinas que actúan como mediadores de la inflamación son IL-1 y TNF ( $\alpha$  y  $\beta$ ). IL-1 y TNF- $\alpha$  comparten muchas propiedades biológicas<sup>52,53</sup>, y son producidos por los macrófagos activados: TNF- $\beta$  (denominado previamente *linfotóxina*), por las células T activadas, e IL-1, también por otros muchos tipos celulares. Su secreción puede estar estimulada por endotoxina, inmunocomplejos, toxinas, lesiones físicas y diversos procesos inflamatorios. De la misma forma que los factores de crecimiento (Capítulo 4), pueden actuar sobre la misma célula que las genera (un efecto *autocrino*); sobre las células de su vecindad inmediata, como los ganglios linfáticos y los espacios articulares (un efecto *paracrino*), o a nivel general como ocurre con cualquier otra hormona (un efecto *endocrino*). Sus acciones más importantes en la inflamación son los efectos que producen sobre el endotelio, los leucocitos y los fibroblastos, así como la inducción de las reacciones sistémicas de fase aguda (Fig. 3-21). En el endotelio dan lugar a un espectro de cambios, que se denominan *activación endotelial* y que están regulados a nivel de la transcripción genética<sup>16</sup>. En concreto, inducen la síntesis de moléculas de adhesión endotelial y de mediadores químicos, entre ellos otras citocinas, quimiocinas, factores de crecimiento, eicosanoides y óxido nítrico (NO); la producción de enzimas asociadas a la remodelación de la matriz, y el incremento en la trombogenicidad del endotelio<sup>54</sup>. El TNF también da lugar a la agregación y *cebado* de los neutrófilos, causando respuestas aumentadas de estas células frente a otros mediadores, así como la liberación de enzimas proteolíticas por parte de células mesenquimales; por ello, contribuye a la lesión tisular. Los efectos de estas citocinas sobre los fibroblastos son importantes para la fibrosis y se exponen más adelante.

IL-1 y TNF (así como IL-6) también inducen las *respuestas de fase aguda* generales que acompañan a la infección o a los traumatismos y que consisten en: fiebre; pérdida del apetito; sueño con ondas lentas; liberación de neutrófilos hacia la circulación; liberación de hormona adrenocorticotropina (ACTH) y corticoides, y (especialmente en lo que se refiere al TNF) efectos hemodinámicos del shock séptico, como hipotensión, disminución de la resistencia vascular, aumento de la frecuencia cardíaca y disminución del pH de la sangre (véase el Capítulo 5).

Además, el TNF- $\alpha$  desempeña un papel clave en el *control de la masa corporal* normal. En la obesidad, está alterada la acción fisiológica del TNF- $\alpha$  como señal para el control de la ingestión de alimento (Capítulo 10). En la caquexia, un cuadro patológico caracterizado por pérdida de peso y anorexia que acompaña a algunas infecciones y enfermedades neoplásicas, existe una producción excesiva de TNF- $\alpha$ <sup>55</sup>.

## QUIMIOCINAS

Las quimiocinas son una superfamilia de proteínas de bajo peso molecular (8 a 10 kD) cuya acción principal es la de activar e inducir la quimiotaxis de tipos específicos de leucocitos, y que presentan similitudes en sus secuencias de aminoácidos<sup>56</sup>, es decir, comparten patrones de repeticiones de pares de cisteína con dos puentes disulfuro internos. Se clasifican en cuatro clases principales, que presentan actividades biológicas relativamente diferentes, según la disposición de los residuos conservados de cisteína (C) de las proteínas maduras (Tabla 3-5):

**Tabla 3-5. CÉLULAS INFLAMATORIAS SELECCIONADAS Y SUS QUIMIOCINAS**

Célula diana (efectora)	Quimiocinas importantes
Neutrófilos	IL-8, Gro $\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ otras
Monocitos	MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , MCP-1, 2, 3
Eosinófilos	Eotaxina
Linfocitos	Linfotaxina
Basófilos	IL-8, MIP-1 $\alpha$ , MCP-1,3, RANTES

- Las quimiocinas C-X<sub>1</sub>C o  $\alpha$  presentan un residuo aminoácido que separa los dos primeros residuos conservados de cisteína. Las quimiocinas C-X<sub>1</sub>C actúan principalmente sobre los neutrófilos. IL-8 es típica de este grupo. Es secretada por macrófagos activados, células endoteliales y otros tipos celulares, y da lugar a la activación y quimiotaxis de los neutrófilos, con una actividad limitada sobre monocitos y eosinófilos. Sus inductores más importantes son otras citocinas, principalmente IL-1 y TNF- $\alpha$ <sup>57</sup>.
- Las quimiocinas C-C o  $\beta$  tienen adyacentes los dos primeros residuos conservados de cisteína. Las quimiocinas C-C, entre las que se incluyen la proteína de quimioatracción de monocitos (MCP-1), eotaxina, proteína inflamatoria de macrófagos de tipo 1  $\alpha$  (MIP-1 $\alpha$ ) y RANTES (regulada y expresada en células T normales, y secretada), producen atracción sobre monocitos, eosinófilos, basófilos y linfocitos, pero no sobre neutrófilos. Aunque la mayor parte de las quimiocinas de esta clase tienen propiedades solapadas, la eotaxina actúa selectivamente sobre los eosinófilos<sup>58</sup>.
- Las quimiocinas C o  $\gamma$  carecen de dos (el primero y el tercero) de los cuatro residuos conservados de cisteína. Las quimiocinas C (p. ej., linfotaxina) son relativamente específicas de los linfocitos<sup>59</sup>.
- Las quimiocinas CX<sub>2</sub>C representan una cuarta clase de quimiocinas recientemente descrita. La fractalquina es una glucoproteína de membrana que presenta la región de quimiocina CX<sub>2</sub>C situada en la parte superior de un tallo extendido de tipo mucina. Esta quimiocina existe en dos formas: la proteína de la superficie celular, que puede ser inducida en las células endoteliales por las citocinas inflamatorias y facilita la adhesión intensa de los monocitos y las células T; y una forma soluble, que procede de la proteólisis de la proteína de membrana y que produce un efecto de quimioatracción intensa sobre las mismas células<sup>60</sup>. Por tanto, representa una molécula de adhesión y un agente quimiotáctico. Ambas actividades sobre las células diana están mediadas por un único receptor<sup>61</sup>.

Además de su papel en la regulación del reclutamiento y activación de los leucocitos, las quimiocinas actúan sobre las células del estroma como fibroblastos y células musculares lisas, y sobre las células progenitoras hematopoyéticas. Las quimiocinas también pueden fijar componentes de la matriz extracelular, como los proteoglicanos de la superficie celular (Capítulo 4). La inmovilización de las quimiocinas parece ser importante para el mantenimiento de los gradientes de quimiotaxis necesarios para el reclutamiento y migración de los leucocitos hacia los tejidos.

Las quimiocinas realizan sus actividades mediante su unión a receptores de superficie celular relacionados con la proteína G. Estos receptores (denominados CXCR, o CCR) contienen siete asas transmembrana y se denominan receptores *serpentina* (Capítulo 4)<sup>62</sup>. Las diferentes formas de receptores CXCR y CCR presentan habitualmente especificidades de ligando superpuestas, y habitualmente los leucocitos expresan más de un tipo de receptor. Como se expone en el Capítulo 7, los receptores de las quimiocinas (CXCR-4, CCR-5) actúan como correceptores para una glucoproteína de la cubierta viral del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1), que permite la fijación y entrada del virus en el interior de los linfocitos con positividad para CD4.

## Óxido nítrico

El óxido nítrico (NO) es un mediador pleiotrópico de la inflamación, que fue descrito inicialmente como un factor liberado por las células endoteliales cuya acción principal era la vasodilatación a través de la relajación del músculo liso de la pared vascular: el denominado factor de relajación derivado del endotelio<sup>63</sup>. El NO es un gas soluble sintetizado, no solamente por las células endoteliales, sino también por los macrófagos y por grupos neuronales específicos del cerebro. El NO tiene un mecanismo de acción paracrino sobre las células diana mediante la inducción de guanosina monofosfato cíclico (GMP) que, a su vez, inicia una serie de acontecimientos intracelulares que dan lugar a una respuesta, como la relajación de las células musculares lisas de la pared vascular. Debido a que el período de semieliminación *in vivo* del NO es sólo cuestión de segundos, este gas actúa solamente sobre las células muy próximas al punto en donde es producido. Esta actividad localizada explica la especificidad de sus acciones. El NO forma fácilmente complejos con los grupos tiol de las proteínas, dando lugar a compuestos más estables (S-nitroso-proteínas) que han sido implicados en alguna de las acciones del NO.

El NO se sintetiza a partir de L-arginina, oxígeno molecular, NADPH y otros cofactores, por acción de la enzima óxido nítrico sintasa (NOS)<sup>64</sup>. Existen tres tipos diferentes de NOS [la endotelial (eNOS), la neuronal (nNOS) y la inducida por citocinas (iNOS) (Fig. 3-22)] que presentan dos patrones de expresión. eNOS y nNOS se expresan de manera *constitutiva* con niveles bajos y se pueden activar rápidamente por el incremento en los iones de calcio citoplásmico en presencia de calmodulina. La entrada de calcio en estas células da lugar a una producción rápida de NO. Por el contrario, iNOS es inducida cuando los macrófagos son activados por las citocinas (p. ej., TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) u otros agentes; no requiere el incremento intracelular de calcio.

El NO desempeña un importante papel en la función vascular durante las respuestas inflamatorias. Como se ha comentado previamente, el NO es un potente vasodilatador. Una prueba de la importancia de la eNOS en el mantenimiento del tono vascular procede del hallazgo de que los ratones que carecen del gen correspondiente son hipertensos<sup>65</sup>. Además de la relajación del músculo liso vascular, el NO desempeña otras funciones importantes en la inflamación. Reduce la agregación y adhesión plaquetarias (Capítulo 5), inhibe varias características de la inflamación inducida por mastocitos, y actúa



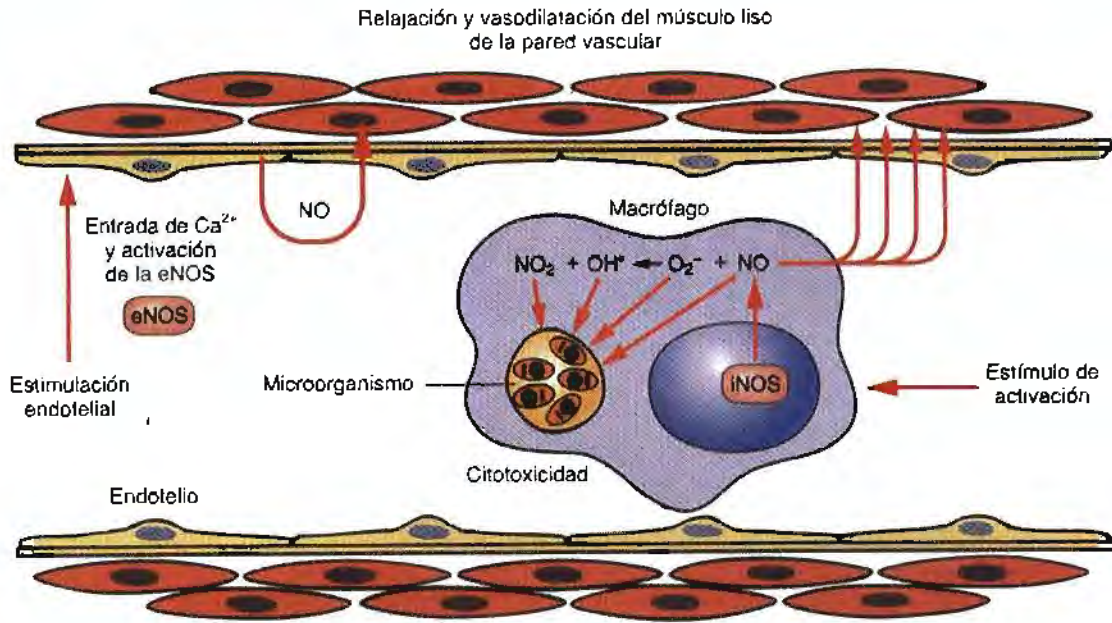


Figura 3-22

Los dos tipos de síntesis del óxido nítrico (NO) en el endotelio (*izquierda*) y en los macrófagos (*derecha*). El NO produce vasodilatación, y los radicales libres de NO son citotóxicos para los microorganismos y las células de los mamíferos. NOS, óxido nítrico sintasa.

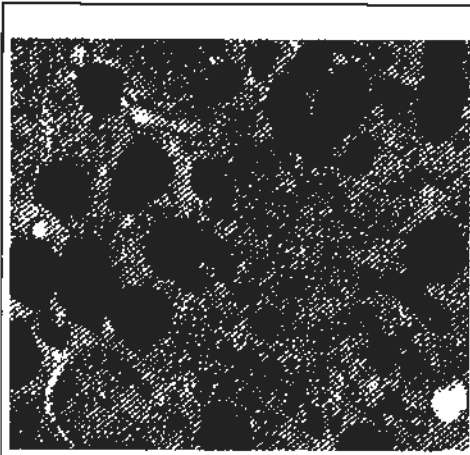
como regulador del reclutamiento de leucocitos. En condiciones normales, el bloqueo de la producción de NO facilita el rodamiento y la adhesión de los leucocitos en las vénulas poscapilares, y el aporte de NO exógeno reduce el reclutamiento leucocitario en los procesos inflamatorios agudos. *Por tanto, la producción excesiva de NO a partir de iNOS es un mecanismo compensador endógeno que disminuye el reclutamiento de leucocitos en las respuestas inflamatorias.* Existen alteraciones en la producción de NO por parte del endotelio en la arteriosclerosis, la diabetes y la hipertensión (Capítulo 12). Como se expondrá más adelante, la producción de NO por acción de la iNOS y por parte de los macrófagos activados está implicada en la *patogenia del shock séptico*<sup>66</sup> (Capítulo 5).

El NO también actúa en la *respuesta del huésped frente a la infección*. Entre las pruebas que apoyan la importancia biológica de la actividad antimicrobiana relacionada con el NO están las siguientes<sup>67</sup>: 1) las especies reactivas derivadas de la NO sintasa poseen actividad antimicrobiana; 2) existen interacciones entre el NO y las especies reactivas del oxígeno, con formación de múltiples metabolitos antimicrobianos (p. ej., peroxinitrito [OONO<sup>-</sup>], S-nitrosoúoles [RSNO] y dióxido de nitrógeno [NO<sub>2</sub><sup>•</sup>]), con diferentes características de estabilidad, compartimentalización y reactividad, pero con la misma capacidad para lesionar los lípidos y las proteínas del ADN de los microorganismos; 3) la producción de NO aumenta durante la defensa del huésped, y 4) la inactivación genética de la iNOS incrementa la replicación microbiana en modelos animales experimentales<sup>66</sup>. Los elevados niveles de producción de NO por parte de diversas células parecen limitar la replicación de bacterias, helmintos, protozoos y virus (así como también de células tumorales), con el riesgo de una *lesión inflamatoria potencial* sobre las células y tejidos del huésped.

## Constituyentes lisosomales de los leucocitos

Los neutrófilos y los monocitos contienen gránulos lisosomales que, al ser liberados, pueden contribuir a la respuesta inflamatoria. Los *neutrófilos* presentan dos tipos principales de gránulos (Fig. 3-23). Los *gránulos específicos* (o secundarios) de menor tamaño contienen lisozima, colagenasa, gelatinasa, lactoferrina, activador del plasminógeno, histaminasa y fosfatasa alcalina. Los *gránulos azurófilos* (o primarios) de mayor tamaño contienen mieloperoxidasa, factores bactericidas (lisozima, defensinas), hidrolasas ácidas y diversas proteasas neutras (clastasa, catepsina G, colagenasas inespecíficas, proteinasa 3)<sup>69</sup>. Ambos tipos de gránulos pueden vaciar su contenido en vacuolas fagocitarias que se forman alrededor del material fagocitado, o bien el contenido puede ser liberado tras la muerte celular. No obstante, existen diferencias en lo que se refiere a la movilización de los gránulos específicos y azurófilos. Los gránulos específicos son secretados hacia el *medio extracelular* con mayor facilidad y con el requerimiento de menores concentraciones de agonistas, mientras que los gránulos azurófilos, potencialmente más destructivos, liberan su contenido principalmente en el interior del fagosoma y requieren concentraciones mayores de agonista para su liberación hacia el medio extracelular<sup>32</sup>.

Las *proteasas ácidas* degradan las proteínas en medios de pH ácido. La acción más probable de estas enzimas es la degradación de bacterias y de restos celulares *en el interior* de los fagolisosomas, en donde se alcanza con facilidad un pH ácido. Por otra parte, las *proteasas neutras* son capaces de degradar diversos componentes extracelulares. Estas enzimas pueden degradar colágeno, membranas basales, fibrina, elasti-



**GRÁNULOS ESPECÍFICOS**

- Lactoferrina
- Lisozima
- Fosfatasa alcalina
- Colagenasa de tipo IV
- Moléculas de adhesión leucocitaria
- Activación del plasminógeno
- Fosfolipasa A<sub>2</sub>

**GRÁNULOS AZURÓFILOS**

- Mieloperoxidasa
- Lisozima ← Factores bactericidas
- Proteínas catiónicas
- Hidrolasas ácidas
- Elastasa
- Colagenasa inespecífica
- BPI
- Defensinas
- Captisina G
- Fosfolipasa A<sub>2</sub>

Figura 3-23

Aspecto ultraestructural de los gránulos de los neutrófilos teñidos para la demostración de la actividad de la peroxidasa y sus constituyentes. Los gránulos grandes que contienen peroxidasa son los gránulos azurófilos; los gránulos más pequeños, que no contienen peroxidasa, se denominan gránulos específicos (SG). N, porción del núcleo; BPI, proteína de incremento de la permeabilidad bactericida.

na y cartilago, dando lugar a la característica destrucción tisular de los procesos inflamatorios purulentos y deformantes. Las proteasas neutras también pueden desdoblarse directamente C3 y C5, liberando anafilatoxinas, y pueden fragmentar un péptido de tipo cinina a partir del cininógeno. Los *monocitos* y *macrófagos* también contienen hidrolasas ácidas, colagenasa, elastasa, fosfolipasa y activador del plasminógeno. Estas sustancias pueden ser especialmente activas en las reacciones inflamatorias crónicas.

Por tanto, los constituyentes lisosomales dan lugar a numerosos efectos. En las situaciones en las que evoluciona sin control, la infiltración leucocitaria inicial puede producir un incremento todavía mayor en la permeabilidad vascular, en la quimiotaxis y en la lesión tisular. No obstante, estas proteasas de efectos perjudiciales están controladas por un sistema de antiproteasas presente en el suero y en los líquidos tisulares. La antiproteasa principal es la  $\alpha_1$ -antitripsina, que es el principal factor inhibidor de la elastasa de los neutrófilos. El déficit de estos inhibidores puede dar lugar a la acción mantenida de las proteasas leucocitarias, como ocurre en los pacientes que presentan déficit de  $\alpha_1$ -antitripsina (véase Capítulo 16). La  $\alpha_2$ -macroglobulina es otra antiproteasa que se puede observar en el suero y en diversas secreciones.

**Radicales libres derivados del oxígeno**

Los radicales libres derivados del oxígeno pueden ser liberados al espacio extracelular por los leucocitos tras la exposición a agentes quimiotácticos, inmunocomplejos o estimulación fagocitaria. Su producción, como ya se ha visto, depende de la activación del sistema oxidativo NADPH. El anión superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), el peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) y el radical hidroxilo (OH<sup>·</sup>) son las principales especies que se producen en el interior de la célula, y estos metabolitos se pueden combinar con el NO para formar otros productos intermedios reactivos del nitrógeno. La liberación extracelular de cantidades bajas de estos potentes mediadores puede incrementar la expresión de las quimiocinas (p. ej., IL-8), las citocinas y las moléculas de adhesión leucocitaria endotelial, amplificando la cascada que da lugar a la respuesta inflamato-

ria<sup>70</sup>. En concentraciones mayores, la liberación de estos potentes mediadores puede producir lesión en el huésped<sup>68</sup>. Están implicados en las siguientes respuestas:

- **Lesión de células endoteliales, con el incremento resultante en la permeabilidad vascular.** Cuando son activados, los neutrófilos adherentes no solamente producen sus propias especies tóxicas, sino que también estimulan la oxidación de la xantina en las propias células endoteliales, dando lugar, de esta manera, a la elaboración de una mayor cantidad de superóxido.
- **Inactivación de las amiproteasas,** como la  $\alpha_1$ -antitripsina: Este mecanismo da lugar a una actividad de proteasa sin control, con el consiguiente incremento en la destrucción de la matriz celular.
- **Lesión de otros tipos celulares** (células tumorales, eritrocitos, células parenquimatosas).

El suero, los líquidos tisulares y las células diana poseen mecanismos antioxidantes protectores frente a estos radicales derivados del oxígeno y de efectos potencialmente perjudiciales. Repitiendo en parte lo señalado en el Capítulo 1, los antioxidantes son: 1) la proteína sérica fijadora del cobre, *ceruloplasmina*; 2) la fracción sérica libre de hierro, *transferrina*; 3) la enzima *superóxido dismutasa*, que se encuentra o puede ser activada en diversos tipos celulares; 4) la enzima *catalasa*, que destoxifica el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, y 5) la *glutatión peroxidasa*, también con una gran capacidad de destoxificación del H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Por tanto, la influencia de los radicales libres derivados del oxígeno en una reacción inflamatoria determinada depende del equilibrio entre la producción e inactivación de estos metabolitos por parte de células y tejidos.

**Neuropéptidos**

Los neuropéptidos, de la misma forma que las aminas vasoactivas y los eicosanoides, previamente descritos, desempeñan un papel en el inicio de una respuesta inflamatoria. Los péptidos de pequeño tamaño, como la *sustancia P* y la *neurocinina A*, pertenecen a una familia de neuropéptidos taquicinina en los sistemas nerviosos central y periférico. Las fibras nerviosas

que contienen sustancia P son muy abundantes en el pulmón y el sistema gastrointestinal. La sustancia P posee muchas funciones biológicas, como la transmisión de las señales dolorosas, la regulación de la tensión arterial y la estimulación de la secreción por parte de células inmunitarias y endocrinas, aunque se caracteriza sobre todo por ser un potente mediador del incremento de la permeabilidad vascular<sup>71</sup>. Actúa uniéndose a un receptor acoplado a proteína G, que posee siete regiones transmembrana (NK-1R). La relevancia funcional de la sustancia P en la inflamación fue demostrada en los ratones que carecen del receptor correspondiente. Tras un estímulo que daba lugar a un incremento de la permeabilidad capilar pulmonar e infiltración por células inflamatorias en los pulmones del ratón normal, los animales que carecían de receptor no presentaron ninguna respuesta<sup>72</sup>.

### Resumen de los mediadores químicos de la inflamación aguda

En la Tabla 3-6 se resumen las principales acciones de los mediadores más importantes. Cuando Lewis sugirió la existencia de la histamina, claramente un solo mediador era insuficiente. ¡En la actualidad estamos nadando en ellos! De cualquier forma, podemos extraer tentativamente de este menú de sustancias algunos mediadores que pueden ser relevantes *in vivo* (Tabla 3-7). Con respecto al aumento de la permeabilidad vascular, al menos en las fases iniciales de la inflamación, están implicados casi con toda certeza la histamina, las anafilatoxinas (C3a y C5a), las cininas, los leucotrienos C, D y E, el PAF y la sustancia P. Con respecto a la quimiotaxis, los protagonistas más probables son el fragmento C5a del complemento, los productos de la lipoxigenasa (LTB<sub>2</sub>), otros lípidos con capacidad de inducir quimiotaxis y las quimiocinas. Por otra parte, no se puede negar el destacado papel que las prostaglan-

**Tabla 3-7. MEDIADORES MÁS PROBABLES EN LA INFLAMACIÓN**

Vasodilatación
Prostaglandinas
Óxido nítrico
Incremento de la permeabilidad vascular
Aminas vasoactivas
C3a y C5a (a través de la liberación de aminas)
Brdicínina
Leucotrienos C <sub>4</sub> , D <sub>4</sub> , E <sub>4</sub>
PAF
Sustancia P
Quimiotaxis, activación de leucocitos
C5a
Leucotrieno B <sub>4</sub>
Quimiocinas
Productos bacterianos
Fiebre
IL-1, IL-6, TNF
Prostaglandinas
Dolor
Prostaglandinas
Brdicínina
Lesión tisular
Enzimas lisosomales de neutrófilos y macrófagos
Metabolitos del oxígeno
Óxido nítrico

dinas desempeñan en la vasodilatación, el dolor y la fiebre, así como en la intensificación del edema. La IL-1 y el TNF participan en las interacciones que se producen entre el endotelio y los leucocitos, y también en las reacciones de fase aguda. Los productos lisosomales y los radicales derivados del oxígeno son los responsables más probables de la destrucción tisular mantenida. El NO está implicado en la vasodilatación y en la citotoxicidad.

**Tabla 3-6. RESUMEN DE LOS MEDIADORES DE LA INFLAMACIÓN AGUDA**

Mediador	Origen	Acción		
		Permeabilidad vascular	Quimiotaxis	Otras
Histamina y serotonina	Mastocitos, plaquetas	+	-	
Brdicínina	Sustrato plasmático	+	-	Dolor
C3a	Proteína plasmática a través del hígado	+	-	Fragmento opsonico (C3b)
C5a	Macrófagos	+	+	Adhesión leucocitaria, activación
Prostaglandinas	Mastocitos, de los fosfolípidos de membrana	Potencia otros mediadores	-	Vasodilatación, dolor, fiebre
Leucotrieno B <sub>4</sub>	Leucocitos	-	+	Adhesión leucocitaria, activación
Leucotrienos C <sub>4</sub> , D <sub>4</sub> , E <sub>4</sub>	Leucocitos, mastocitos	+	-	Broncoconstricción, vasoconstricción
Metabolitos del oxígeno	Leucocitos	+	-	Lesión endotelial y tisular
PAF	Leucocitos, mastocitos	+	+	Broncoconstricción, cebado de leucocitos
IL-1 y TNF	Macrófagos, otros	-	+	Reacciones de fase aguda, activación endotelial
Quimiocinas	Leucocitos, otros	-	+	Activación leucocitaria
Óxido nítrico	Macrófagos, endotelio	+	+	Vasodilatación, citotoxicidad

## Evolución de la inflamación aguda

La descripción de las características de los mediadores completa la exposición del patrón relativamente uniforme que presenta la reacción inflamatoria que se produce en la mayor parte de las lesiones. Aunque las alteraciones de la hemodinámica, de la permeabilidad y de los leucocitos se han descrito de forma secuencial, y su orden podría ser éste, en la reacción inflamatoria establecida todos estos fenómenos se producen de forma simultánea, como en un circo de férrea organización aunque aparentemente caótico. Como era de esperar, existen muchas variables que pueden modificar este proceso básico, entre las que se incluyen la naturaleza e intensidad de la lesión, la zona y el tejido afectados, y el tipo de respuesta del huésped. No obstante, en términos generales, la inflamación aguda puede presentar alguna de las cuatro siguientes formas de evolución (Fig. 3-24):

1. **Resolución completa.** En la situación ideal y una vez que han permitido neutralizar el agente o estímulo lesivo, todas las reacciones inflamatorias deberían finalizar con la vuelta a la normalidad de las características del tejido en el que se produjo. Esta forma de evolución se denomina *resolución*, y es la más habitual en los casos en los que la lesión es limitada y de corta duración, y en aquellos en los que la destrucción tisular ha sido escasa y las células parenquimatosas pueden presentar regeneración. La resolución implica la neutralización de los mediadores químicos con el retorno subsiguiente de la permeabilidad vascular normal, la interrupción de la infiltración leucocitaria; la muerte (principalmente por apoptosis) de los neutrófilos y, finalmente, la eliminación del líquido de edema, proteínas, leucocitos, cuerpos extraños y restos necróticos del «campo de batalla» (Fig. 3-25). Como se verá más adelante, los linfáticos y los fagocitos desempeñan un papel importante en estos acontecimientos.
2. **Formación de absceso.** Se observa fundamentalmente en las infecciones por microorganismos piógenos.
3. **Curación mediante sustitución por tejido conjuntivo (fibrosis).** Es una forma de evolución que se produce en los casos en los que ha existido una destrucción tisular sustancial, en los que la lesión inflamatoria afecta a tejidos que no regeneran, o cuando se produce una abundante exudación de fibrina. Cuando el exudado fibrinoso de tejidos o de cavidades serosas (pleura, peritoneo) no puede ser reabsorbido de forma adecuada, prolifera tejido conjuntivo en la zona del exudado, convirtiéndolo en una ma-

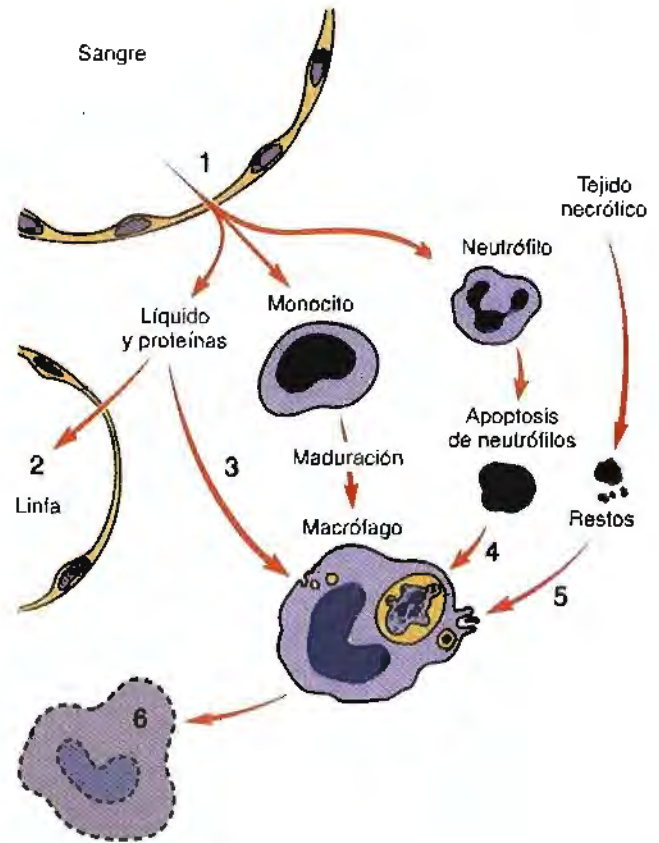


Figura 3-25

Acontecimientos en la resolución de la inflamación: 1) retorno a la permeabilidad vascular normal; 2) drenaje del líquido de edema y proteínas hacia los linfáticos, o 3) por pinocitosis hacia los macrófagos; 4) fagocitosis de los neutrófilos apoptóticos; 5) restos necróticos por los macrófagos, y 6) eliminación de los macrófagos. Obsérvese el papel central de los macrófagos en la resolución. (Modificado de Haslett C, Henson PM; En Clark R, Henson PM (eds): *The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair*. New York, Plenum Press, 1996.)

sa de tejido fibroso; este proceso se denomina *organización*.

4. **Progresión de la respuesta tisular hacia inflamación crónica**, que será expuesta a continuación. Esta forma de evolución puede seguir a la inflamación aguda o bien la respuesta puede ser crónica desde el principio. La transición entre



Figura 3-24

Evolución de la inflamación aguda (véase el texto).

la forma aguda y la crónica se produce cuando la respuesta de inflamación aguda no puede resolverse, debido a la persistencia del agente lesivo o a la presencia de alguna forma de interferencia en el proceso normal de curación. Por ejemplo, la infección bacteriana pulmonar puede iniciarse como un foco de inflamación aguda (neumonía), en el que la imposibilidad de resolución por cualquier causa puede dar lugar a destrucción tisular extensa con formación de una cavidad en la que la inflamación continúa de forma más solapada, dando lugar finalmente a un absceso crónico pulmonar. Otro ejemplo de inflamación crónica con persistencia del estímulo es la úlcera péptica del estómago o del duodeno. Las úlceras pépticas pueden persistir durante meses o años y, como se verá más adelante, se manifiestan por la presencia de reacciones inflamatorias agudas y crónicas.

## INFLAMACIÓN CRÓNICA

### Definición y causas

Aunque difícil de definir con precisión, la *inflamación crónica* se considera que es una *inflamación de duración prolongada (semanas o meses), en la que se pueden observar simultáneamente signos de inflamación activa, de destrucción tisular y de intentos de curación*. Aunque puede evolucionar desde un cuadro de inflamación aguda, como se acaba de señalar, con frecuencia la inflamación crónica se inicia de forma insidiosa como una respuesta solapada de baja intensidad y, a menudo, asintomática. En efecto, este último tipo de respuesta de inflamación crónica se observa en algunas de las enfermedades más frecuentes e incapacitantes del ser humano, como son la artritis reumatoide, la aterosclerosis, la tuberculosis y las neumopatías crónicas. La inflamación crónica se observa en los siguientes contextos:

- **Infecciones persistentes** producidas por ciertos microorganismos, como el bacilo de la tuberculosis, *Treponema pallidum* (causante de la sífilis) y algunos hongos. Estos microorganismos presentan una patogenicidad baja e inducen una reacción inmunitaria que se denomina *hipersensibilidad retardada* (Capítulo 6). En ocasiones, la respuesta inflamatoria adopta un patrón morfológico específico denominado *reacción granulomatosa*, que será comentado más adelante en este capítulo.
- **Exposición prolongada a agentes potencialmente tóxicos, exógenos o endógenos**. Como ejemplo de estos agentes podemos citar los materiales inertes no degradables, como las partículas de sílice que, inhaladas durante largos períodos de tiempo, producen una neumopatía inflamatoria llamada *silicosis* (Capítulo 16). La aterosclerosis (Capítulo 12) se considera un proceso inflamatorio crónico de la pared arterial inducido, al menos en parte, por componentes lipídicos plasmáticos endógenos de carácter tóxico.
- **Autoinmunidad**. En ciertas afecciones, se producen reacciones inmunitarias contra los propios tejidos de la persona que las padece, en lo que se denomina *enfermedades autoinmunitarias* (Capítulo 7). En estas enfermedades, los antígenos propios inducen una reacción inmunitaria que se

mantiene a sí misma y que da lugar a varios cuadros inflamatorios crónicos comunes, como la artritis reumatoide y el lupus eritematoso. En todos estos contextos, las reacciones inmunitarias desempeñan un importante papel.

### Características histológicas

Al contrario de lo que ocurre en la inflamación aguda, que se manifiesta a través de alteraciones vasculares, edema e infiltración por neutrófilos, *la inflamación crónica se caracteriza por:*

- **Infiltración por células mononucleares, como macrófagos, linfocitos y células plasmáticas**, lo que refleja una *reacción persistente a la lesión*.
- **Destrucción tisular**, inducida principalmente por las células inflamatorias.
- **Intentos de reparación mediante sustitución por tejido conjuntivo del tejido lesionado**, con proliferación de vasos de pequeño calibre (*angiogénesis*) y, en especial, con *fibrosis* (Fig. 3-26). Debido a que la angiogénesis y la fibrosis también forman parte de la curación y reparación de las heridas, se exponen con mayor detalle en el Capítulo 4.

### Infiltración por mononucleares: células y mecanismos

El *macrófago* es la «prima donna» de la inflamación crónica, por lo que comenzaremos nuestra exposición sobre este tema revisando brevemente sus características biológicas<sup>73</sup>. Los *macrófagos* son sólo uno de los componentes del *sistema mononuclear fagocítico* (Fig. 3-27). El sistema mononuclear fagocítico está constituido por células procedentes de la médula ósea muy relacionadas entre sí, entre las que se encuentran los

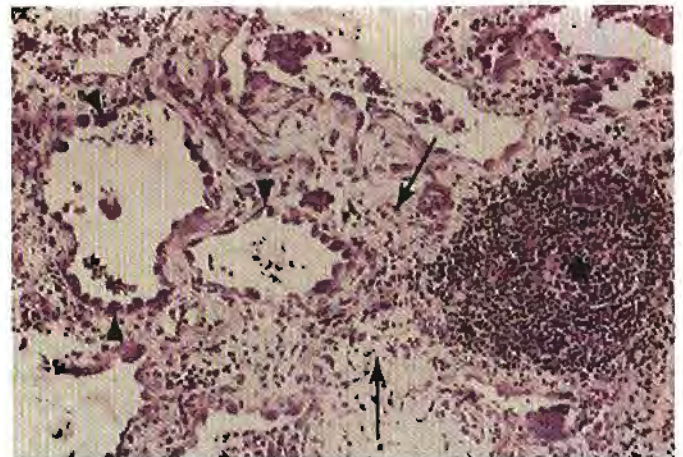


Figura 3-26

Inflamación crónica en el pulmón, en la que se observan las tres características histológicas típicas: 1) acumulación de células inflamatorias crónicas (\*), 2) destrucción del parénquima (los alvéolos normales están sustituidos por espacios revestidos por epitelio cuboideo, puntas de flecha), y 3) sustitución por tejido conjuntivo (fibrosis, flechas).

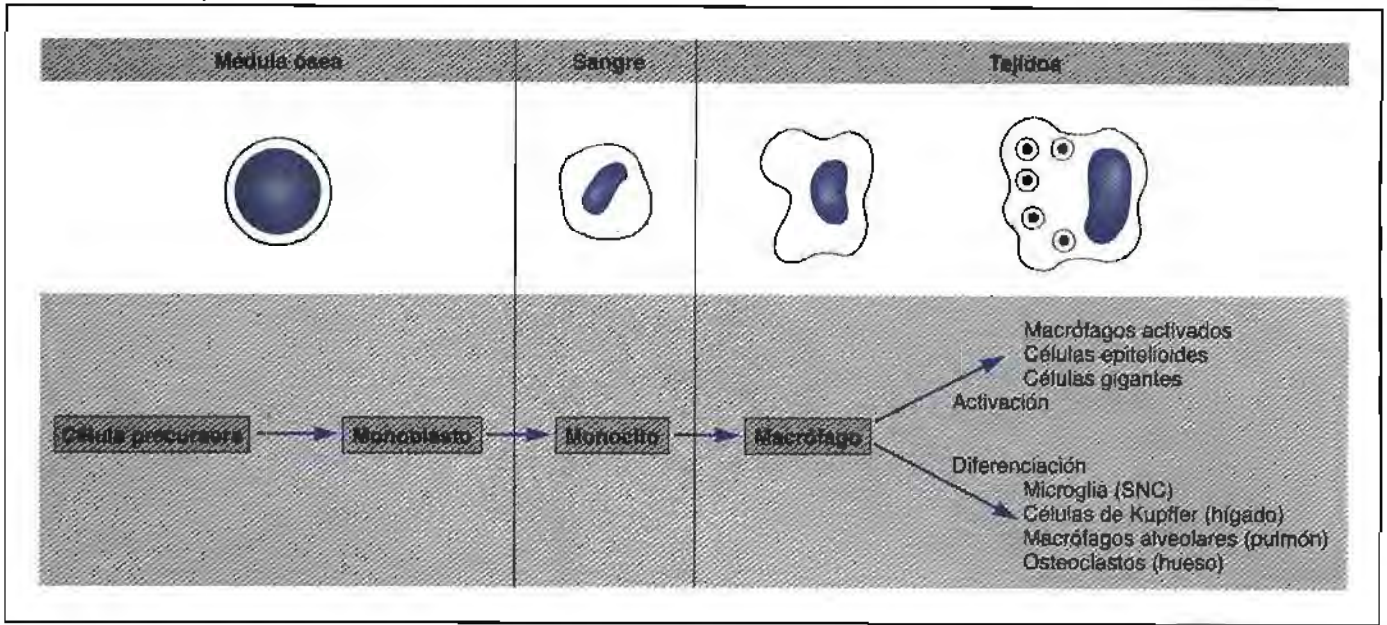


Figura 3-27

Maduración de los fagocitos mononucleares. (Modificado de Abbas AK, y cols.: *Inmunología celular y molecular*, 3.<sup>a</sup> ed. McGraw-Hill/Interamericana, 1999.)

monocitos de la sangre y los macrófagos de los tejidos. Estos últimos están distribuidos de forma difusa en el tejido conjuntivo, o bien se agrupan en algunos órganos, como el hígado (células de Kupffer), el bazo y los ganglios linfáticos (histiocitos sinusales), y los pulmones (macrófagos alveolares). Todos ellos se originan a partir de un precursor común situado en la médula ósea, que también origina los monocitos de la sangre. Desde la sangre, los monocitos migran hacia diferentes tejidos y se transforman en macrófagos. La vida media de los monocitos de la sangre es de aproximadamente un día, mientras que la de los macrófagos tisulares es de varios meses. La transformación desde las células precursoras de la médula ósea hasta los macrófagos tisulares está regulada por diversos factores de crecimiento y diferenciación, citocinas, moléculas de adhesión e interacciones celulares (Capítulos 7 y 15).

Como ya se ha señalado previamente, los monocitos empiezan a migrar en fases relativamente iniciales de la inflamación aguda, y al cabo de 48 horas constituyen el tipo predominante de célula. La extravasación de los monocitos está controlada por los mismos factores que participan en la migración de los neutrófilos, es decir, las moléculas de adhesión y los mediadores químicos con propiedades quimiotácticas y de activación<sup>11, 16, 19</sup>. Cuando el monocito alcanza el tejido extravascular, se transforma en una célula fagocitaria de mayor tamaño, el *macrófago*. Además de la función de fagocitosis, los macrófagos pueden ser *activados*, un proceso que hace que aumenten de tamaño, que se incrementen sus niveles de enzimas lisosomales, que su metabolismo sea más activo y que se incremente su capacidad para fagocitar y destruir los microorganismos que ingiere. Entre las señales de activación se incluyen las citocinas (p. ej., IFN- $\gamma$ ) secretadas por linfocitos T sensibilizados, las endotoxinas bacterianas, otros media-

dores químicos y proteínas de la matriz extracelular, como la fibronectina (Fig. 3-28). Tras su activación, *los macrófagos secretan una amplia variedad de productos biológicamente activos* que, cuando no están contrarrestados, son mediadores importantes en la destrucción tisular, en la proliferación vascular y en la fibrosis característica de la inflamación crónica (Fig. 3-28).

En las inflamaciones de corta duración, los macrófagos desaparecen finalmente cuando es posible eliminar el agente irritante (debido a que se destruyen o a que se movilizan hacia los vasos y ganglios linfáticos). En la inflamación crónica, persiste la acumulación de macrófagos, mediada por mecanismos diferentes en relación con el tipo de reacción (Fig. 3-29):

1. *Reclutamiento continuado de monocitos procedentes de la circulación*, lo que se debe a la expresión sostenida de las moléculas de adhesión y de los factores quimiotácticos<sup>74</sup>. Numéricamente, ésta es la fuente más importante de macrófagos. Entre los estímulos quimiotácticos para los monocitos se incluyen: C5a; las quimiocinas producidas por los macrófagos y linfocitos activados y por otros tipos celulares (p. ej., MCP-1); ciertos factores de crecimiento, como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas y el TGF- $\beta$ ; fragmentos del metabolismo del colágeno y la fibronectina, y fibrinopéptidos. Cada uno de ellos desempeña su función bajo ciertas circunstancias; por ejemplo, las quimiocinas están casi con toda certeza implicadas en las reacciones inmunitarias de hipersensibilidad retardada.
2. *Proliferación local de macrófagos* tras su migración desde el torrente sanguíneo. Aunque anteriormente se consideraba que éste era un proceso infrecuente, en la actualidad se sabe que es muy notable en las placas de ateroma (Capítulo 12).

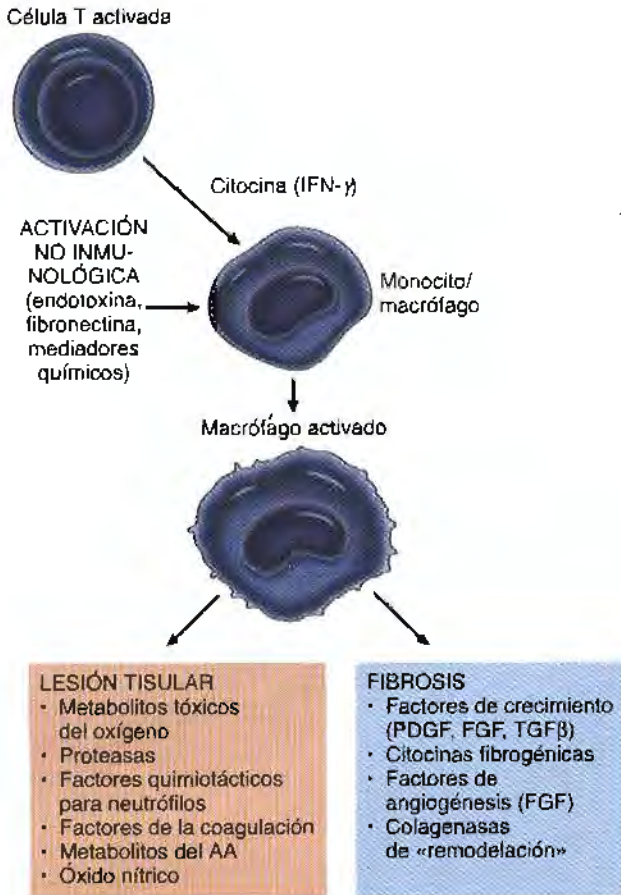


Figura 3-28

Dos estímulos para la activación de los macrófagos. Activación de los macrófagos a través de las citocinas desde células T inmunológicamente activadas (interferón gamma) o a través de estímulos no inmunológicos como la endotoxina. Los productos elaborados por los macrófagos activados que también actúan como mediadores de la lesión tisular y la fibrosis aparecen señalados. AA, ácido araquidónico; PDGF, factor de crecimiento derivado de plaquetas; FGF, factor de crecimiento de fibroblastos; TGF $\beta$ , factor de transformación del crecimiento  $\beta$ .

3. *Inmovilización de los macrófagos* en la zona de la inflamación. Ciertas citocinas (factor inhibidor de los macrófagos) y lípidos oxidados (Capítulo 12) pueden producir esta inmovilización.

El macrófago es una figura central en la inflamación crónica debido al gran número de sustancias biológicamente activas que puede producir (Tabla 3-8). Algunas de ellas son tóxicas para las células (p. ej., los metabolitos del oxígeno y del NO) o para la matriz extracelular (proteasas); otras atraen a otros tipos de células (p. ej., citocinas, factores quimiotácticos) y, finalmente, otras dan lugar a la proliferación de fibroblastos, al depósito de colágeno y a la angiogénesis (p. ej., los factores de crecimiento). Este impresionante arsenal de mediadores hace de los macrófagos poderosos aliados para la defensa del organismo frente a los invasores, aunque todo este armamento también puede ser la causa de lesiones tisulares considerables en los casos en los que los macrófagos son activados inadecuadamente. Por tanto, la

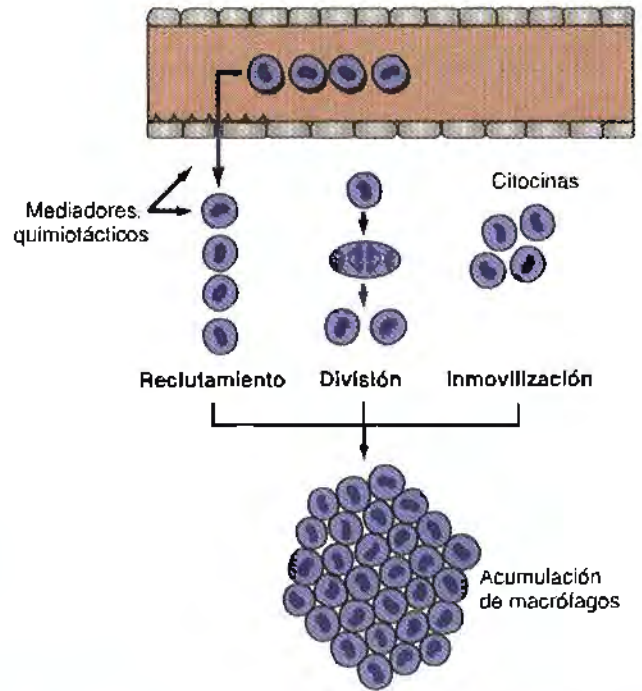


Figura 3-29

Tres mecanismos para la acumulación de macrófagos. El más importante es el reclutamiento sostenido a partir de la microcirculación. (Adaptado de Ryan G, Majno G: *Inflammation*. Kalamazoo, MI, Upjohn, 1977.)

destrucción tisular es una de las características clave de la inflamación crónica.

Como ya se ha señalado, la lesión tisular continuada es una de las principales características de la inflamación crónica, y diversos productos de las células inflamatorias contribuyen a esta lesión. Además, el tejido necrótico por sí mismo puede perpetuar la cascada inflamatoria a través de diferentes mecanismos, como la activación de los sistemas de las cininas, de la coagulación, del complemento y de la fibrinólisis, además

Tabla 3-8. PRODUCTOS LIBERADOS POR LOS MACRÓFAGOS

- Enzimas
- Proteasas neutras
- Elastasa
- Colagenasa
- Activador del plasminógeno
- Hidrolasas ácidas
- Fosfatasa
- Lipasas
- Proteínas plasmáticas
- Componentes del complemento (p. ej., C1 a C5, properdina)
- Factores de la coagulación (p. ej., factores V, VIII, factor tisular)
- Metabolitos reactivos del oxígeno
- Ficosanoides
- Citocinas, quimioquinas (IL-1, TNF, IL-8)
- Factores de crecimiento (PDGF, EGF, FGF, TGF- $\beta$ )
- Óxido nítrico

de la liberación de mediadores a partir de los leucocitos muertos o en fase de destrucción<sup>75</sup>. La diversidad de los mecanismos mediante los que la destrucción tisular progresiva puede activar la cascada inflamatoria permite explicar por qué, en ciertas circunstancias, coexisten las características de la inflamación aguda y de la inflamación crónica.

### Otras células en la inflamación crónica

Otros tipos celulares presentes en la inflamación crónica son los linfocitos, las células plasmáticas, los eosinófilos y los mastocitos:

- Los *linfocitos* se movilizan en las reacciones inmunitarias mediadas por anticuerpos y por células, y también, por razones desconocidas, en los cuadros de inflamación mediada por mecanismos no inmunitarios. Los linfocitos de diferente tipo (T, B) o estado (activados o células T de memoria) utilizan distintas moléculas de adhesión ( $\alpha_4\beta_1$ /VCAM-1 e ICAM-1/LFA-1, predominantemente) y quimiocinas (p. ej., RANTES, linfotactina) para migrar hacia las zonas de inflamación. Presentan una relación recíproca con los macrófagos en la inflamación crónica (Fig. 3-30). Los linfocitos se pueden activar por el contacto con el antígeno. Los linfocitos activados secretan *linfocinas*, y una de ellas (IFN- $\gamma$ ) es uno de los principales factores estimuladores de monocitos y macrófagos. A su vez, las citocinas producidas por los macrófagos activados (*monocinas*) activan los linfocitos que, por su parte, secretan mediadores inflamatorios; de esta forma se establecen las bases para la persistencia de la respuesta inflamatoria (Capítulo 7). Las *células plasmáticas* elaboran anticuerpos dirigidos bien contra el antígeno que persiste en la zona de inflamación o bien contra los componentes tisulares alterados.
- Los *mastocitos* presentan una amplia distribución en los tejidos conjuntivos, y participan en las reacciones inflamatorias agudas y persistentes. Los mastocitos expresan en su

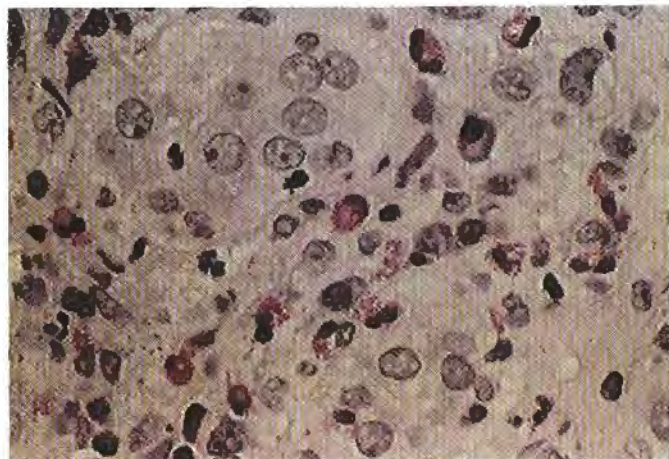


Figura 3-31

Un foco de inflamación en el que se observan numerosos eosinófilos.

superficie el receptor que fija la porción Fc del anticuerpo IgE (Fc $\epsilon$ RI). En las reacciones agudas, los anticuerpos IgE unidos a los receptores Fc de las células reconocen específicamente el antígeno, y estas células presentan desgranulación con liberación de mediadores, como la histamina y los productos de oxidación del AA (Capítulo 7). Este tipo de respuesta se produce durante las reacciones anafilácticas frente a alimentos, veneno de los insectos o fármacos, frecuentemente con resultados catastróficos. Cuando está adecuadamente regulada, esta respuesta puede ser beneficiosa para el huésped. Algunos tipos específicos de infestación parasitaria se acompañan de niveles aumentados de IgE y activación de los mastocitos. Estas células pueden participar en respuestas inflamatorias de carácter más persistente al elaborar citocinas como el TNF- $\alpha$ , que incrementa la infiltración leucocitaria en la zona de la respuesta.

- Los *eosinófilos* son también característicos de las reacciones inmunitarias mediadas por IgE, y de las infestaciones parasitarias (Fig. 3-31). El reclutamiento de los eosinófilos implica su extravasación de la sangre y su alojamiento en el tejido mediante procesos similares a los de otros leucocitos. Como ya se ha visto, el proceso de direccionamiento depende de la *eotaxina*, un miembro de la familia C-C de las quimiocinas<sup>58</sup>. La eotaxina es peculiar en esta clase de quimiocinas, debido a que se une solamente a un receptor (CCR-3) que se expresa únicamente en los eosinófilos<sup>76</sup>. La eotaxina tiene la capacidad de cebar selectivamente a los eosinófilos para la quimiotaxis, dirigir su migración y activar la actividad inflamatoria en las células atraídas. Los eosinófilos poseen gránulos que contienen *proteína básica principal*, una proteína muy catiónica que es tóxica para los parásitos y que también puede inducir lisis de las células epiteliales de los mamíferos. Por tanto, estas células pueden producir un efecto beneficioso en las infecciones parasitarias, pero contribuyen a la lesión tisular en las reacciones inmunitarias<sup>77</sup>.

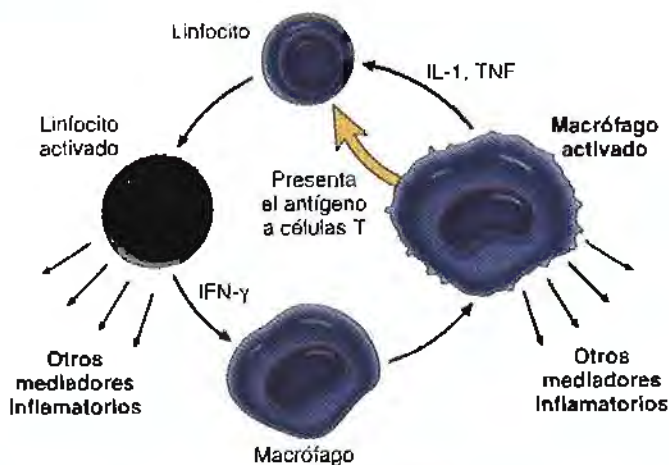


Figura 3-30

Interacciones macrófago-linfocito en la inflamación crónica. Los linfocitos y macrófagos activados se influyen mutuamente y también liberan mediadores inflamatorios que influyen sobre otras células.

Aunque el neutrófilo es la célula característica de la inflamación aguda, en muchas formas de inflamación crónica de



meses de duración se sigue observando un gran número de neutrófilos, cuya presencia se debe a la persistencia de bacterias o de mediadores producidos por los macrófagos o por las células necróticas. En la inflamación bacteriana crónica del tejido óseo (osteomielitis), la exudación de neutrófilos puede persistir durante muchos meses. Los neutrófilos son también importantes en las lesiones crónicas que producen en el pulmón el humo de los cigarrillos y otros estímulos (Capítulo 16).

## Inflamación granulomatosa

La inflamación granulomatosa es un patrón característico de reacción inflamatoria crónica en el que el tipo celular predominante es un macrófago activado cuyo aspecto es de tipo epitelial modificado (epiteliode). Se puede observar en un número relativamente escaso de enfermedades inmunitarias e infecciosas crónicas de amplia difusión en la patología humana. Su génesis está muy relacionada con las reacciones inmunitarias y, por tanto, se describe con mayor detalle en el Capítulo 7. La tuberculosis es el arquetipo de las enfermedades granulomatosas, aunque en este grupo se incluyen también otras enfermedades, como la sarcoidosis, enfermedad por arañazo de gato, linfogranuloma inguinal, lepra, brucelosis, sífilis, algunas infecciones micóticas, beriliosis y reacciones a sustancias lipídicas irritantes (Tabla 3-9). El reconocimiento del patrón granulomatoso en una muestra de biopsia es importante, dado el limitado número de enfermedades que pueden dar lugar al mismo y teniendo en cuenta el significado de los diagnósticos asociados a estas lesiones.

Un granuloma es una zona local de inflamación granulomatosa. Consiste en una acumulación microscópica de macrófagos transformados en células epitelioides, rodeada por un collar de leucocitos mononucleares, principalmente linfocitos y, en ocasiones, células plasmáticas. En las preparaciones habituales teñidas con hematoxilina y eosina, las células epitelioides presentan un citoplasma granular de coloración rosa pálido, cuyo límite es impreciso, de manera que es frecuente observar imágenes de aparente fusión entre los mismos. El núcleo presenta una densidad de cromatina menor que la de los linfocitos, tiene una forma ovalada o alargada, y puede presentar pliegues en la membrana. Los granulomas más evolucionados aparecen rodeados por un anillo de fibroblastos

y tejido conjuntivo. Con frecuencia, aunque no de forma invariable, las células epitelioides se fusionan y forman células gigantes en la periferia de los granulomas y, en ocasiones, también en la parte central de los mismos. Estas células gigantes pueden alcanzar un diámetro de 40 a 50  $\mu\text{m}$ . Están constituidas por una gran masa de citoplasma que contiene 20 o más núcleos de pequeño tamaño, dispuestos en la periferia (célula gigante de tipo Langhans) o en la parte central (célula gigante de tipo cuerpo extraño) (Fig. 3-32).

Existen dos tipos de granuloma que difieren en su patogenia. Los granulomas por cuerpo extraño están causados por cuerpos extraños relativamente inertes. Característicamente, los granulomas por cuerpo extraño se forman cuando el material, como talco (que se asocia al consumo de drogas por vía intravenosa) (Capítulo 10), las suturas u otras fibras, tienen un tamaño demasiado grande como para sufrir fagocitosis por un único macrófago, y no dan lugar a una respuesta inflamatoria o inmunitaria. Las células epitelioides y las células gigantes se disponen en la superficie, rodeando al cuerpo extraño. El material extraño se identifica habitualmente en la parte central del granuloma, especialmente si se contempla con luz polarizada presentando birrefringencia.

Los granulomas inmunitarios están producidos por partículas insolubles que son capaces de inducir una respuesta inmunitaria mediada por células (Capítulo 7). Este tipo de respuesta inmunitaria no produce necesariamente granulomas, pero sí lo hace cuando el agente iniciador es escasamente soluble o particulado. En estas respuestas, los macrófagos fagocitan el material extraño, lo procesan y lo presentan a los linfocitos T apropiados, activándolos. Las células T de respuesta producen citocinas, como IL-2, que activan otras células T perpetuando la respuesta, así como IFN- $\gamma$ , que es importante para la transformación de los macrófagos en células epitelioides y células gigantes multinucleadas. Los granulomas no son estáticos. Las citocinas se han implicado, no solamente en la formación de los granulomas, sino también en su mantenimiento<sup>75</sup>.

El prototipo de granuloma inmunitario es el producido por el bacilo de la tuberculosis. En esta enfermedad, el granuloma se denomina *tubérculo* y se caracteriza clásicamente por la presencia de necrosis caseosa central (Fig. 3-32). Por el contrario, en otras enfermedades granulomatosas no es frecuente la necrosis caseosa. Los patrones morfológicos de las distintas enfermedades granulomatosas pueden ser suficiente-

Tabla 3-9. EJEMPLOS DE INFLAMACIONES GRANULOMATOSAS

Enfermedad	Causa	Reacción tisular
Tuberculosis	• <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Tubérculo no caseificante (prototipo de granuloma): un foco de células epitelioides rodeado por fibroblastos, linfocitos, histiocitos y ocasionales células gigantes de Langhans; tubérculo caseificante: restos granulares amorfos centrales, pérdida de todo el detalle celular; bacilos acidoresistentes.
Lepra	• <i>Mycobacterium leprae</i>	Bacilos ácido-alcohol resistentes en los macrófagos; granulomas y células epitelioides.
Sífilis	• <i>Treponema pallidum</i>	Goma: lesión microscópica o macroscópicamente visible rodeada por una pared de histiocitos; infiltrado de células plasmáticas; las células de la zona central son necróticas sin pérdida del contorno celular.
Enfermedad por arañazo de gato	• Bacilo gramnegativo	Granuloma redondeado o estrellado que contiene restos granulares centrales y neutrófilos reconocibles; células gigantes infrecuentes.



Figura 3-32

Granuloma tuberculoso típico con una zona de necrosis central, células epitelioides, múltiples células gigantes de tipo Langhans y linfocitos.

mente característicos como para que el anatomopatólogo con experiencia pueda efectuar un diagnóstico razonablemente preciso (véase Tabla 3-8); no obstante, existen tantas formas de presentación atípica de estas enfermedades que siempre es necesaria la identificación del agente etiológico específico mediante la aplicación de tinciones especiales para la detección de microorganismos (p. ej., tinciones para la demostración de bacilos acidorresistentes en el caso de los bacilos de la tuberculosis), por métodos de cultivo (en la tuberculosis y en las infecciones por hongos) y mediante pruebas serológicas (p. ej., en la sífilis). El agente etiológico de la sarcoidosis es desconocido (Capítulo 16).

*En resumen, la inflamación granulomatosa es un tipo específico de reacción inflamatoria crónica que se caracteriza por la acumulación de macrófagos modificados (células epitelioides) y que está iniciada por diversos agentes infecciosos y no infecciosos. Para la formación de los granulomas parece ser necesaria la presencia de productos irritantes no digeribles, de una reacción inmunitaria mediada por células T frente al agente irritante, o de ambos.*

## Vasos y ganglios linfáticos en la inflamación

El sistema de vasos y ganglios linfáticos filtra y vigila los líquidos extravasculares. Junto al sistema mononuclear fagocítico, constituye una segunda línea de defensa que actúa siempre que la reacción inflamatoria local no es capaz de contener y neutralizar la lesión.

Los vasos linfáticos son canales extremadamente delicados, muy difíciles de visualizar en los cortes histológicos habituales debido a que se colapsan con facilidad. Están revestidos por un endotelio continuo y delgado, en el que las uniones intercelulares son laxas y coincidentes; su membrana basal es muy fina, y la capa muscular es inexistente excepto en los vasos de mayor calibre. En la inflamación aumenta el flujo linfático, lo que ayuda a drenar el líquido de

edema del espacio extravascular. Como las uniones intercelulares de los linfáticos son laxas, el líquido del interior de los mismos se equilibra pronto con el líquido extravascular. A la linfa no sólo pasa el líquido, sino que también pueden hacerlo los leucocitos y detritus celulares. En el sistema colector linfático existen válvulas que hacen que el flujo sea siempre en sentido proximal. Delicadas fibrillas, en ángulo recto con las paredes de los linfáticos, se extienden al tejido adyacente y sirven para mantener la permeabilidad de estos canales.

En las lesiones graves, el drenaje puede transportar el agente causal, ya sea químico o bacteriano. Los linfáticos pueden inflamarse secundariamente (*linfangitis*), y también pueden hacerlo los ganglios de drenaje (*linfadenitis*). Por tanto, no es raro encontrar, por ejemplo en la infección de una mano, líneas rojas que recorren todo el brazo hasta la axila, siguiendo el trayecto de los vasos linfáticos, acompañándose del aumento de tamaño, doloroso, de los ganglios axilares. El aumento de tamaño de los ganglios suele deberse a la hiperplasia de los folículos linfoides y también a la hiperplasia de las células fagocíticas que tapizan los senos ganglionares. Esta constelación de cambios histológicos ganglionares se denomina *linfadenitis reactiva o inflamatoria*.

En ocasiones, las barreras secundarias controlan la diseminación de la infección, pero en algunos casos estas barreras son sobrepasadas y los microorganismos drenan a través de canales progresivamente de mayor calibre y se introducen en la circulación sanguínea, ocasionando una *bacteriemia*. La siguiente línea de defensa la forman las células fagocíticas del hígado, bazo y médula ósea, pero en las infecciones masivas las bacterias se diseminan a zonas alejadas del organismo. Son localizaciones preferentes para su implantación: las válvulas cardíacas, las meninges, los riñones y las articulaciones, de tal forma que se pueden desarrollar cuadros de endocarditis, meningitis, abscesos renales y artritis séptica.

## PATRONES MORFOLÓGICOS EN LA INFLAMACIÓN AGUDA Y CRÓNICA

La intensidad de la reacción, su causa específica y el tejido y la zona concretos implicados en la misma son los factores que dan lugar a las variaciones morfológicas en los patrones básicos de la inflamación aguda y crónica (Fig. 3-33).

### Inflamación serosa

La *inflamación serosa* se caracteriza por la salida de un fluido ligero que, según el tamaño de la lesión, procede del suero sanguíneo o de las secreciones de las células mesoteliales que revisten las cavidades peritoneal, pleural y pericárdica (denominado, en este caso, *derrame*). Las ampollas cutáneas que se producen en casos de quemadura o de infección viral representan grandes acumulaciones de líquido seroso localizado en el interior de la epidermis de la piel o inmediatamente por debajo de la misma (Fig. 3-33A)

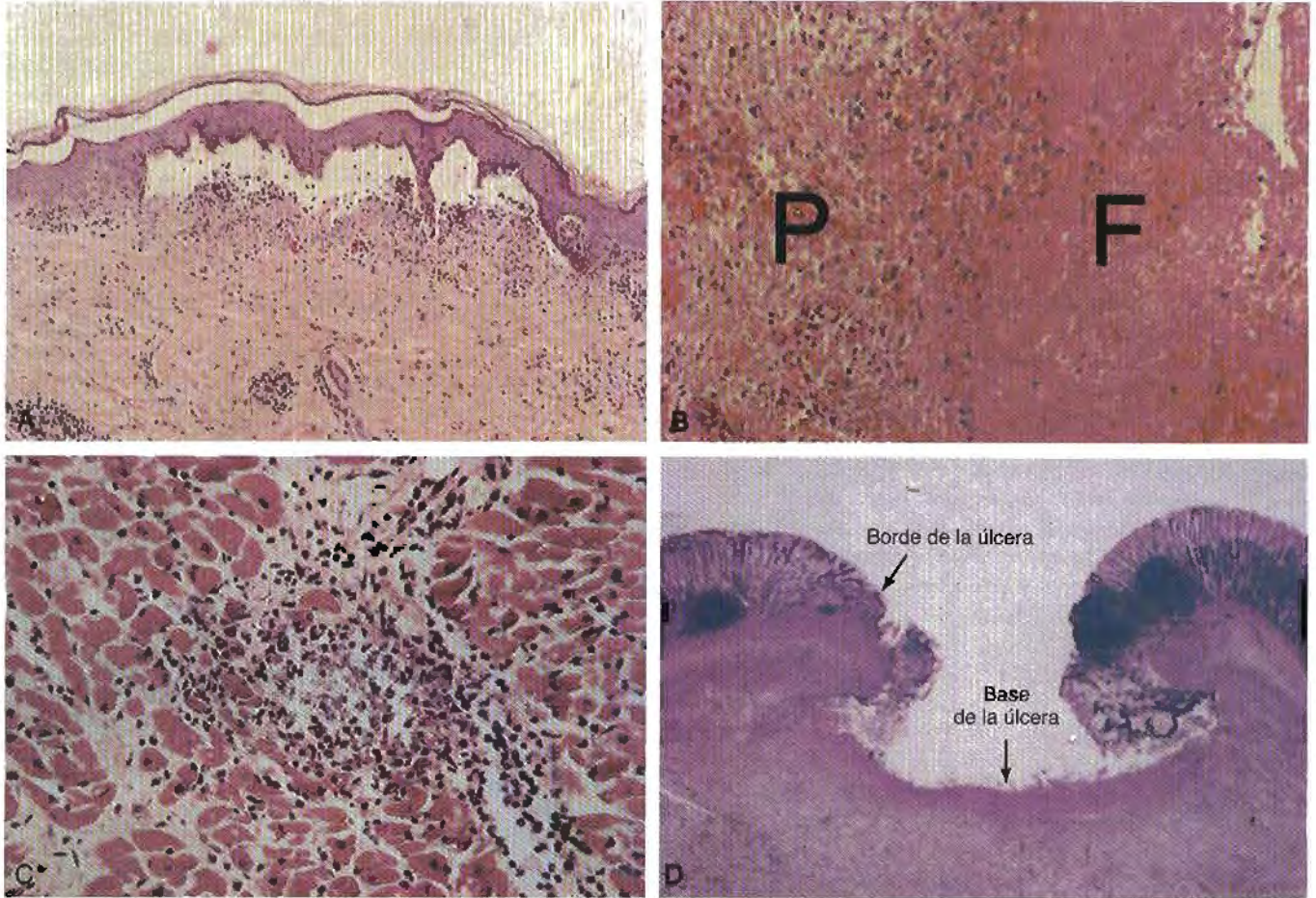


Figura 3-33

Patrones histológicos de la inflamación aguda. *A*, Inflamación serosa. Imagen a pequeño aumento de un corte transversal de una ampolla cutánea en el que se observa la epidermis separada de la dermis por una acumulación focal de exudado seroso. *B*, Inflamación fibrinosa. Una trama rosada de exudado de fibrina (*F*) (a la derecha) cubre la superficie pericárdica (*P*). *C*, Inflamación supurativa. Un absceso bacteriano en el miocardio. *D*, Ulceración. Imagen a pequeño aumento de un cráter de una úlcera duodenal con exudado inflamatorio agudo en su base.

## Inflamación fibrinosa

Cuando la lesión es más intensa y se produce un mayor incremento de la permeabilidad vascular, las paredes vasculares son atravesadas por moléculas de tamaño mayor, como la fibrina. El exudado fibrinoso se origina en los casos en los que la filtración vascular es de grado suficiente, o bien existe en el intersticio algún estímulo procoagulante (p. ej., células tumorales). El exudado fibrinoso es característico de la inflamación en las cavidades corporales, como el pericardio y la pleura. Desde el punto de vista histológico, la fibrina aparece como una trama de hilos o fibrillas eosinófilas, y en ocasiones como un coágulo amorfo (Fig. 3-33*B*). Los exudados fibrinosos son eliminados por la fibrinólisis, mientras que los restos celulares y necróticos lo son por los macrófagos. Este proceso se denomina *resolución* y permite el restablecimiento de la estructura normal del tejido en el que se ha producido la inflamación; sin embargo, en los casos en los que la fibrina no es eliminada, la proliferación de fibroblastos y de vasos neoformados da lugar a cicatrización. La conversión del exudado fibrinoso en tejido cicatrizado (*organización*) en el interior de la cavidad pericárdi-

ca causa un engrosamiento fibroso y opaco del pericardio y epicardio en la zona de exudación, o bien, con mayor frecuencia, la aparición de bandas fibrosas que compartimentan el saco pericárdico.

## Inflamación supurativa o purulenta

La inflamación supurativa o purulenta se caracteriza por la aparición de grandes cantidades de pus o exudado purulento constituido por neutrófilos, células necróticas y líquido de edema. Ciertos microorganismos (p. ej., los estafilococos) dan lugar a esta forma de supuración localizada y se denominan, por tanto, bacterias *piógenas* (productoras de pus). Un ejemplo frecuente de inflamación supurativa aguda es la apendicitis aguda. *Los abscesos son acumulaciones localizadas y focales de tejido inflamatorio purulento*, y se observan en los casos en los que la supuración está confinada en un tejido, órgano o espacio cerrado. Se deben a la implantación profunda de bacterias piógenas en un tejido (Fig. 3-33*C*). Los abscesos presentan una región central que aparece como una masa de

leucocitos y células tisulares necróticas. Habitualmente, se puede observar una zona de neutrófilos preservados alrededor de este foco necrótico, y por fuera del mismo existe una región con dilatación vascular, así como proliferación fibroblástica y parenquimatosa, lo que indica el inicio de la reparación. Con el paso del tiempo, el absceso puede quedar rodeado por tejido conjuntivo, limitándose de esta forma su diseminación.

## Úlceras

*Una úlcera es un defecto local, o excavación, en la superficie de un órgano o tejido, secundario a la descamación (o desprendimiento) del tejido inflamatorio necrótico (Fig. 3-33D).*

La ulceración sólo se puede producir cuando existe un área inflamatoria necrótica sobre o cerca de una superficie. Se observa con más frecuencia en: 1) la necrosis inflamatoria de la mucosa de la boca, estómago, intestino y aparato genitourinario, y 2) en las inflamaciones subcutáneas de las extremidades inferiores de los individuos ancianos con alteraciones de la circulación, que predisponen a extensas necrosis. El mejor ejemplo de estas lesiones es la úlcera péptica del estómago y duodeno. En la fase aguda, existe un denso infiltrado polinuclear y dilatación vascular en los márgenes del defecto. En las fases de cronicidad, aparecen en los márgenes y base de la úlcera proliferación fibroblástica, cicatrización y acumulación de linfocitos, macrófagos y células plasmáticas.

## EFFECTOS SISTÉMICOS DE LA INFLAMACIÓN

Cualquiera que haya sufrido una faringitis o una infección respiratoria importante ha experimentado las manifestaciones sistémicas de la inflamación aguda. La fiebre es una de las manifestaciones más prominentes, especialmente cuando la inflamación se acompaña de infección. La fiebre depende de señales humorales procedentes del organismo. Está coordinada por el hipotálamo, e incluye una amplia gama de respuestas endocrinas, autónomas y conductuales<sup>78</sup>. Los componentes de esta denominada *reacción de fase aguda* son los siguientes:

- **Endocrinos y metabólicos:** secreción de proteínas de fase aguda por el hígado (entre ellas, proteína C reactiva [CRP], amiloide sérico A [SAA], amiloide sérico P [SAP], complemento y proteínas de la coagulación); incremento en la producción de glucocorticoides, que activan una respuesta frente al estrés; y disminución en la secreción de vasopresina, con reducción del volumen de líquido corporal necesario para mantener la temperatura.

CRP, SAA y SAP son proteínas con una estructura exclusiva en disco pentagonal que, de la misma manera que las colectinas descritas previamente, se unen a las paredes de las células microbianas y pueden actuar como opsoninas y fijar complemento. También se unen a la cromatina, facilitando posiblemente la eliminación de los núcleos celulares necróticos. Su concentración en el suero puede aumentar varios cientos de veces durante la inflamación. Sus efectos son beneficiosos durante la inflamación aguda pero, como se verá más adelante (Capítulo 7), pueden causar *amiloidosis secundaria* en la inflamación crónica.

- **Autónomos:** una redirección del flujo sanguíneo desde el lecho cutáneo hasta los lechos vasculares profundos, con objeto de minimizar la pérdida de calor a través de la piel; incremento de la frecuencia del pulso y de la presión arterial, y disminución de la sudación.
- **Conductuales:** temblor, escalofríos (en busca de calor), anorexia, somnolencia y malestar.

La manifestación principal de la fiebre es la elevación de la temperatura corporal, habitualmente entre 1 y 4 °C. La elevación de la temperatura en sólo unos grados puede mejorar la eficacia de la capacidad destructiva de los leucocitos y probablemente altera la replicación de muchos microorganismos.

Las citocinas desempeñan un papel clave en la fiebre. *IL-1*, *IL-6* y *TNF- $\alpha$*  son producidos por los leucocitos (y otros tipos celulares) en respuesta a los agentes infecciosos y a las reacciones inmunológicas y tóxicas, y son liberados a la circulación. *IL-1* actúa directamente y también a través de la inducción de *IL-6*, que produce efectos muy similares en el inicio de las reacciones de fase aguda. Entre las citocinas, *IL-1*, *IL-6*, *TNF- $\alpha$*  y los interferones pueden causar fiebre, actuando como pirógenos endógenos primarios<sup>79</sup>. Las citocinas periféricas envían señales al cerebro para causar fiebre, mediante cuatro mecanismos: 1) pueden introducirse en el cerebro a través de las regiones que carecen de barrera hematoencefálica (áreas específicas de la superficie de los ventrículos cerebrales); 2) pueden atravesar la barrera hematoencefálica mediante mecanismos específicos de transporte; 3) pueden transmitir señales al cerebro a través del nervio vago, y 4) pueden activar la vasculatura cerebral estimulando la liberación de mediadores como las prostaglandinas (PGE), el NO o las citocinas (*IL-1 $\beta$* ), que actúan sobre las células cerebrales parenquimatosas. El mecanismo específico utilizado puede depender de las condiciones básicas. Por ejemplo, en una respuesta inflamatoria de grado leve en la que los niveles periféricos de citocinas son bajos, la señal de éstas puede ser transmitida por el nervio vago. Por el contrario, en una sepsis más importante los niveles de citocinas circulantes son elevados y es más importante la ruta vascular para la activación cerebral. Una vez generada, la señal se transmite desde el hipotálamo anterior al posterior y hasta el centro vasomotor, con objeto de inducir las respuestas (Fig. 3-34).

La *leucocitosis* es una característica frecuente de las reacciones inflamatorias, especialmente de las inducidas por infección bacteriana. El recuento leucocitario suele ascender hasta 15 000 ó 20 000 células/mL, aunque en ocasiones alcanza niveles extraordinariamente altos, de 40 000 a 100 000 células/mL. Estas elevaciones extremas se denominan *reacciones leucemoides*, debido a que son similares a los recuentos leucocitarios que se obtienen en la leucemia. La leucocitosis se debe inicialmente a la *liberación acelerada* de células a partir de la reserva celular postmitótica de la médula ósea (efecto producido por *IL-1* y *TNF*), y se acompaña de un aumento en el número de neutrófilos más inmaduros en la sangre (*desviación a la izquierda*). Sin embargo, la infección prolongada induce también la proliferación de precursores en la médula ósea, debido al aumento en la producción de CSF. La *IL-1* y el *FNT* también son mediadores en esta estimulación de la producción de CSF. (Véase también la exposición de la leucocitosis en el Capítulo 15.)

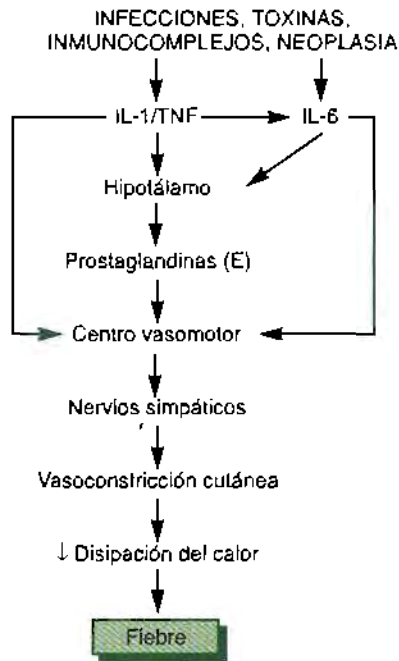


Figura 3-34

Mecanismo de la fiebre (véase el texto).

La mayor parte de las infecciones bacterianas inducen *neutrofilia*, aunque la mononucleosis infecciosa, la parotiditis y la rubéola son excepciones y evolucionan con leucocitosis. Debido al aumento absoluto en el número de linfocitos (*linfocitosis*). En otro grupo de enfermedades, en el que se incluyen el asma bronquial, la fiebre del heno y las infestaciones parasitarias, se puede observar un incremento en el número absoluto de eosinófilos, lo que constituye la *eosinofilia*.

Ciertas infecciones (fiebre tifoidea e infecciones producidas por virus, rickettsias y ciertos protozoos) cursan con una disminución del número de leucocitos circulantes (*leucopenia*). La leucopenia también se puede observar en las infecciones que superan toda capacidad de defensa de los pacientes ya debilitados por cáncer diseminado o tuberculosis fuera de control.

Aunque en este punto finaliza la exposición de los acontecimientos moleculares y celulares que aparecen en la inflamación aguda y crónica, todavía se deben considerar los cambios inducidos por el intento del organismo para curar la lesión: el proceso de *reparación*. Como se describe en el Capítulo 4, la reparación se inicia casi tan pronto como empiezan los cambios inflamatorios e incluye varios procesos, como la proliferación celular, la diferenciación celular y el depósito de matriz extracelular.

## REFERENCIAS

1. Majno G: The Healing Hand: Man and Wound in the Ancient World. Cambridge, Harvard University Press, 1975.
2. Weissman G: Inflammation: historical perspectives. In Gallin JI, et al (eds): *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates*, 2nd ed. New York, Raven Press, 1992, pp 5-13.

3. Hunter J: A Treatise of the Blood, Inflammation, and Gunshot Wounds. Vol. 1. London, J Nicoli, 1794.
4. Cohnheim J: Lectures in General Pathology (Translated by AD McKee, from the second German edition. Vol 1). London, New Sydenham Society, 1889.
5. Heifets L: Centennial of Metchnikoff's discovery. *J Reticuloendothel Soc* 31:381, 1982.
6. Majno G, Palade GE: Studies on inflammation: I. the effect of histamine and serotonin on vascular permeability: an electron microscopic study. *J Biophys Biochem Cytol* 11:571, 1961.
7. Majno G, et al: Studies on inflammation: II. the site of action of histamine and serotonin along the vascular tree: a topographic study. *J Biophys Biochem Cytol* 11:607, 1961.
8. Bowden JJ, et al: Substance P (NK1) receptor immunoreactivity on endothelial cells of the rat tracheal mucosa. *Am J Physiol* 270:404, 1996.
9. Feng D et al: Vesiculo-vacuolar organelles and the regulation of venule permeability to macromolecules by vascular permeability factor, histamine and serotonin. *J Exp Med* 183:1981, 1996.
10. Lampugnani MG, Dejana E: Interendothelial junctions: structure, signalling and functional roles. *Curr Opin Cell Biol* 9:674, 1997.
11. Brett J, et al: Tumor necrosis factor/cachectin increases permeability of endothelial cell monolayers by a mechanism involving regulatory G proteins. *J Exp Med* 169:1977, 1989.
12. Cotran RS, Briscoe DM: Endothelial cells in inflammation. In Kelley W, et al (eds): *Textbook of Rheumatology*, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1997, pp 183-198.
13. Lipowsky HH: Leukocyte margination and deformation in postcapillary venules. In Granger DN, Schmid-Schonbein GW (eds): *Physiology and Pathophysiology of Leukocyte Adhesion*. New York, Oxford University Press, 1996, pp 130-147.
14. Springer TA: Traffic signals for lymphocyte circulation and leukocyte migration: the multistep paradigm. *Cell* 76:301, 1994.
15. McEver RP: Perspectives series: cell adhesion in vascular biology: role of PSGL-1 binding to selectins in leukocyte recruitment. *J Clin Invest* 100:485, 1997.
16. Pober JS, Cotran RS: Overview: the role of endothelial cells in inflammation. *Transplantation* 50:537, 1990.
17. Travis JT: Biotech gets a grip on cell adhesion. *Science* 26:906, 1993.
18. Butcher EC: Leukocyte-endothelial cell recognition: three or more steps to diversity and sensitivity. *Cell* 67:1033, 1991.
19. Arnaout AM: Leukocyte adhesion molecule deficiency. *Immunol Rev* 114:145, 1990.
20. Etzioni A, et al: Brief report: recurrent severe infections caused by a novel leukocyte adhesion deficiency. *N Engl J Med* 327:1789, 1992.
21. Carlos TM, Harlan JM: Leukocyte-endothelial adhesion molecules. *Blood* 84:2068, 1994.
22. Cotran RS, Mayadas TN: Endothelial adhesion molecules in health and disease. *Pathol Bio* 46:164, 1998.
- 22a. Feng D, et al: Neutrophils emigrate from venules by a transendothelial pathway in response to FMLP. *J Exp Med* 187:903, 1998.
23. Muller WA: The role of PECAM-1 in leukocyte emigration. In Pearson JD (ed): *Vascular Adhesion Molecules and Inflammation*. Basel, Switzerland, Birkhauser Publishing (in press).
- 23a. Liao F, et al: Soluble domain I of platelet-endothelial cell adhesion molecule (PECAM) is sufficient to block transendothelial migration in vitro and in vivo. *J Exp Med* 185:1349, 1997.
24. Snyderman R, Uhuig RJ: Chemoattractant stimulus-response coupling. In Gallin JI, et al (eds): *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates*, 2nd ed. New York, Raven Press, 1992, pp 421-441.
25. Stossel TP: On the crawling of animal cells. *Science* 260:1045, 1993.
26. Foxman EF, et al: Multistep navigation and the combinatorial control of leukocyte chemotaxis. *J Cell Biol* 139:1349-1360, 1997.
27. Moxley G, Ruddy S: Immune complexes and complement. In Kelley WN, et al (eds): *Textbook of Rheumatology*, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1997, pp 228-240.
- 27a. Reid KB, et al: Complement component C1 and the collectins: parallels between routes of acquired and innate immunity. *Immunol Today* 19:56-59, 1998.
28. Klebanoff SJ: Oxygen metabolites from phagocytes. In Gallin JI, et al (eds): *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates*, 2nd ed. New York, Raven Press, 1992, pp 541-589.
29. DeLeo FR, Quinn MT: Assembly of the phagocyte NADPH oxidase: molecular interaction of the oxidase proteins. *J Leukoc Biol* 60:677-691, 1996.

30. Martiu E, Gantz T, Lehrer RI: Defensins and other endogenous peptide antibiotics of vertebrates. *J Leukoc Biol* 58:128-136, 1995.
31. Jaeschke H, Smith CW: Mechanisms of neutrophil-induced parenchymal injury. *J Leukoc Biol* 61:647-653, 1997.
32. Tapper H: The secretion of preformed granules by macrophages and neutrophils. *J Leukoc Biol* 59:613-622, 1996.
33. Coxon A, et al: A novel role for the  $\beta 2$  integrin, CD11b/CD18, in neutrophil apoptosis: a homeostatic mechanism in inflammation. *Immunity* 5:653, 1996.
34. Savill J: Apoptosis in resolution of inflammation. *J Leukoc Biol* 61:325, 1997.
35. Ramsay M: Protein trafficking violations. *Nat Genet* 14:242-245, 1996.
36. Morgan BP: Physiology and pathophysiology of complement: progress and trends. *Crit Rev Clin Lab Sci* 32:265-298, 1995.
37. Morgan BP: Complement regulatory molecules: application to therapy and transplantation. *Immunol Today* 16:257-259, 1995.
38. Margolius HS: Kallikreins and kinins: some unanswered questions about system characteristics and roles in human disease. *Hypertension* 26:221-229, 1995.
39. Carmeliet P, Collen D: Molecular genetics of the fibrinolytic and coagulation systems in haemostasis, thrombogenesis, restenosis and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 8:118-125, 1997.
40. Cirino G, et al: Factor Xa as an interface between coagulation and inflammation. *J Clin Invest* 99:2446-2451, 1997.
41. Serhan CN, et al: Lipid mediator networks in cell signaling: update and impact of cytokines. *FASEB J* 10:1147-1158, 1996.
42. Bozza PT, et al: Eosinophil lipid bodies: specific, inducible intracellular sites for enhanced eicosanoid formation. *J Exp Med* 186:909, 1997.
43. Dray A: Inflammatory mediators of pain. *Br J Anaesth* 75:125-131, 1995.
44. Maddox JF: Lipoxin B4 regulates human monocyte/neutrophil adherence and motility. *FASEB J* 12:487, 1998.
45. Brady HR, et al: Potential vascular roles for lipoxins in «stop programs» of host defense and inflammation. *Trends Cardiovasc Med* 5: 186-192, 1995.
46. Serhan CN: Lipoxins and novel aspirin-triggered lipoxins: a jungle of cell-cell interactions or a therapeutic opportunity? *Prostaglandins* 53:107-137, 1997.
47. Buckingham JC, Flower RJ: Lipocortin I: a second messenger of glucocorticoid action in the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Mol Med Today* 3:296-302, 1997.
48. Rossetti RG: Oral administration of unsaturated fatty acids: effects on human peripheral blood T lymphocyte proliferation. *J Leukoc Biol* 62:438-443, 1997.
49. Pinckard RN, et al: Structural and (patho)physiological diversity of PAF. *Clin Rev Allergy* 12:329-359, 1994.
50. FitzGerald GA: Cigarettes and the wages of sn-2: oxidized species of PAF in smoking hamsters. *J Clin Invest* 99:2300-2301, 1997.
51. Abbas AK, et al: Cellular and Molecular Immunology, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1997, pp 249-277
52. Dinarello CA: Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood* 87: 2095-2147, 1996.
53. Beutler B: TNF, immunity and inflammatory disease: lessons of the past decade. *J Invest Med* 43:227-235, 1995.
54. Bevilacqua MP: Endothelial-leukocyte adhesion molecules. *Ann Rev Immunol* 11:767-804, 1993.
55. Argiles JM, et al: Journey from cachexia to obesity by TNF. *FASEB J* 11: 743-751, 1997.
56. Adams DH, Lloyd AR: Chemokines: leukocyte recruitment and activation cytokines. *Lancet* 349:490-495, 1997.
57. Kunkel SL, et al: Chemokines and their role in human disease. *Agents Actions* 46(suppl):11, 1995.
58. Teixeira MM, et al: Chemokine-induced eosinophil recruitment. Evidence of a role for endogenous eotaxin. *J Clin Invest* 100: 1657, 1997.
59. Kelner GS, et al: Lymphotactin: a cytokine that represents a new class of chemokine. *Science* 266:1395-1399, 1994.
60. Bazan JF, et al: A new class of membrane bound chemokine with a CX3C motif. *Nature* 385:640, 1997.
61. Imai T, et al: Identification and molecular characterization of fractalkine receptor CX3CR1, which mediates both leukocyte migration and adhesion. *Cell* 91:521, 1997.
62. Premack BA, Schall TJ: Chemokine receptors: gateways to inflammation and infection. *Nat Med* 2:1174-1178, 1996.
63. Furchgott RF, Zawadzki JV: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 288:373, 1980.
64. Nathan C: Inducible nitric oxide synthase. *J Clin Invest* 100:2417, 1997.
65. Huang PL, et al: Hypertension in mice lacking the gene for endothelial nitric oxide synthase. *Nature* 377:239-242, 1995.
66. MacMicking JD, et al: Nitric oxide and macrophage function. *Annu Rev Immunol* 15:323, 1997.
67. Fang FC: Mechanisms of nitric oxide-related antimicrobial activity. *J Clin Invest* 99:2818-2825, 1997.
68. Ward PA, et al: Oxygen radicals, inflammation and tissue injury. *Free Radic Biol Med* 5:403, 1988.
69. Venge P, et al: Neutrophils and eosinophils. In Kelley WN, et al (eds): *Textbook of Rheumatology*, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1997, pp 146-160.
70. Remick DG, Villarete L: Regulation of cytokine gene expression by reactive oxygen and reactive nitrogen intermediates. *J Leukoc Biol* 59:471-475, 1996.
71. Colten HR, Krause JE: Pulmonary inflammation—a balancing act. *N Engl J Med* 336:1094-1096, 1997.
72. Bozic CR, et al: Neurogenic amplification of immune complex inflammation. *Science* 273:1722-1725, 1996.
73. Thomas R, Lipsky PE: Monocytes and macrophages. In Kelley WN, et al (eds): *Textbook of Rheumatology*, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1997, pp 128-146.
74. Lusinskas FW, Gimbrone MA Jr: Endothelial-dependent mechanisms in chronic inflammatory leukocyte recruitment. *Annu Rev Med* 47:413-421, 1996.
75. Majno G, Joris I: *Cells, Tissues, and Disease: Principles of General Pathology*. Cambridge, MA, Blackwell Science, 1996, pp 429-463.
76. Ponath PD, et al: Molecular cloning and characterization of a human eotaxin receptor expressed selectively on eosinophils. *J Exp Med* 183: 2437-2448, 1996.
77. Boyce JA: The pathobiology of eosinophilic inflammation. *Allergy Asthma Proc* 18:293-300, 1997.
78. Saper CB, Breder CD: The neurologic basis of fever. *N Engl J Med* 330:1880-1886, 1994.
79. Licinio J, Wong M: Interleukin 1 $\beta$  and fever. *Nat Med* 2:1314-1315, 1996.



# Reparación de los tejidos: Proliferación celular, fibrosis y curación de las heridas

## REGULACIÓN DEL CRECIMIENTO CELULAR NORMAL

### CICLO CELULAR Y POTENCIAL DE PROLIFERACIÓN

### FENÓMENOS MOLECULARES DEL CRECIMIENTO CELULAR

Receptores de la superficie celular

Receptores con actividad intrínseca cinasa

Receptores sin actividad catalítica intrínseca

Receptores ligados a las proteínas G

Sistemas de la transmisión de las señales

Vía de las proteínas cinasas activada por mitógenos

Vía de la fosoinositido-3 cinasa

Vía del inositol-lípidos

Vía del monofosfato de adenosina cíclico

Vía del JAK-STAT

Factores de transcripción

### CICLO CELULAR Y REGULACIÓN DE LA MULTIPLICACIÓN CELULAR

Ciclinas y cinasas dependientes de las ciclinas

Puntos de control

### INHIBICIÓN DEL CRECIMIENTO

### FACTORES DEL CRECIMIENTO

### MATRIZ EXTRACELULAR E INTERACCIONES CÉLULA-MATRIZ

COLÁGENO

ELASTINA, FIBRILINA Y FIBRAS ELÁSTICAS

### GLUCOPROTEÍNAS E INTEGRINAS DE ADHESIÓN

### PROTEÍNAS DE LA MATRIZ CELULAR

### PROTEOGLUCANOS E HIALURANANOS

### RESUMEN SOBRE EL CRECIMIENTO Y LA DIFERENCIACIÓN CELULAR

### LA REPARACIÓN POR TEJIDO CONJUNTIVO (FIBROSIS)

### ANGIOGÉNESIS

Factores de crecimiento y receptores

Las proteínas de la matriz extracelular como reguladoras de la angiogénesis

### FIBROSIS (FIBROPLASIA)

Proliferación de los fibroblastos

Depósito de la matriz extracelular

### REMODELACIÓN TISULAR

### CURACIÓN DE LAS HERIDAS

CURACIÓN POR PRIMERA INTENCIÓN (HERIDAS CON BORDES APROXIMADOS)

CURACIÓN POR SEGUNDA INTENCIÓN (HERIDAS CON BORDES SEPARADOS)

RESISTENCIA DE LAS HERIDAS

FACTORES LOCALES Y GENERALES QUE INFLUYEN EN LA CURACIÓN DE LAS HERIDAS

ASPECTOS ANORMALES DE LA REPARACIÓN DE LAS HERIDAS

### VISIÓN GENERAL A LA REACCIÓN INFLAMATORIA-REPARADORA

Para sobrevivir es esencial que el organismo sea capaz de sustituir las células lesionadas o muertas y de reparar los tejidos donde ha tenido su asiento la inflamación. Distintos agentes nocivos, al tiempo que producen estragos, ponen en marcha

diversos fenómenos que sirven no sólo para reducir los daños, sino también para que las células lesionadas supervivientes se multipliquen lo suficiente para reemplazar a las células muertas. Hemos visto, por ejemplo, que al iniciarse la apoptosis,



las células que contienen DNA dañado (que puede ser potencialmente nocivo para el organismo) son destruidas. Además, los estímulos nocivos activan a los genes que intervienen en la multiplicación celular.

La reparación de los tejidos comprende dos procesos distintos: 1) la *regeneración*, o sustitución de las células lesionadas por otras de la misma clase, a veces sin que queden huellas residuales de la lesión anterior, y 2) la *sustitución por tejido conjuntivo*, llamada *fibroplasia* o *fibrosis*, que deja una cicatriz permanente. En la mayoría de los casos, estos dos procesos contribuyen a la reparación. Además, tanto la regeneración como la fibroplasia dependen básicamente de los mismos mecanismos que intervienen en la migración, proliferación, y diferenciación celular, así como de las interacciones célula-matriz. Estas últimas son especialmente importantes. Para que la regeneración del tejido epitelial de la piel y las vísceras sea ordenada es necesario que exista membrana basal (BM, del inglés *basement membrane*). Esta matriz extracelular (ECM, del inglés *extracellular matrix*) especializada funciona como una trama o andamiaje extracelular que ayuda a lograr una reconstrucción exacta de las estructuras preexistentes. Gracias a la integridad de la BM se obtiene la especificidad y la polaridad celular, además de influir en la migración y el crecimiento celular.

En los tejidos del adulto, la masa de una población celular está determinada por la velocidad con que se producen la proliferación, la diferenciación y la muerte celular por apoptosis<sup>1</sup>. En la Figura 4-1 se representan gráficamente estas relaciones y se aprecia que todo aumento del número de células puede deberse a incremento de la proliferación o a disminución de la

muerte celular. La influencia de la *diferenciación* depende de las circunstancias en que se produce la misma. Por ejemplo, la progenie de las células precursoras de la médula ósea puede dividirse varias veces, pero finalmente acaba por diferenciarse y no puede seguir multiplicándose. En ciertos tejidos del adulto se produce una multiplicación de las células diferenciadas; por ejemplo, después de una hepatectomía parcial, los hepatocitos siguen dividiéndose hasta que desaparecen las señales que estimulan esa división (Capítulo 2). La apoptosis se produce por la acción de diversos estímulos fisiológicos y patológicos y está regulada por una serie de genes (Capítulo 1).

En este capítulo, se revisarán primero los principales mecanismos que intervienen en la regulación del crecimiento celular, entre ellos las importantes interacciones que ocurren entre las células y la ECM. Luego se expondrá detalladamente el proceso de la fibroplasia (la sustitución de las células lesionadas por tejido conjuntivo). Finalmente, se describirá la curación de las heridas, considerándola como un ejemplo clínico importante de regeneración y fibroplasia.

## REGULACIÓN DEL CRECIMIENTO CELULAR NORMAL

La proliferación celular puede ser estimulada por fenómenos tales como las lesiones y la muerte celular, así como por la deformación mecánica de los tejidos. Esto es esencial para la *regeneración*. La multiplicación celular está regulada en gran parte por factores de naturaleza química que se encuentran en el microambiente, y que son capaces de estimular o de inhibir la proliferación celular. Un exceso de agentes estimuladores o un déficit de inhibidores produce finalmente un crecimiento y, en el caso del cáncer, un crecimiento incontrolado. El crecimiento se puede conseguir abreviando el ciclo celular, pero los factores más importantes son los que reclutan las células quiescentes o en reposo y las incorporan al ciclo celular<sup>2</sup>.

### Ciclo celular y potencial de proliferación

Las células del organismo se dividen en tres grupos de acuerdo con su capacidad proliferativa y su relación con el ciclo celular. El ciclo del crecimiento celular comprende las siguientes fases:  $G_1$  (de presíntesis),  $S$  (de síntesis del DNA),  $G_2$  (premitótica) y  $M$  (mitótica) (Fig. 4-2). Las células quiescentes se encuentran en un estado fisiológico llamado  $G_0$ . Salvo los tejidos formados principalmente por células no divisibles, la mayoría de los tejidos maduros contienen una mezcla de células que están multiplicándose constantemente, de células quiescentes que de vez en cuando se incorporan al ciclo celular, y de células que no se dividen.

■ *Las células en división constante* (llamadas también *células lábiles*) recorren el ciclo celular desde una mitosis a la siguiente y siguen proliferando durante toda la vida, reemplazando a las células que se van destruyendo continuamente. Se encuentran células lábiles en tejidos tales como: los epitelios superficiales, como los epitelios estratificados de la piel, cavidad bucal, vagina y cuello uterino; los que revisten la mucosa de todos los conductos excretores de las



Figura 4-1

Mecanismos que regulan las poblaciones celulares. El número de células puede variar si aumenta o disminuye la tasa de mortalidad celular (apoptosis) o si cambian las tasas de proliferación o diferenciación celular. (Modificado de McCarthy NJ, et al: Apoptosis in the development of the immune system: growth factors, clonal selection and bcl-2. *Cancer Metastasis Rev* 11:157, 1992.)

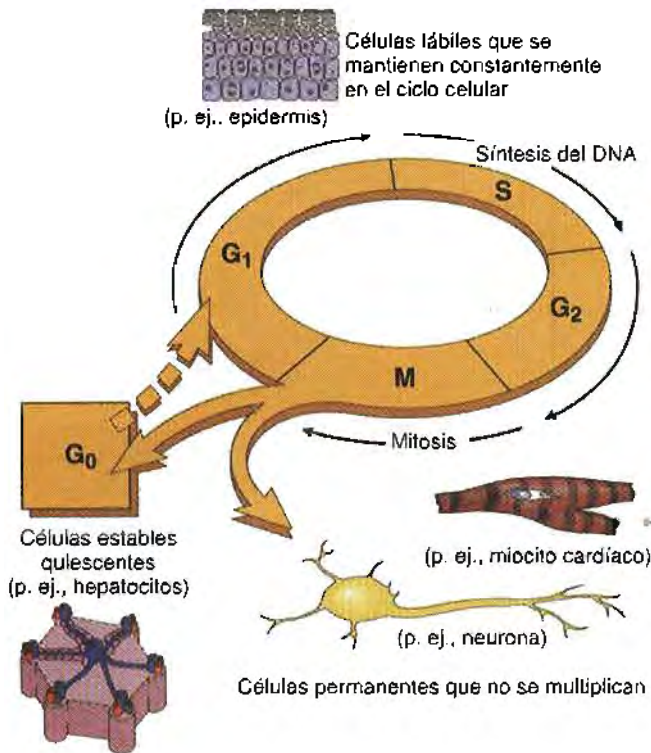


Figura 4-2

Población celular y fases del ciclo celular. Las células lábiles que se dividen constantemente siguen el ciclo celular desde una mitosis a la siguiente. Las células permanentes que no se multiplican han abandonado el ciclo celular y están destinadas a morir sin nuevas divisiones. Las células quiescentes estables en fase G<sub>0</sub> no pasan al ciclo celular ni se destruyen, pero son capaces de reincorporarse al ciclo celular si un estímulo adecuado actúa sobre ellas.

glándulas (p. ej., glándulas salivales, páncreas, vías biliares); el epitelio cilíndrico del tracto gastrointestinal y del útero; el epitelio de transición del tracto urinario y las células de la médula ósea y los tejidos hematopoyéticos. En la mayoría de estos tejidos, la regeneración se produce a partir de una población de *células madre* o *precursoras*, que gozan de una capacidad de proliferación ilimitada y cuya progenie es capaz de seguir varias líneas de diferenciación.

■ **Las células quiescentes (o estables)** muestran normalmente una actividad mitótica escasa; sin embargo, estas células pueden dividirse rápidamente ante ciertos estímulos y, por tanto, son capaces de reconstruir el tejido del que proceden. Se considera que se encuentran en la fase G<sub>0</sub>, pero pueden ser estimuladas y pasar a la fase G<sub>1</sub>. A este grupo pertenecen las células parenquimatosas de prácticamente todos los órganos glandulares del cuerpo, como el hígado, los riñones y el páncreas; las células mesenquimatosas, como los fibroblastos y las fibras musculares lisas; y las células endoteliales de los vasos. El mejor ejemplo de la capacidad regenerativa de las células estables es el que ofrece el hígado, al regenerarse después de una hepatectomía o de haber sufrido una lesión tóxica, viral o por agentes químicos.

Aunque las células lábiles y estables son capaces de regenerarse, esto no significa necesariamente el restablecimiento completo de la estructura normal. *Para conseguir una regeneración organizada, es indispensable que el estroma que sirve de sostén a las células parenquimatosas (especialmente las BM) forme un andamiaje que permita la multiplicación ordenada de las células parenquimatosas.* Cuando se destruye la BM, las células pueden proliferar de forma aleatoria y caprichosa, produciéndose masas desorganizadas de células que han perdido su semejanza con la arquitectura inicial. Usando al hígado como ejemplo, el virus de la hepatitis destruye las células parenquimatosas sin lesionar las células del tejido conjuntivo o estroma del lobulillo hepático, que resisten mejor. Gracias a eso, después de una hepatitis viral, la regeneración de los hepatocitos puede hacerse de tal manera que el lobulillo hepático se reconstruye por completo. En cambio, un absceso hepático que destruye los hepatocitos y la trama de tejido conjuntivo va seguido de la formación de una cicatriz.

El *tejido conjuntivo y las células mesenquimatosas* (fibroblastos, células endoteliales, fibras musculares lisas, condrocitos y osteocitos) son elementos quiescentes en el mamífero adulto. Sin embargo, todos ellos proliferan al producirse una lesión y los fibroblastos concretamente proliferan mucho, constituyendo la respuesta del tejido conjuntivo a la inflamación (véase más adelante la sección sobre curación de las heridas).

■ **Las células no divisibles (permanentes)** abandonaron el ciclo celular y no pueden entrar en mitosis en la vida posnatal. A este grupo pertenecen la mayoría de las células nerviosas, así como las células miocárdicas y de la musculatura esquelética. Las *neuronas* del sistema nervioso central que son destruidas se pierden definitivamente, y son sustituidas por una proliferación de los elementos de sostén del sistema nervioso central, las células de la glía. La situación es algo más complicada cuando se trata de las neuronas de los nervios periféricos, como se describe en el Capítulo 29. Las *fibras de la musculatura esquelética* poseen cierto poder de regeneración, que en su mayor parte parece deberse a una transformación de las células satélite que están unidas a las vainas del endomisio. En los mamíferos, la regeneración muscular puede ser muy buena si los extremos seccionados de las fibras musculares están íntimamente adosados, pero esto es algo que rara vez ocurre en la realidad. En cuanto al *músculo cardíaco*, conviene señalar que aunque el miocardio posee capacidad regenerativa, ésta es limitada, y las lesiones más extensas del corazón van seguidas de la aparición de cicatrices de tejido conjuntivo. En los seres humanos, el infarto de miocardio va seguido ordinariamente de la formación de una cicatriz.

■ **Las células no divisibles (permanentes)** abandonaron el ciclo celular y no pueden entrar en mitosis en la vida posnatal. A este grupo pertenecen la mayoría de las células nerviosas, así como las células miocárdicas y de la musculatura esquelética. Las *neuronas* del sistema nervioso central que son destruidas se pierden definitivamente, y son sustituidas por una proliferación de los elementos de sostén del sistema nervioso central, las células de la glía. La situación es algo más complicada cuando se trata de las neuronas de los nervios periféricos, como se describe en el Capítulo 29. Las *fibras de la musculatura esquelética* poseen cierto poder de regeneración, que en su mayor parte parece deberse a una transformación de las células satélite que están unidas a las vainas del endomisio. En los mamíferos, la regeneración muscular puede ser muy buena si los extremos seccionados de las fibras musculares están íntimamente adosados, pero esto es algo que rara vez ocurre en la realidad. En cuanto al *músculo cardíaco*, conviene señalar que aunque el miocardio posee capacidad regenerativa, ésta es limitada, y las lesiones más extensas del corazón van seguidas de la aparición de cicatrices de tejido conjuntivo. En los seres humanos, el infarto de miocardio va seguido ordinariamente de la formación de una cicatriz.

## Fenómenos moleculares del crecimiento celular

Los acontecimientos moleculares que se observan durante el crecimiento celular son complejos y consisten en un despliegue creciente de moléculas y vías intercelulares, pero son importantes porque ya se sabe que las anomalías de esas vías pueden ser la base del crecimiento incontrolado del cáncer, así como de las respuestas celulares anormales que se producen en diversas enfermedades. En esta sección, se describen varias clases de sistemas de señalización y de receptores de la superficie celular, luego se estudian con detalle algunas vías de transmisión intracelular, en las que la unión de las moléculas

de señalización a los receptores de la superficie celular va seguida de la activación de determinados factores de transcripción y de cambios en la expresión de los genes. El aumento explosivo que han experimentado los conocimientos sobre estos fenómenos moleculares se debe, en gran parte, al descubrimiento de que los factores de crecimiento inducen la proliferación celular modificando la expresión de ciertos genes que actúan sobre las vías reguladoras del crecimiento normal, los llamados *protooncogenes*. La expresión de estos genes está rigurosamente controlada durante el crecimiento y la regeneración normales. Las alteraciones estructurales de esos protooncogenes puede hacer que se conviertan en *oncogenes*, los cuales favorecen el crecimiento celular incontrolado característico del cáncer; es decir, que la proliferación celular normal y anormal siguen vías semejantes<sup>4</sup>. Los oncogenes se estudian en el Capítulo 8: Neoplasias.

En general, hay tres esquemas de señalización intercelular: autocrina, paracrina o endocrina, según la distancia a la que actúan las señales<sup>4</sup>. Además, algunas de las proteínas unidas a la membrana que aparecen sobre una célula pueden reaccionar directamente con los receptores de otra célula vecina (Fig. 4-3).

■ **Señalización autocrina.** Las células responden a las moléculas de señalización que ellas mismas secretan. Hay varios factores de crecimiento (o citocinas) de tipo polipeptídico (Capítulo 3) que pueden actuar de esta manera. Cuando la misma célula produce un factor de crecimiento y el correspondiente receptor, puede formarse una *asa* o *círculo autocrino*. La regulación autocrina de crecimiento tiene un papel en la hiperplasia epitelial compensadora (p. ej., en la regeneración hepática) y, especialmente, en los tumores. Las células tumorales producen con frecuencia un exceso de factores del crecimiento que pueden estimular su propio crecimiento y proliferación.

■ **Señalización paracrina.** Una célula produce sustancias que actúan solamente sobre una célula diana situada en su inmediata proximidad. La estimulación paracrina es frecuente durante la curación de las heridas y su reparación por tejido conjuntivo, donde un factor elaborado por cierta clase de células (un macrófago) influye sobre el crecimiento de las células adyacentes que, generalmente, pertenecen a otra clase distinta (p. ej., un fibroblasto).

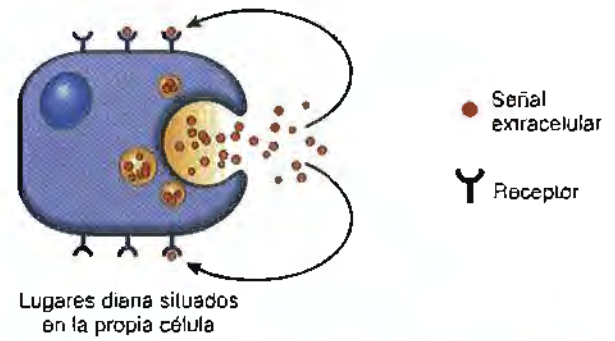
■ **Señalización endocrina.** Las hormonas son sintetizadas por las células de los órganos endocrinos y actúan sobre células diana que están muy alejadas del sitio donde fueron elaboradas, siendo habitualmente vehiculadas por la sangre.

## RECEPTORES DE LA SUPERFICIE CELULAR

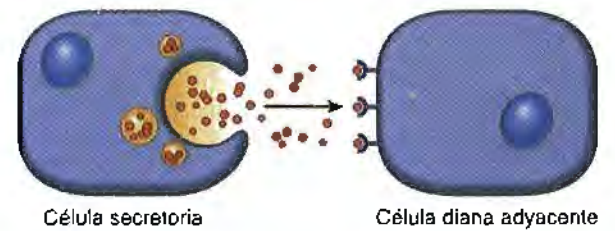
El crecimiento celular comienza por la unión de un producto de señalización, que casi siempre es un factor de crecimiento, a un receptor específico. Las proteínas del receptor pueden estar situadas en la superficie de la célula diana o encontrarse en su citoplasma o en el núcleo. La proteína del receptor posee especificidad para unirse a determinados ligandos, y el complejo receptor-ligando resultante de esa unión pone en marcha una determinada respuesta celular.

En la superficie celular hay tres clases de receptores que son importantes para el crecimiento celular (Fig. 4-4). Al unirse al ligando, dichos receptores emiten señales que se dirigen hacia el núcleo por distintas vías. Algunas de esas vías de

### SEÑALIZACIÓN AUTOCRINA



### SEÑALIZACIÓN PARACRINA



### SEÑALIZACIÓN ENDOCRINA

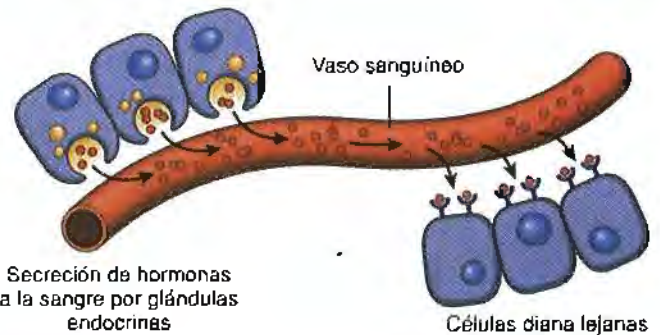


Figura 4-3

Modelos generales de señalización intercelular (véase el texto). (Modificado de Lodish H, et al. (eds): *Molecular Cell Biology*, 3ra ed. New York, WH Freeman, 1995, p 855. © 1995 by Scientific American Books. Utilizado con autorización de WH Freeman and Company.)

transmisión son más o menos exclusivas de una determinada familia de receptores, mientras que otras son vías compartidas. Describiremos primero los receptores y después sus conexiones con las moléculas de señalización.

### Receptores con actividad intrínseca cinasa

Los receptores con actividad intrínseca cinasa ocupan una región extracelular destinada a unirse al ligando; una sola región a cada lado de la membrana; y una región citosólica que puede tener actividad tirosina cinasa o, con menos frecuencia, serina/treonina. Por ejemplo, el factor de crecimiento epidérmico (EGF, del inglés *epidermal growth factor*), el factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF, del inglés *fibroblast growth factor*) y el factor del crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF, del inglés *platelet-derived growth factor*) se unen a los receptores que poseen actividad intrínseca

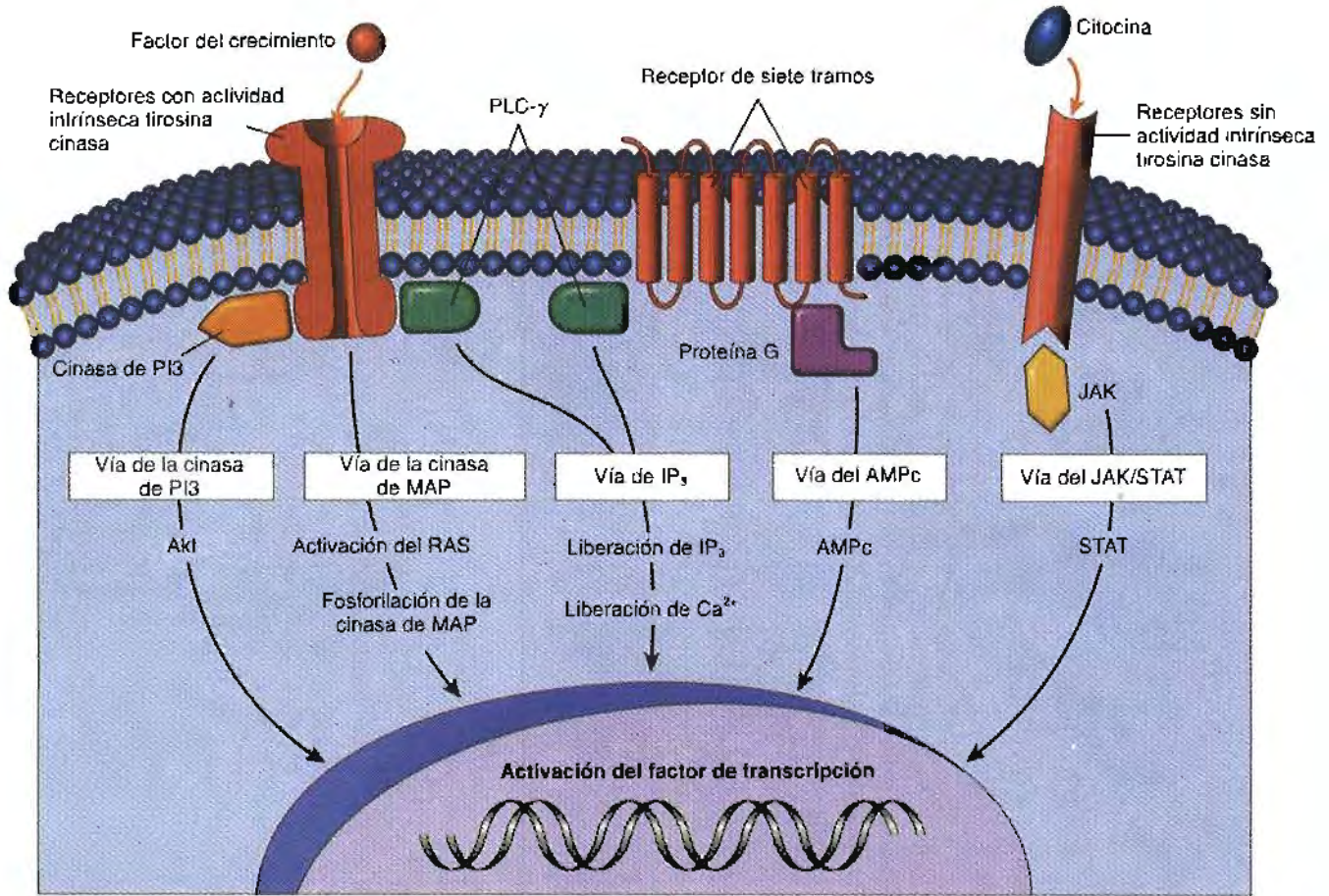


Figura 4-4

Imagen simplificada de los principales tipos de receptores de la superficie celular y de las principales vías de transmisión de las señales (véase el texto). Los fenómenos de señalización procedentes de la tirosina cinasa y de los siete receptores transmembrana se describen con más detalle en las Figuras 4-5 y 4-6.

*tirosina cinasa*. Muchos de esos factores del crecimiento son proteínas dimericas, con dos regiones para la unión del ligando, y forman receptores dimericos estables al unirse simultáneamente a dos receptores (Fig. 4-5). La *dimerización* de los receptores va seguida de la *autofosforilación* del receptor, un proceso donde una molécula del receptor fosforiliza a la otra molécula del dímero<sup>5</sup>. La autofosforilación del receptor da lugar a la aparición de sitios capaces de unirse a una serie de proteínas citosólicas con regiones *src* de homología 2 (SH2), que van reuniéndose con los residuos de tirosina fosforilada en el lugar ocupado por el receptor activado. Esas proteínas citosólicas son: 1) varias proteínas adaptadoras, que conectan al receptor con la vía de señalización *ras*; 2) los componentes de la vía de la fosfoinosítido-3-cinasa (cinasa de PI-3); 3) la fosfolipasa C- $\gamma$  de la vía de la proteína cinasa C; y 4) los miembros de la familia *src* de las tirosina cinasas (Fig. 4-5). En total, estos cuatro sistemas generan a su vez una cascada de respuestas que, en último término, obligan a la célula a incorporarse a la fase S del ciclo celular. Algunas de estas vías emiten también señales peculiares que estimulan la producción de respuestas celulares ajenas al crecimiento.

### Receptores sin actividad catalítica intrínseca

Los receptores sin actividad catalítica intrínseca tienen una porción extracelular dispuesta a unirse al ligando; ocupan una sola región que atraviesa la membrana; y una porción citosólica que se asocia directamente y activa a una o más tirosina cinasas de las proteínas del *citósol*, las cuales, a su vez, fosforilizan al receptor (Fig. 4-4). Como los receptores de muchas *citocinas* (Capítulo 3) pertenecen a esta clase, a veces se designa a este grupo de receptores con el nombre de *superfamilia de receptores de las citocinas*<sup>6</sup>.

### Receptores ligados a las proteínas G

Todos los receptores ligados a las proteínas G tienen siete unidades que atraviesan la membrana y que suelen llamarse *receptores de siete tramos*. No están directamente vinculados con la regulación del crecimiento celular, pero desempeñan varias funciones importantes. Por ejemplo, los receptores de las *quimiocinas* inflamatorias (Capítulo 3) y de ciertas hormonas, como la epinefrina y el glucagón, pertenecen a esta clase. Al unirse al ligando, se activa una señal que se transmite al complejo de las proteínas G que, a su vez, activa a un sis-

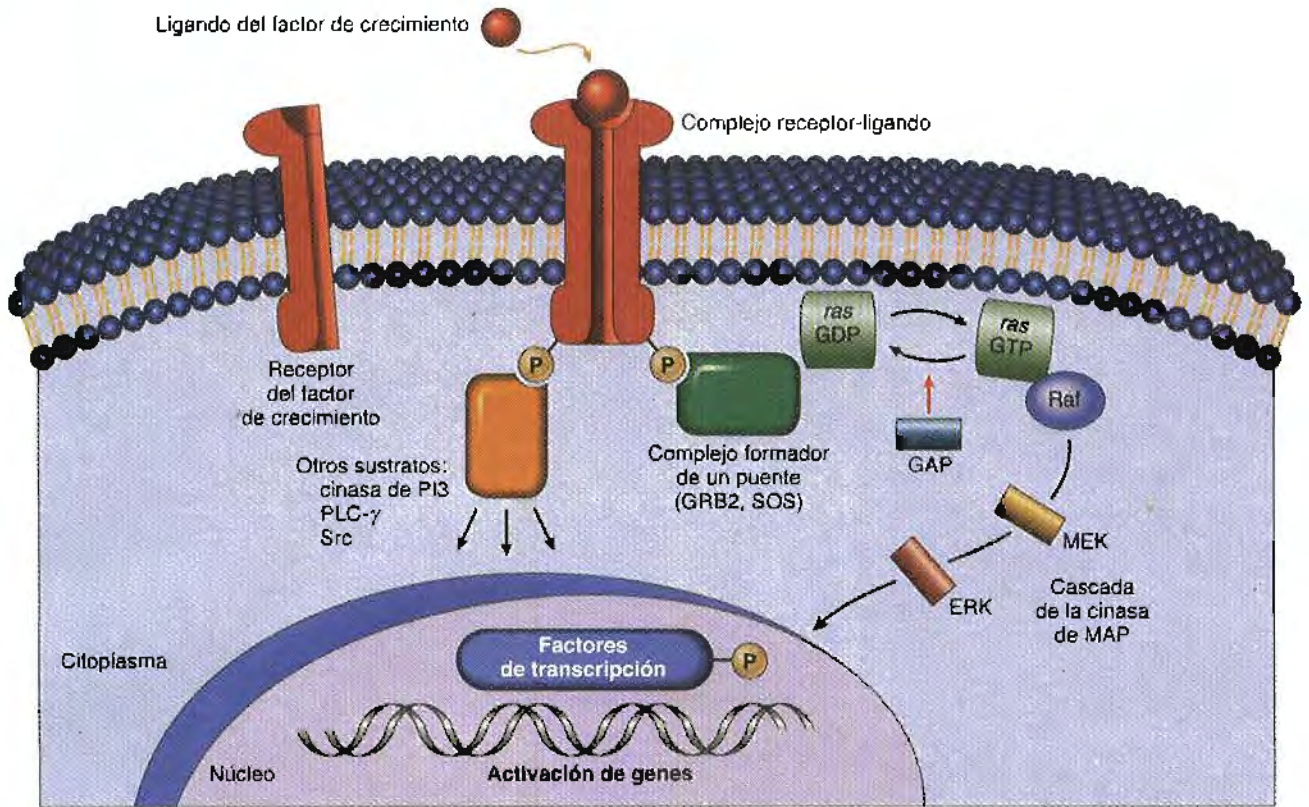


Figura 4-5

Señalización desde los receptores de cinasa de tirosina. La unión con un factor de crecimiento hace que el receptor se dimerice y autofosforile los residuos de tirosina. Al formarse un puente o unirse a las proteínas de un adaptador (p. ej., GRB2 y SOS), el receptor queda conectado con el Ras inactivo. El movimiento cíclico del Ras entre sus formas activa e inactiva está regulado por el GAP. El Ras activado reacciona y activa al Raf. Seguidamente, esta cinasa fosforiliza a un componente de la vía de señalización de la cinasa de MAP, la MEK, y ésta a su vez fosforiliza a la ERK (cinasa del MAP). La cinasa de MAP activada fosforiliza a otras proteínas citoplásmicas y a los factores de transcripción nucleares, los cuales generan las respuestas celulares. El receptor fosforilizado de la tirosina cinasa también puede quedar unido a otros componentes, como la cinasa de PI-3, que activa a ciertos sistemas de señalización.

tema efector que produce segundos mensajeros intracelulares (Fig. 4-6)<sup>7</sup>.

## SISTEMAS DE TRANSMISIÓN DE LAS SEÑALES

La transmisión de las señales es un proceso que sirve para identificar a las señales extracelulares y transformarlas en intracelulares, que, a su vez, producen respuestas celulares específicas. Los sistemas de transmisión de señales se disponen normalmente en forma de redes de proteínas cinasas sucesivas; entre las que intervienen en la regulación del crecimiento celular, las más importantes son: la proteína cinasa activada por mitógenos (cinasa de MAP, del inglés *mitogen-activated protein*), la cinasa de PI-3, el inositol-lípido (IP<sub>3</sub>), el monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), el sistema de señalización JAK/STAT (Fig. 4-4) y el sistema de cinasas del estrés.

### Vía de las proteínas cinasas activada por mitógenos

El sistema de cinasas MAP es especialmente importante en la señalización de los factores de crecimiento. Como hemos

visto, la unión del ligando a la tirosina cinasa del receptor da lugar a la autofosforilación del receptor y a la unión con las proteínas del adaptador, como la GRB2 y la SOS (Fig. 4-5). Finalmente, se produce la activación de la proteína Ras. Ras pertenece a la superfamilia de proteínas de la guanosina trifosfatasa (GTPasa), que pasa de la forma activa a la inactiva y viceversa<sup>8</sup>. El Ras inactivo se encuentra en forma unida al difosfato de guanosina (GDP), que se convierte en GTP, su forma activa, y esto pone en marcha una cascada de reacciones en las cinasas distales que acaba provocando cambios en la expresión de los genes. La activación del Ras es contrarrestada por otra proteína activadora de la GTPasa llamada GAP (del inglés *GTPase activating protein*), que desvía al Ras hacia la forma inactiva de GDP. Las formas mutantes del Ras, que se fijan pero no hidrolizan al GTP, están constantemente en estado «activo» (de *encendido*) y se asocian a la elevada proliferación celular que se observa en muchas clases de cánceres humanos (Capítulo 8). El Ras activado se une a otra proteína, la Raf, que se une y fosforila a la MEK, un miembro de la familia de las cinasas llamadas en conjunto *cinasas del MAP*<sup>9</sup>. La última cinasa del MAP (ERK) penetra en el núcleo y allí fosforila ciertos factores de transcripción, como *c-jun* y *c-fos*, que, a su vez, activan la expresión de los genes. El resul-

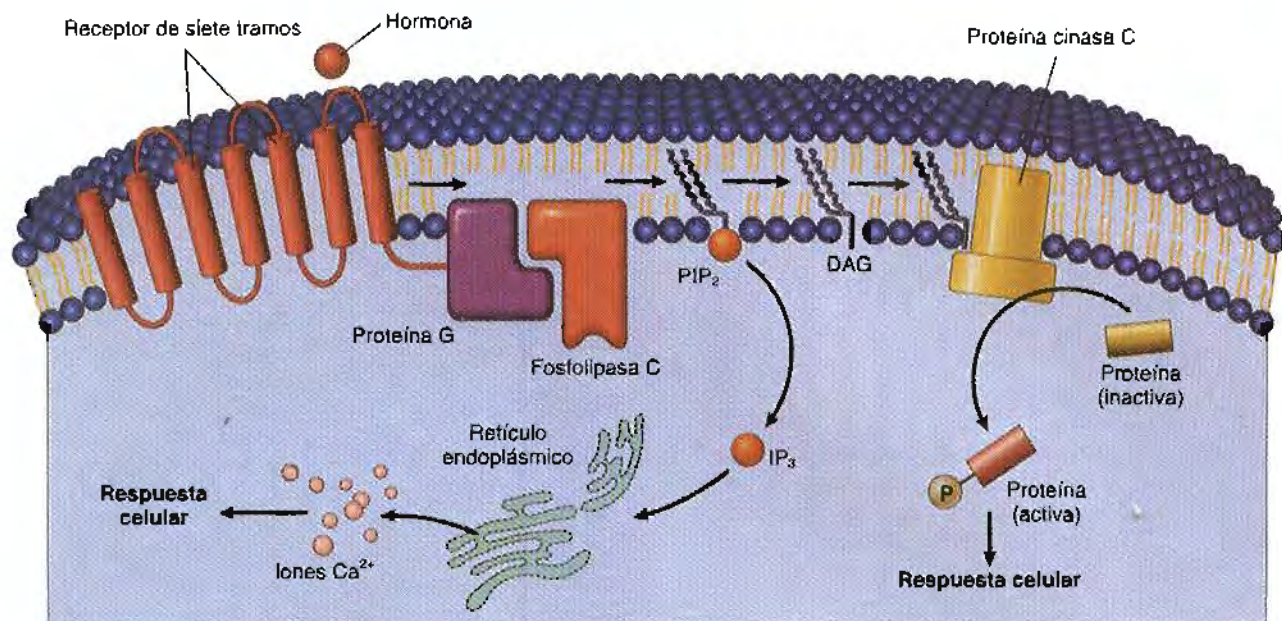


Figura 4-6

Vía de señalización inositol-lípido (IP<sub>3</sub>). La unión de un ligando a un receptor transmembrana de siete tramos activa a la proteína G, que a su vez activa a la fosfolipasa C. Seguidamente, esta enzima desdobla el fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP<sub>2</sub>) formando trifosfato de 1,4,5-inositol (IP<sub>3</sub>) y 1,2-diacilglicerol (DAG). El DAG activa a la proteína cinasa C, y ésta fosforila a una serie de proteínas que modifican las funciones celulares. El IP<sub>3</sub> se extiende por el citoplasma y reacciona con los canales de la membrana en el retículo endoplásmico, produciendo la liberación de iones calcio y las respuestas celulares.

tado final de esta vía es la activación de una cascada de fosforilación de las proteínas, que aumenta la potencia de la señal y estimula a las células quiescentes a incorporarse al ciclo del crecimiento.

#### Vía de la fosfoinosítido-3 cinasa

Aunque muchos factores del crecimiento actúan uniéndose a las tirosina cinasas del receptor, no todos transmiten las mismas señales. Por ejemplo, los factores del crecimiento pueden distinguirse por su distinta capacidad de generar señales para la proliferación y la supervivencia celular. La desconexión de estos dos fenómenos puede explicarse por las distintas capacidades que tienen estos factores del crecimiento para reclutar y activar eficazmente a la vía de la cinasa de PI-3 (Fig. 4-4)<sup>10</sup>. Esta cinasa produce mediadores lipídicos asociados a la membrana (como el fosfatidilinositol-3,4-bisfosfato), que actúa como un segundo mensajero reclutando y activando a una serie de cinasas intracelulares, por ejemplo la Akt. La activación de estas cinasas provoca en última instancia unas respuestas celulares que guardan relación con la supervivencia celular, como ocurre con la fosforilación de la cinasa 3 de la glucógeno sintasa y el aumento de la síntesis de glucógeno<sup>11</sup>.

#### Vía del inositol-lípidos

El sistema de señalización IP<sub>3</sub> puede acoplarse a los receptores de la tirosina cinasa o a los receptores de siete unidades ligados a la proteína G, y produce la activación de una proteína G (G<sub>o</sub> o G<sub>q</sub>) que, seguidamente, activa a la fosfolipasa C y (Fig. 4-6). Ésta, a su vez, desdobla al fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (PIP<sub>2</sub>) en 1,4,5-trifosfato de inositol (IP<sub>3</sub>) y en 1,3-

diacilglicerol (DAG)<sup>12</sup>. Después, el IP<sub>3</sub> se extiende por el citoplasma y se asocia a los canales del calcio sensibles al IP<sub>3</sub> que existen en la membrana del retículo endoplásmico, liberando al calcio depositado. El DAG y el calcio activan también a la proteína cinasa C, la cual fosforila entonces a diversos componentes celulares que son importantes para el crecimiento y el metabolismo celular.

#### Vía del monofosfato de adenosina cíclico

La unión de las hormonas, como la epinefrina y el glucagón, o de las quimiocinas a los receptores de siete tramos está acoplada, gracias a las proteínas G, a la activación de la adenilato ciclasa y a la obtención del AMPc como segundo mensajero (Fig. 4-4). Al aumentar las concentraciones de AMPc se activa la proteína cinasa A que, a través de una serie de pasos intermedios, estimula la expresión de los genes diana<sup>13</sup>.

#### Vía del JAK/STAT

Como se expuso anteriormente, los miembros de la superfamilia de receptores de las citocinas carecen de actividad cinasa intrínseca. Después de unirse el ligando, el receptor se asocia y activa a una o más de las cinasas de proteínas situadas en el citosol (Fig. 4-4), llamadas cinasas de Janus (JAK)<sup>14</sup>. Las JAK fosforilizan a los receptores y también a las proteínas más distales llamadas STAT (transmisoras de señales y activadoras de la transcripción). En general, el sistema JAK/STAT, lo mismo que las cinasas activadas por el estrés<sup>15</sup>, actúan mediante las respuestas funcionales, pero no las respuestas proliferativas.

## FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN

Los sistemas de transmisión de señales que acaban de describirse trasladan la información al núcleo, donde la regulación de la expresión de los genes experimenta ciertos cambios. Esa regulación se efectúa con frecuencia a nivel de la transcripción de los genes, que está controlada por factores reguladores conocidos como *factores de transcripción*, y cuyo papel es esencial para controlar el crecimiento celular. Los factores de transcripción presentan una estructura modular formada por ciertos tipos de «dominios» o regiones, entre los que se encuentran las porciones destinadas a unirse al DNA y las encargadas de regular la transcripción (región reguladora). La región de unión al DNA permite que el factor se fije específicamente a unos motivos o secuencias breves del DNA gracias a distintos mecanismos moleculares (p. ej., el homeodominio, el dedo de cinc)<sup>16</sup>. La región reguladora permite que la proteína aumente la transcripción (dominio de activación) o la disminuya (dominio de represión). Los factores de transcripción son fosforilizados por unas cinasas específicas proximales, y esa fosforilización puede modificar la localización subcelular del factor de transcripción o su afinidad por el DNA, lo que, a su vez, altera la expresión de los genes<sup>17</sup>. Entre los factores de transcripción que regulan la proliferación celular se encuentran varios protooncogenes, cuyas mutaciones pueden estar asociadas a tumores (*c-myc*), y varias clases de genes de supresión tumoral (o antioncogenes), como el p53 y el gen del retinoblastoma (Capítulo 8). Los factores de transcripción también intervienen en la regulación del propio ciclo celular.

## Ciclo celular y regulación de la multiplicación celular

Hasta aquí se han examinado las vías moleculares que son estimuladas por los factores de crecimiento. Pero ¿cuáles son los mecanismos que controlan el paso de las células por cada fase del ciclo celular y organizan los fenómenos que dan lugar a la multiplicación celular? Hasta ahora se conocen dos clases de controles moleculares que regulan dichos fenómenos: 1) una cascada de vías de *fosforilación de las proteínas*, en donde interviene un grupo de proteínas llamadas *ciclinas*, y 2) una serie de *puntos de control*, que vigilan la ejecución completa de los fenómenos moleculares y, si es necesario, retrasan el paso a la fase siguiente del ciclo.

## CICLINAS Y CINASAS DEPENDIENTES DE LAS CICLINAS

Cuando las células se incorporan y avanzan a lo largo del ciclo celular son controladas por variaciones en los niveles y grado de actividad de las *ciclinas*. Algunas ciclinas (las llamadas A, B y E) alcanzan su máxima concentración en ciertas fases del ciclo celular y luego se degradan rápidamente cuando las células pasan a la fase siguiente del ciclo<sup>18</sup>. Las ciclinas realizan sus funciones formando complejos con un grupo de proteínas expresadas estructuralmente, que se llaman *quinasas dependientes de las ciclinas (CDK)*<sup>19</sup>. Cada paso importante del ciclo celular se asocia a distintas combinaciones de ciclinas y CDK. En la Figura 4-7A, se estudia con detalle la fun-

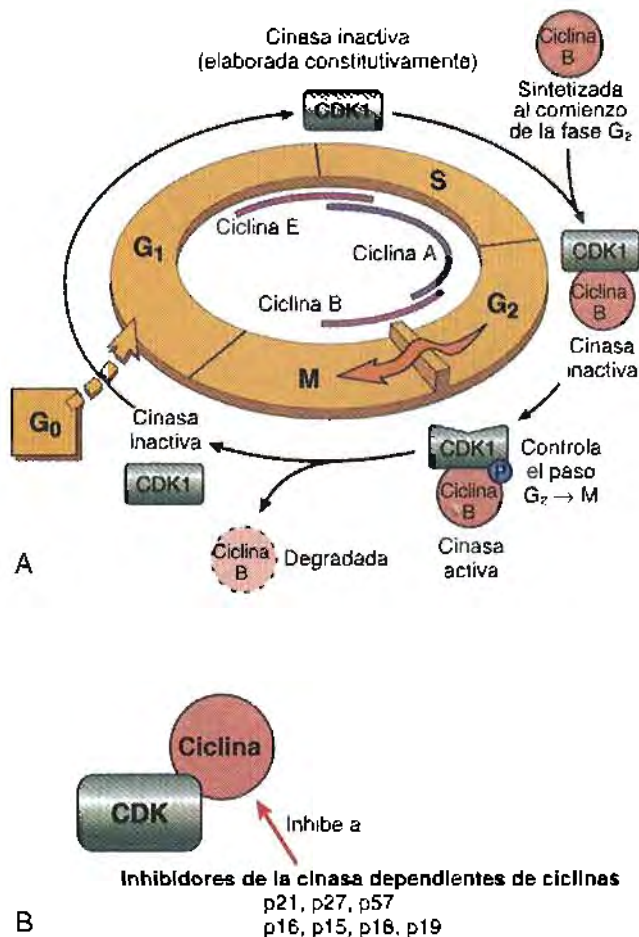


Figura 4-7

Dibujos esquemáticos del papel de las ciclinas, de las cinasas dependientes de las ciclinas y de los inhibidores que regulan el ciclo celular.

A. En el ejemplo representado se muestra la regulación de la actividad de la cinasa CDK1 por la ciclina B. Al unirse la ciclina B recién sintetizada a la cinasa de CDK1, que permanece inactiva al comenzar la fase G<sub>2</sub>, se forma un complejo que puede activarse por fosforilación. Seguidamente, este complejo cinasa activa fosforiliza varias proteínas importantes que regulan el paso de la fase G<sub>2</sub> a la fase M. Después de la mitosis, la ciclina B se separa del complejo y es degradada, dejando libre a la cinasa de CDK1 activa, que puede reintegrarse a la fase G<sub>2</sub> del ciclo siguiente. (Modificado del Dr. Anindya Dutta, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

B. Regulación de las cinasas dependientes de la ciclina citando a algunos de los inhibidores. (Modificado de Elledge SJ. Cell cycle checkpoints: preventing an identity crisis. Science 274:1664, 1996.)

ción de la ciclina B/CDK), que controla el paso de la fase G<sub>2</sub> a la fase M<sup>20</sup>. Cuando la célula se incorpora a la fase G<sub>2</sub>, se sintetiza ciclina B y se une a la estructura CDK1, formándose el complejo ciclina B/CDK1, cuya actividad es indispensable para que las células pasen a la fase M. Este complejo se activa por fosforilación y, luego, la cinasa activa fosforiliza a varias proteínas involucradas en la mitosis, en la replicación del DNA, la despolimerización de la lámina nuclear y la formación del huso mitótico. Después de la mitosis, las ciclinas implicadas (en este caso, la ciclina B) se degradan por la vía de la *ubiquitina-proteasoma*<sup>21</sup>. En esta vía, las proteínas se conjugan primero con el pequeño cofactor proteínico *ubiquitina*, y la proteína así modificada es reconocida y degradada especí-

ficamente dentro del *proteasoma*, un gran complejo proteolítico formado por muchas subunidades (Capítulo 2).

Además de su síntesis y degradación, los complejos activos de CDK son regulados por medio de su unión a ciertos *inhibidores de las CDK*, como el p21 y p27, y por otras cinasas y fosfatasa (Fig. 4-7B)<sup>22</sup>. Los inhibidores controlan el ciclo celular equilibrando la actividad de las CDK. La interacción de estas señales de signo opuesto sirve para conocer si una célula avanza a lo largo del ciclo celular. Las variaciones en la concentración de estos inhibidores, como sucede en algunos tumores (Capítulo 8) o, posiblemente, en las células envejecidas (Capítulo 2), pueden alterar el recorrido normal a lo largo del ciclo celular.

La interfase G<sub>1</sub>-S es otra encrucijada importante del ciclo celular. En ese punto, la célula puede optar por la replicación del genoma, o bien por entrar en estado quiescente o por diferenciarse (o ambas cosas)<sup>23</sup>. Uno de los principales controles que intervienen en este paso es el grado de fosforilización de la *proteína del retinoblastoma*, la Rb, una proteína mutante de una serie de cánceres que se estudia con gran detalle en el Capítulo 8. Normalmente, el Rb secuestra a los miembros de la familia de los factores de transcripción E2F inactivándolos durante las fases G<sub>0</sub> y G<sub>1</sub>. A lo largo de la fase G<sub>1</sub>, las ciclinas de la clase D se acumulan y activan a determinadas CDK, las cuales fosforilizan a la Rb y rompen la unión con los E2F. A su vez, los E2F activados estimulan la transcripción de varios genes que son necesarios para el paso a la fase S.

## PUNTOS DE CONTROL

Los puntos de control representan un segundo modelo de regulación del ciclo celular y proporcionan un *mecanismo de vigilancia*, que asegura el cumplimiento de los pasos esenciales para conseguir una ordenación correcta y para que los fenómenos importantes se lleven a cabo con toda fidelidad. Los *puntos de control* permiten detectar la existencia de problemas en la replicación del DNA, reparación del DNA y separación de los cromosomas<sup>24</sup>. Cuando los puntos de control se activan, por ejemplo por un DNA dañado o con replicación insuficiente, surgen señales que detienen la maquinaria del ciclo celular. Al retrasar el ciclo celular, los puntos de control dan tiempo para que se produzca una reparación y para que disminuyan las posibilidades de una mutación. Los sistemas de control consiguen detener el ciclo celular, bien estimulando las vías inhibitorias, o bien inhibiendo las vías activadoras (Fig. 4-7B). Por ejemplo, el gen de supresión tumoral más conocido, el p53, se activa cuando el DNA se lesiona e inhibe el ciclo celular aumentando la expresión de un inhibidor de las CDK, el p21. Se desprende de ello que la pérdida de puntos de control puede provocar inestabilidad del genoma, como se observa en ciertos procesos cancerosos hereditarios y en las primeras etapas evolutivas de la transformación de las células normales en células cancerosas (Capítulo 8).

## Inhibición del crecimiento

La otra cara de la moneda del control del crecimiento celular es la inhibición del crecimiento. Durante decenios, basándose en la observación de que las poblaciones de células en cultivo o *in vivo* son capaces de reducir el crecimiento de otras

poblaciones, se ha sospechado que existían señales inhibitorias del crecimiento que mantienen la integridad de un tejido. La *inhibición por contacto* que se produce en el crecimiento de los cultivos confluentes es una manifestación de esa inhibición del crecimiento. También existen pruebas sobre la supresión del crecimiento *in vivo*. Así, después de una hepatectomía parcial, las células dejan de multiplicarse cuando el hígado ha alcanzado su tamaño y estructura preoperatorias normales, lo que sugiere la existencia de señales inhibitorias.

Los mecanismos moleculares que inhiben el crecimiento se parecen a los que lo estimulan y se entrecruzan durante sus intercambios intercelulares. Un buen ejemplo de un sistema de señalización inhibitorio del crecimiento es el de un factor polipeptídico de transformación del crecimiento  $\beta$  (TGF- $\beta$ , del inglés *transforming growth factor*), que se describe más adelante. El TGF- $\beta$  envía sus señales a través de los receptores con actividad de cinasa de serina/treonina existentes en la superficie celular<sup>25</sup>. El receptor activado fosforiliza su propio dominio citoplásmico además de las proteínas del sustrato, conocidas como SMAD<sup>26</sup>. El TGF- $\beta$ , alterando el funcionamiento de los factores de transcripción y de las proteínas que controlan el ciclo celular, inhibe el paso a la fase S del ciclo celular. Así, por ejemplo, el TGF- $\beta$  aumenta la expresión de un inhibidor de las CDK, el p27, el cual disminuye la actividad de las CDK2 y produce también menor fosforilización de la proteína Rb al final de la fase G<sub>1</sub><sup>27</sup>. La Rb hipofosforilada, a su vez, suprime la transcripción de los genes que normalmente se expresan en la fase S, y da lugar a una inhibición del crecimiento (Capítulo 8).

## Factores de crecimiento

Después de repasar los fenómenos moleculares del crecimiento celular, ya podemos pasar a describir los factores de crecimiento específicos de tipo polipeptídico. Algunos de ellos actúan sobre diferentes clases de células, mientras que otros son bastante específicos de algunas de ellas. Los factores del crecimiento poseen también efectos sobre la locomoción, contractilidad y diferenciación celular (efectos que pueden ser tan importantes para reparar y curar las heridas como los que estimulan el crecimiento). En la Tabla 4-1 se enumeran los factores de crecimiento más importantes. Aquí revisaremos únicamente los que tienen muchos puntos de acción y que parecen intervenir en procesos patológicos de carácter general. En otras secciones de este texto se citan los factores de crecimiento que ejercen acciones más específicas.

1. *EGF/TGF- $\alpha$* . El EGF se descubrió al principio por su capacidad para producir erupción precoz de los dientes y apertura de los párpados en los ratones recién nacidos<sup>28</sup>. El EGF se une a un receptor (*c-erb B1*) que posee actividad tirosina cinasa, apareciendo entonces los fenómenos de transmisión de la señal descritos anteriormente<sup>29</sup>. El EGF produce la mitosis de diversas células epiteliales y fibroblastos *in vitro*, así como la multiplicación de las células hepáticas *in vivo*. Se encuentra repartido por muchas secreciones y líquidos tisulares, como el sudor, saliva, orina y el contenido intestinal. El TGF- $\alpha$  se obtuvo por vez primera de las células transformadas por el virus del sarcoma y se creyó que participaba en la transformación de las células normales en células cancerosas. El TGF- $\alpha$  po-



Tabla 4-1. FACTORES DE CRECIMIENTO

- Familia del factor de crecimiento epidérmico (EGF).  
EGF.  
Factor transformador del crecimiento  $\alpha$  (TGF  $\alpha$ ).
- Factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF).
- Factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF).  
Básico.  
Ácido.
- Familia del factor transformador del crecimiento  $\beta$ .  
TGF- $\beta$ .  
Proteínas de la morfogénesis ósea,  
Activinas, y otros.
- Factores de crecimiento del endotelio vascular (VEGF).
- Angiopoietinas (Ang).
- Factores de crecimiento parecidos a la insulina (IGF).
- Factor de crecimiento de los hepatocitos (HGF).
- Factor de crecimiento del tejido conjuntivo (CTGF).
- Factores estimulantes de las colonias mieloides (CSF).  
CSF de granulocitos-macrófagos (GM-CSF).  
CSF de granulocitos (G-CSF).  
CSF de macrófagos (M-CSF).  
Eritropoyetina.
- Citocinas.  
Interleucinas.  
Factor de necrosis tumoral (TNF).  
Interferones  $\alpha$  y  $\beta$ .
- Factor de crecimiento nervioso (NGF).

see muchas zonas homólogas con el EGF, se fija al receptor del EGF y produce la mayoría de los efectos biológicos del EGF.

2. **PDGF.** El PDGF es un grupo de varios dímeros muy afines de 30 kD, formados por dos cadenas llamadas A y B. Se secreta en tres isoformas (AA, AB y BB) que poseen actividad biológica. Las isoformas del PDGF ejercen sus efectos uniéndose a dos receptores de la superficie celular, llamados  $\alpha$  y  $\beta$ , que tienen especificidades distintas para los ligandos<sup>30</sup>. El PDGF se acumula en los gránulos  $\alpha$  de las plaquetas y se libera cuando se activan las plaquetas. También pueden producirlo diversas células, como los macrófagos activados, células endoteliales y las fibras musculares lisas, además de muchas células tumorales. El PDGF produce la migración y proliferación de los fibroblastos, de las fibras musculares lisas y los monocitos, y posee también otras propiedades proinflamatorias. Los animales transgénicos con déficit de las cadenas A o B del PDGF albergan células conjuntivas cuya migración y proliferación son defectuosas<sup>31</sup>, indicando que el PDGF tiene un papel especial en estos procesos.
3. **FGF.** Los factores del crecimiento mejor caracterizados de esta familia son el FGF ácido (FGFa o FGF-1) y el FGF básico (FGFb o FGF-2)<sup>32</sup>. El FGF-1 y el FGF-2 tienen alrededor de 18 kD y se forman en diversas células. El FGF liberado puede asociarse al heparán sulfato en la ECM, que sirve de reservorio de los factores de crecimiento que controlan la proliferación celular. El FGF es reconocido por una familia de receptores de la superficie celular que poseen actividad intrínseca tirosina cinasa después de la activación inducida por el ligando. Al FGF se le atribuyen muchas funciones, tales como:

- **Formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis):** el FGFb es capaz sobre todo de poner en marcha todos

los pasos necesarios para la formación de neovasos tanto *in vivo* como *in vitro*, como se verá.

- **Reparación de las heridas:** el FGF participa en la migración de los macrófagos, fibroblastos y células endoteliales en los tejidos lesionados, y en la migración del epitelio para formar nueva epidermis (Capítulo 3).
  - **Desarrollo:** el FGF influye en el desarrollo del músculo esquelético y en la maduración del pulmón. Por ejemplo, el FGF-6 y su receptor favorecen la proliferación de los mioblastos e inhiben la diferenciación de los miocitos, creando así una reserva de miocitos con capacidad proliferativa. Se cree también que el FGFb sirve, durante la embriogénesis, para transformar el mesodermo en angioblastos.
  - **Hematopoyesis:** al FGF se le atribuyen dos funciones en la hematopoyesis: la formación de líneas específicas de células sanguíneas y el desarrollo del estroma de la médula ósea.
4. **Factor del crecimiento del endotelio vascular (VEGF, del inglés vascular endothelial growth factor).** El VEGF, llamado también *factor de permeabilidad vascular*, es una familia formada por el llamado VEGF, el VEGF-B, el VEGF-C y el factor del crecimiento placentario (PlGF, del inglés *placental growth factor*), que favorecen la formación de los vasos sanguíneos en las primeras etapas del desarrollo (*vasculogénesis*) y cuyo papel es esencial en el crecimiento de los neovasos (*angiogénesis*)<sup>33</sup>. Los miembros de la familia VEGF tienen funciones distintas. El VEGF estimula la angiogénesis en el cáncer, los procesos inflamatorios crónicos y la curación de las heridas, y se estudia más adelante en este capítulo. El VEGF-C favorece una proliferación específica del endotelio de los linfáticos y la hiperplasia de los vasos linfáticos<sup>34</sup>.
  5. **TGF- $\beta$  y factores de crecimiento afines.** El TGF- $\beta$  pertenece a una familia de polipéptidos homólogos que consta de las tres isoformas principales del TGF- $\beta$  (TGF- $\beta$ -1, TGF- $\beta$ -2, y TGF- $\beta$ -3) y de factores con funciones tan amplias como las proteínas de la morfogénesis ósea, las activinas, inhibinas y la sustancia inhibidora de los conductos de Müller. El TGF- $\beta$ -1 es el más difundido entre los mamíferos<sup>35</sup>. Es una proteína homodimérica de 25 kD aproximadamente, que se forma en diversas clases de células, como las plaquetas, células endoteliales, linfocitos y macrófagos. Los TGF- $\beta$  naturales son sintetizados en forma de proteínas precursoras, y su proteólisis da lugar al factor de crecimiento y a otro componente *latente*<sup>36</sup>. Una vez secretado, tiene que activarse para que el dímero con actividad biológica se libere de las porciones latentes de la molécula. El TGF- $\beta$  funciona como un factor tanto inhibitorio como estimulador. El TGF- $\beta$  es *inhibidor del crecimiento* de la mayoría de las células epiteliales mantenidas en cultivo. Sus efectos sobre los fibroblastos y las fibras musculares lisas dependen de la concentración y de las condiciones del cultivo. A concentraciones bajas, este factor estimula la síntesis y la secreción del PDGF y, por tanto, favorece indirectamente la mitosis. A elevadas concentraciones, inhibe el crecimiento, debido a su capacidad para impedir la expresión de los receptores del PDGF. El TGF- $\beta$  estimula también la quimiotaxis de los fibroblastos y la producción de colágeno y fibronectina por las células, al mismo tiempo que inhibe la degradación del colágeno disminuyendo las

proteasas y aumentando los inhibidores de las proteasas. *Todas estas acciones favorecen la fibrogénesis* y cada vez hay más pruebas de que el TGF- $\beta$  participa en el desarrollo de la fibrosis en varios procesos inflamatorios crónicos.

6. **Citocinas.** Aunque las citocinas desempeñan funciones importantes como mediadoras de la inflamación y de las respuestas inmunitarias (Capítulos 3 y 7), estas proteínas pueden clasificarse dentro del gran grupo funcional de los factores polipeptídicos del crecimiento, pues muchos de ellos cumplen funciones favorecedoras del crecimiento en distintas clases de células.

## MATRIZ EXTRACELULAR E INTERACCIONES CÉLULA-MATRIZ

Las células crecen, se desplazan y se diferencian manteniendo un íntimo contacto con la ECM, y existen pruebas contundentes de que la matriz influye decisivamente en estas funciones celulares<sup>37</sup>. En esta sección se exponen los aspectos de la estructura y función de la ECM que tienen más interés para el crecimiento celular.

La ECM es secretada localmente y se incorpora a la trama que se encuentra en los espacios intercelulares. Forma una proporción considerable de la masa de cualquier tejido y consta de macromoléculas situadas fuera de las células. La ECM cumple muchas funciones<sup>38</sup>. Por ejemplo, las proteínas de la matriz retienen moléculas de agua para dar turgencia a los tejidos blandos, o de sustancias minerales capaces de dar rigidez a los tejidos esqueléticos y forman un reservorio para los factores del crecimiento que regulan la proliferación celular. La ECM también proporciona un sustrato para que las células se adhieran, enúgren y proliferen, y puede influir directamente sobre la forma y el funcionamiento de las células. La degradación de la ECM acompaña a la morfogénesis y a la curación de las heridas, así como a la invasión por un tumor y sus metástasis.

Para que se forme ECM es preciso que se asocien físicamente tres clases de macromoléculas: 1) las *proteínas estructurales fibrosas*, como las de colágeno y las elastinas; 2) un grupo variado de *glucoproteínas de adhesión*, que comprenden a la fibronectina y la laminina; y 3) un gel de proteoglicanos

y hialuronano. Estas macromoléculas se reúnen formando dos estructuras: la *matriz intersticial* y la *BM (membrana basal)*. La matriz intersticial ocupa los espacios situados entre las células epiteliales, endoteliales y musculares lisas, y en el tejido conjuntivo. Está formada por colágeno fibrilar (de los tipos I, III, V) y no fibrilar: elastina, fibronectina, proteoglicanos, hialuronato y otros componentes. Las BM son elaboradas por las células epiteliales y mesenquimatosas, y están íntimamente asociadas a la superficie celular. Constan de una red de colágeno amorfo sin fibrillas (en su mayoría del tipo IV), laminina, heparán sulfato, proteoglicanos y otras glucoproteínas<sup>39</sup>.

## Colágeno

El colágeno es la proteína más abundante del reino animal, y forma el armazón extracelular de todos los organismos pluricelulares. Sin colágeno, un ser humano quedaría reducido a un montón de células unidas por unas pocas neuronas. Los *colágenos* están formados por una triple espiral de cadenas  $\alpha$  de tres polipéptidos, que tienen una secuencia repetida de glu-x-y<sup>40</sup>. Unas 30 cadenas  $\alpha$  forman al menos 14 clases distintas de colágeno (Tabla 4-2). Los tipos I, II y III son los *colágenos intersticiales o fibrilares*, que son los más abundantes. Los tipos IV, V y VI son formas no fibrilares (o amorfas) y se encuentran en el tejido intersticial y en las BM.

En la Figura 4-8 se ofrecen los principales pasos de la síntesis del colágeno. Las cadenas  $\alpha$  se sintetizan en los ribosomas y seguidamente sufren varias modificaciones enzimáticas, como la hidroxilación de los residuos de prolina y lisina, formándose colágeno con su contenido característicamente elevado en hidroxiprolina (alrededor del 10 %). Para la hidroxilación del propéptido del colágeno se necesita vitamina C, un requisito que explica la insuficiente curación de las heridas que se observa en la carencia de vitamina C (escorbuto) (Capítulo 10). Después de estas modificaciones, las cadenas de procolágeno se alinean y forman la triple espiral. En esta fase, la molécula de procolágeno todavía es soluble y contiene propéptidos con grupos aminoterminales y carboxiterminales. En el momento de su secreción por la célula o poco después, las peptidasas del procolágeno cortan y separan al propéptido terminal, favoreciendo así la formación de fibrillas que suelen

Tabla 4-2. PRINCIPALES TIPOS DE COLÁGENO

Tipo	Características	Distribución
I	Haces de fibras agrupadas de gran resistencia elástica	Piel (80 %), hueso (90 %), tendones, la mayoría de otros órganos
II	Fibrillas delgadas; proteína estructural	Cartilago (50 %); humor vítreo
III	Fibrillas delgadas; plegables	Vasos sanguíneos, útero, piel (10 %)
IV	Amorfo	Todas las membranas basales
V	Amorfo/fibrillas finas	Un 2-5 % de los tejidos intersticiales, vasos sanguíneos
VI	Amorfo/fibrillas finas	Tejidos intersticiales
VII	Filamento de anclaje	Unión dermoepidérmica
VIII	Amorfo probablemente	Endotelio-membrana de Descemet
IX	Posiblemente involucrado en el desarrollo del cartilago	Cartilago

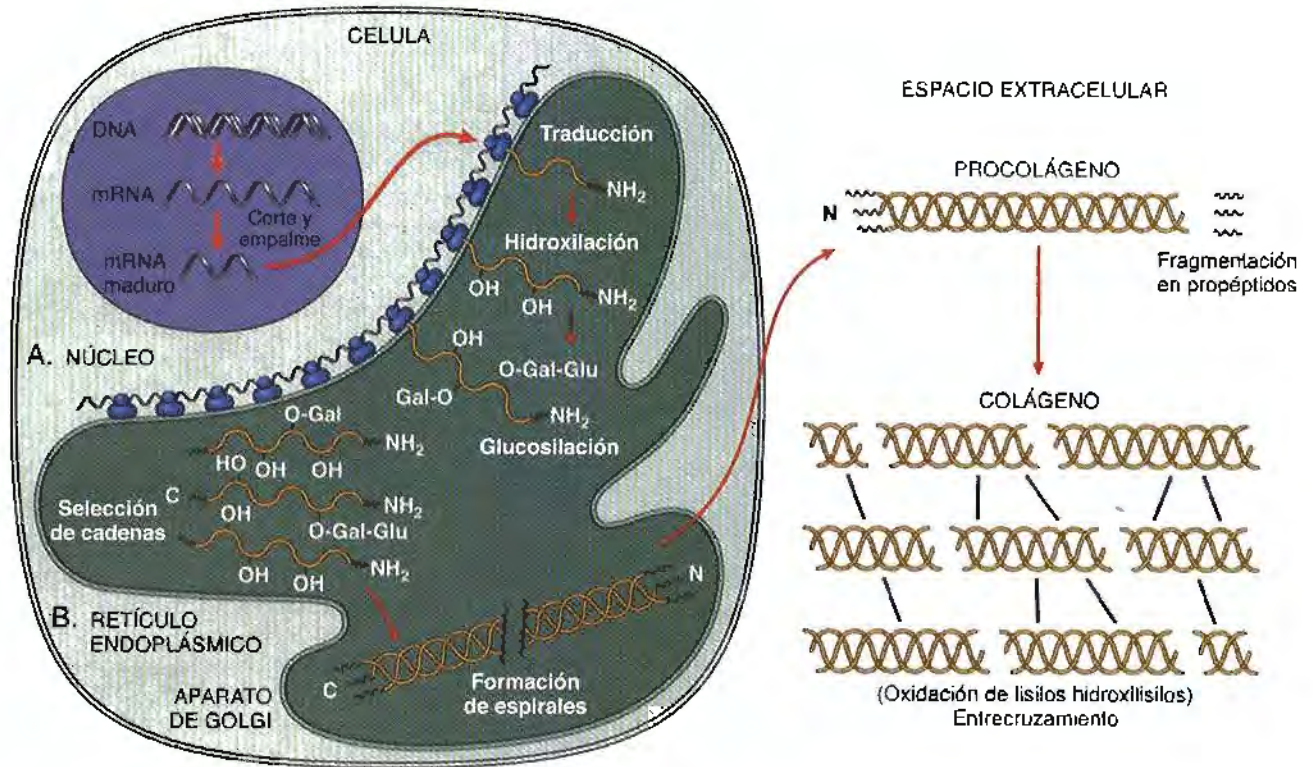


Figura 4-8

Pasos para la síntesis del colágeno (véase el texto).

llamarse de *procólágeno*. Si existe un defecto en la estructura del colágeno, la aminoproteasa puede dejar de escindir al procólágeno, dando lugar a la formación de fibras defectuosas, como se observa en el tipo VII del síndrome de Ehlers-Danlos (Capítulo 6). La formación de fibrillas se acompaña de la oxidación de ciertos residuos de lisina e hidroxilisina, por acción de la enzima extracelular lisil oxidasa. Esto hace que aparezcan *entrecruzamientos* entre las cadenas  $\alpha$  de las moléculas próximas que, de esa forma, ayudan a que se forme y consolide la característica arquitectura del colágeno. *Los enlaces entrecruzados son el principal factor que favorece la resistencia a la tensión del colágeno.*

## Elastina, fibrilina y fibras elásticas

Ciertos tejidos, como los vasos sanguíneos, la piel, el útero y el pulmón, deben gozar de elasticidad para cumplir su función. Aunque los componentes de la familia del colágeno proporcionan resistencia a la distensión, la capacidad de retracción de estos tejidos se obtiene gracias a las fibras elásticas<sup>41</sup>. Estas fibras pueden estirarse y alcanzar varias veces su longitud, para recuperar después su tamaño inicial al cesar la fuerza de distensión. Morfológicamente, las fibras elásticas constan de un núcleo central rodeado por una red de microfibrillas. El núcleo central está formado en gran parte por *elastina*, una proteína de 70 kD. Se encuentran cantidades importantes de elastina en las paredes de los grandes vasos, como la aorta, y

en el útero, la piel y los ligamentos. Al igual que en el colágeno, la glicina constituye una tercera parte de los residuos de elastina, y también es rica en prolina y alanina; a diferencia del colágeno, la elastina contiene poca hidroxiprolina y ningún residuo de hidroxilisina. En la elastina madura existen entrecruzamientos que regulan su elasticidad.

La red de microfibrillas que rodea al núcleo está formada en gran parte por *fibrilina*, una glucoproteína secretada de 350 kD, que está asociada consigo misma o con otros componentes de la ECM<sup>42</sup>. Las microfibrillas sirven de armazón para el depósito de elastina y el ensamblaje de las fibras elásticas. Los defectos hereditarios de la fibrilina provocan la formación de fibras elásticas anormales en un proceso familiar bastante frecuente, el síndrome de Marfan, que se manifiesta por lesiones del sistema cardiovascular (diseccción aórtica) y el esqueleto (Capítulo 6).

## Glucoproteínas e integrinas de adhesión

Estructuralmente, las glucoproteínas e integrinas de adhesión son varias proteínas diferentes cuya principal propiedad es su capacidad para unirse, por un lado, a otros componentes de la ECM y, por otro, a ciertas proteínas específicas integrantes de la membrana celular. *Estas sustancias, por tanto, unen a los componentes de la ECM entre sí y a las células.* Nos ocuparemos de dos de estas proteínas de adhesión: la laminina y la fibronectina, y de la familia de integrinas de los receptores

de la superficie celular; estas últimas tienen un papel importante ensamblando los complejos de señalización en los puntos de contacto que existen entre las células y la ECM.

La *fibronectina* es una proteína de adhesión dotada de numerosas funciones, entre las que destaca la de fijar las células a una serie de matrices. Es una gran glucoproteína (de 450 kD aproximadamente) formada por dos cadenas que se mantienen unidas por puentes disulfuro (Fig. 4-9A)<sup>43</sup>. La fibronectina se encuentra en la superficie de las células, las BM y las matrices pericelulares; es elaborada por los fibroblastos, monocitos, células endoteliales y otras células. La fibronectina se une a varios componentes de la ECM (como el colágeno, fibrina y proteoglicanos) por varias regiones específicas, y a las células por sus receptores, los cuales reconocen la secuencia específica de aminoácidos que tiene el tripéptido arginina-glicina-ácido aspártico (abreviadamente, RGD). El elemento que reconoce al RGD desempeña un papel clave en la adhesión entre la célula y la matriz. Se cree que la fibronectina participa directamente en esa unión, donde sirve para potenciar la sensibilidad de ciertas células, como las del endotelio capilar, a los efectos proliferativos de los factores de crecimiento.

La *laminina* es la glucoproteína que más abunda en las BM. Este grupo de proteínas de la matriz son estructuras de gran tamaño (unos 820 kD) formadas por entrecruzamientos heterotrímicos que abarcan todo el espesor de la lámina basal y están unidas a receptores específicos por el extremo situado en la superficie celular y, por el otro, a algunos componentes de la matriz, como el colágeno de tipo IV y el heparán sulfato (Fig. 4-9B)<sup>44</sup>. Se cree también que la laminina actúa como mediadora uniendo la célula a los sustratos del tejido conjuntivo; en los cultivos, altera el crecimiento, la supervivencia, morfología, diferenciación y motilidad de varios tipos de células.

En los cultivos de células endoteliales expuestas al FGF, la laminina produce el alineamiento de las células endoteliales y la subsiguiente formación de los conductos capilares, un fenómeno que es esencial para la angiogénesis. Hay otras ECM que también pueden inducir la formación de tubos capilares. La laminina y la fibronectina, igual que otros muchos componentes de la ECM, se unen a los miembros de la familia de los receptores de las integrinas.

Las *integrinas* son la principal familia de receptores de la superficie celular que actúan mediando la unión de las células a la ECM. Existen determinadas clases de integrinas que sirven también como mediadoras de importantes interacciones celulares involucradas en la adhesión de los leucocitos (Capítulo 3). Hay muchas integrinas que están expresadas ampliamente, y la mayoría de las células tienen más de una integrina en su superficie celular. La importancia de las integrinas es evidente por las funciones esenciales que desempeñan en una extensa variedad de procesos biológicos. Por ejemplo, su papel en la adhesión las convierte en unos elementos esenciales para la extravasación leucocitaria (Capítulo 3), la agregación plaquetaria (Capítulo 5), los procesos del desarrollo y la curación de las heridas. Además, algunas células es necesario que estén adheridas para proliferar, y si no se unen a una ECM por medio de integrinas, se produce la apoptosis.

Las integrinas son glucoproteínas formadas por cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  (Fig. 4-10) que cruzan de parte a parte la membrana<sup>45</sup>. Hay 14 clases de subunidades  $\alpha$  y 8 clases de subunidades  $\beta$  que producen al menos 20 heterodímeros de integrinas. Una sola cadena  $\beta$  puede reaccionar con una serie de 20 cadenas  $\alpha$  produciendo integrinas capaces de unirse a distintos componentes de la matriz. Las porciones extracelulares de las integrinas se unen a muchos componentes de la ECM (p. ej.,

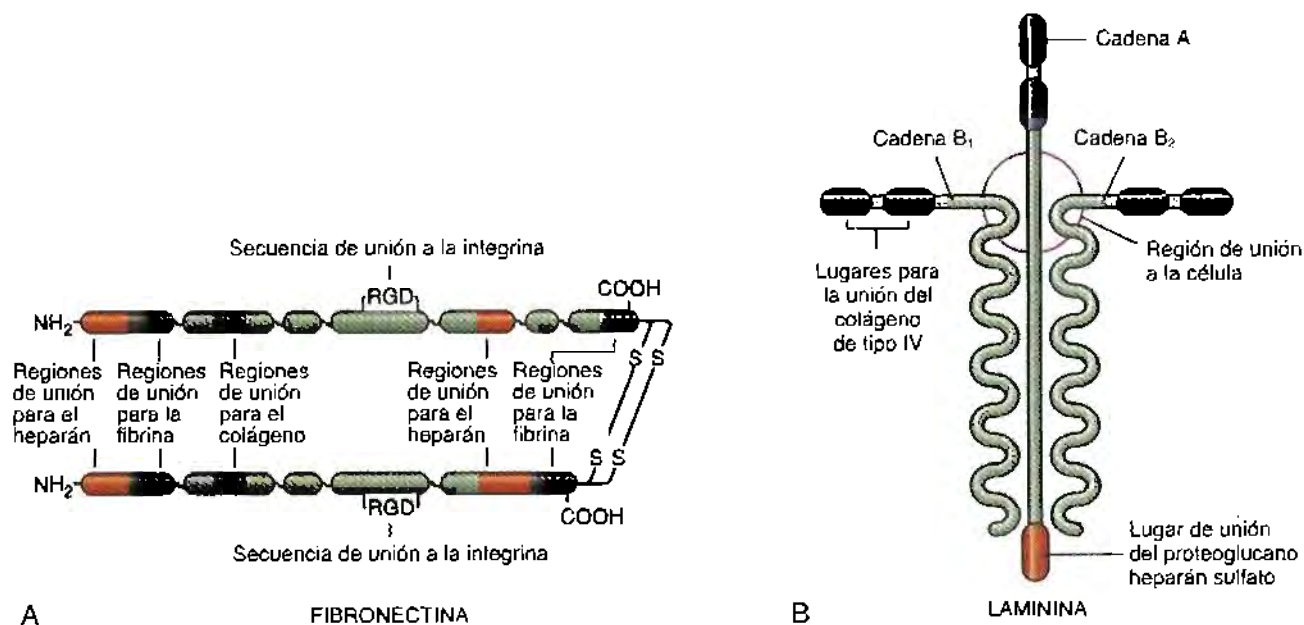


Figura 4-9

La molécula de fibronectina (A) consta de un dímero cuyas porciones permanecen unidas por puentes disulfuro (S-S). Obsérvense las distintas regiones unidas a la matriz extracelular y la región de unión a la célula que contiene una secuencia de arginina-glicina-ácido aspártico (RGD). La molécula de laminina (B) en forma de cruz abarca el espesor de la membrana basal y presenta regiones para unirse a la matriz extracelular (ECM) y a la célula.

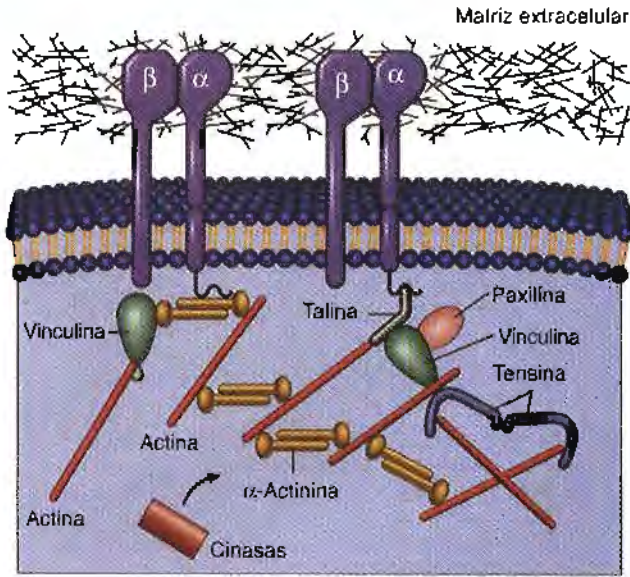


Figura 4-10

Integrinas y fenómenos de señalización mediados por integrinas en los puntos de contacto. Las integrinas actúan mediando el ensamblaje de un complejo de señalización y la redistribución del citoesqueleto. Cada receptor heterodimérico de una integrina está formado por una cadena alfa y una cadena beta que, en el esquema, aparecen interactuando con la matriz extracelular. Estos complejos de proteínas son: talina,  $\alpha$ -actinina, vinculina, paxilina y tensina. La ocupación por el ligando también produce acumulación localizada de una serie de moléculas de señalización y de cinasas. Estos complejos producen señales que activan a una serie de sistemas de señalización intracelular, entre ellas la vía de la cinasa de MAP. (Modificado de Hynes RO: Integrins: versatility, modulation and signaling in cell adhesion. Cell 69:11, 1992; y Clark EA, Brugge JS: Integrins and signal transduction pathways: the road taken. Science 268:233, 1995.)

fibronectina, laminina y algunas clases de colágeno) gracias al reconocimiento de la secuencia RGD citada anteriormente.

Los receptores de las integrinas son importantes para organizar el citoesqueleto celular de la actina y para transmitir las señales desde la ECM hasta el interior de la célula. El enganche entre los componentes de la ECM y el receptor de la integrina produce agrupamiento de los receptores y la formación de *adhesiones locales*, en donde las integrinas se conectan con los complejos del citoesqueleto intracelular<sup>46</sup>. Las proteínas que se fijan con las integrinas en esas adhesiones locales son la talina, vinculina,  $\alpha$ -actinina, tensina y paxilina. Una vez ensambladas, los complejos formados por integrina-citoesqueleto funcionan igual que los receptores activados, y reclutan a los componentes de los sistemas de señalización intracelular. Las vías moleculares que seguidamente se unen a las proteínas de la ECM para regular el crecimiento y diferenciación celular se conocen peor que las que intervienen en la ya descrita estimulación de las células por los factores del crecimiento. Sin embargo, es probable que los receptores de los factores de crecimiento y distintas moléculas de la ECM compartan las mismas vías metabólicas intracelulares, como las vías de activación de la cinasa de MAP, cinasa de PI-3 y proteína cinasa C.

La conexión mecánica entre los receptores de las integrinas y el sistema de señalización del citoesqueleto quizá consista en una transformación de la fuerza mecánica en señales bio-

químicas realizada por las células. La hipótesis de la *tensigridad* sugiere que las tensiones aplicadas a la ECM se transmitirían siguiendo a los receptores de las integrinas y a un citoesqueleto «tenso» por toda la célula e incluso al interior del núcleo, donde ocurren los cambios en la expresión de los genes<sup>47</sup>. Actualmente se están estudiando las conexiones moleculares precisas que forman una vía separada de transmisión de las señales mecánicas a través de las células.

## Proteínas de la matriz celular

Las proteínas de la matriz celular son una clase de proteínas secretadas recientemente descritas, que no forman parte de la estructura de la ECM, sino que reaccionan con las proteínas de la matriz, con los receptores de la superficie celular o con otras moléculas (como los factores de crecimiento, las citocinas o las proteasas) que, a su vez, interactúan con la superficie celular. Aunque una propiedad inherente a las proteínas de la matriz celular es su diversidad funcional, todas ellas tienen en común su capacidad para impedir las interacciones célula-matriz. Esta familia de proteínas adaptadoras comprende: 1) la proteína ácida secretada rica en cisteína (*SPARC*, del inglés *secreted protein acidic and rich in cysteine*), también conocida como *osteonectina*, que favorece la remodelación de los tejidos que han sufrido lesiones y que inhibe la angiogénesis<sup>48</sup>; 2) las *trombospondinas*, una familia de grandes proteínas dotadas de numerosas funciones, algunas de las cuales también inhiben, como la SPARC, a la angiogénesis<sup>49</sup>; 3) la *osteopontina*, que se mencionó en el Capítulo 2 por su posible papel en la regulación de la calcificación<sup>50</sup>, pero que también sirve de mediadora de la migración leucocitaria; y 4) el grupo de las *tenacinas*, que son unas grandes proteínas multiméricas involucradas en la morfogénesis y modulación de la adhesión celular<sup>51</sup>.

## Proteoglucanos y hialuronanos

Los proteoglucanos y hialuronanos son el tercer componente de la ECM. Los *proteoglucanos* están formados por una proteína central unida a uno o más polisacáridos llamados *glucosaminoglucanos*<sup>52</sup>. Estos últimos son largos polímeros compuestos por ciertos disacáridos repetidos donde, uno de ellos o ambos, contienen un residuo de sulfato. Los proteoglucanos destacan por su gran diversidad. Una ECM puede estar formada por varias clases distintas de proteínas centrales, cada una de las cuales contiene distintos glucosaminoglucanos. Los proteoglucanos se designan de acuerdo con la estructura del principal disacárido que se repite. Entre los más frecuentes están: el heparán sulfato, el condroitín sulfato y el dermatán sulfato. Cumplen diversas funciones relacionadas con la regulación de la estructura y la permeabilidad del tejido conjuntivo.

Los proteoglucanos también pueden formar parte de las proteínas de la membrana, y ser moduladores, por tanto, del crecimiento y la diferenciación celular. Por ejemplo, en la familia de los *sindecanos*, la proteína central cruza la membrana citoplásmica, tiene una breve región citosólica y una larga región externa a la que se une un pequeño número de cadenas de

heparán sulfato<sup>53</sup>. En la ECM, el sindecán se une al colágeno, la fibronectina y la trombospondina, y puede modular la actividad de los factores del crecimiento. Así, cuando el FGF se une en el sindecán a las cadenas de heparán sulfato, se facilita la unión del FGF a su receptor (Fig. 4-11). El sindecán se une al citoesqueleto de actina y se ha comprobado que mantiene la morfología laminar de los epitelios.

El *hialuronano* se encuentra en la ECM de muchas células. Es una enorme molécula formada por numerosas repeticiones, desde un extremo al otro, de un disacárido sencillo. El hialuronano funciona como un ligando de las proteínas centrales, tales como la proteína de unión al cartílago, el agregano, y el versicano, y muchas veces sirve de eje o estructura central para los grandes complejos de proteoglucanos<sup>54</sup>. Se adhiere también a los receptores de la superficie que regulan la proliferación y migración celular, como el CD44. El hialuronano fija gran cantidad de agua, formando un gel viscoso hidratado que proporciona al tejido conjuntivo una gran turgencia y capacidad para resistir a las fuerzas de compresión. Por su capacidad de fijar agua y de servir como un ligando, este notable componente de la ECM confiere resistencia elástica y propiedades lubricantes a muchas variedades del tejido conjuntivo, espe-

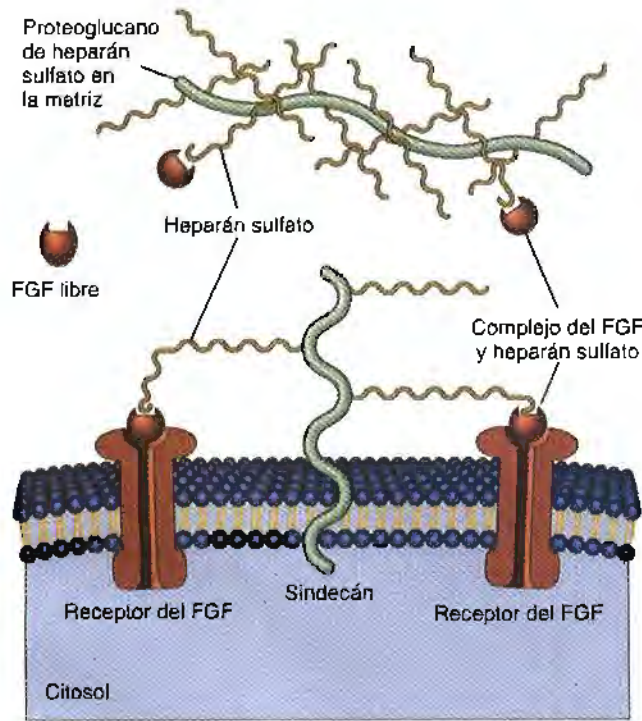


Figura 4-11

El sindecán es un proteoglucano de la superficie celular. Su proteína central abarca a la membrana citoplásmica y tiene tres cadenas de heparán sulfato y dos cadenas de condroitín sulfato (no representadas). Los proteoglucanos pueden modular la actividad del factor de crecimiento fibroblástico (FGF). El FGF libre se une difícilmente a su receptor. La unión del FGF a las cadenas del heparán sulfato al igual que las del sindecán favorece la unión del FGF a su receptor. La unión del FGF al heparán sulfato en la ECM protege al FGF y forma un reservorio del factor de crecimiento. (Modificado de Lodish H, et al [eds]: Molecular Cell Biology, 3rd ed. New York: WH Freeman, 1995, p 1143. © 1995 by Scientific American Books. Utilizado con autorización de WH Freeman and Company.)

cialmente a las que se encuentran en el cartílago articular. También existe hialuronano en la matriz de las células que están en migración y proliferación, en donde inhibe la adhesión célula-célula y favorece la migración celular.

## Resumen sobre el crecimiento y la diferenciación celular

*El crecimiento y diferenciación celular presupone la integración de numerosas señales celulares. Algunas de esas señales proceden de los factores de crecimiento de estructura polipeptídica, citocinas e inhibidores de crecimiento. Otros provienen de los elementos integrantes de la ECM y actúan a través de las vías de señalización dependientes de las integrinas. Aunque hoy vías exclusivas capaces de ser activadas por determinados tipos de receptores, la intercomunicación que existe entre los sistemas de señalización permite que se integren las señales que controlan la proliferación celular y otros fenómenos propiamente celulares.* En la Figura 4-12 se ofrece un modelo de interacciones entre los factores de crecimiento, la ECM y las respuestas celulares.

Con esto, finaliza el estudio de la regulación del crecimiento celular por medio de los factores de crecimiento y sus interacciones con la ECM. Seguidamente se abordará el proceso de la fibrosis: la sustitución de parénquima por tejido conjuntivo.

## LA REPARACIÓN POR TEJIDO CONJUNTIVO (FIBROSIS)

La destrucción de un tejido acompañada de lesiones, tanto de las células parenquimatosas como del *armazón o estroma*, se observa en las inflamaciones necrosantes y es algo característico de la inflamación crónica. Por consiguiente, la reparación no puede realizarse únicamente mediante la regeneración de las células parenquimatosas, ni siquiera en aquellos órganos que gozan de capacidad de regeneración. Por tanto, los intentos de reparar los daños tisulares se consiguen sustituyendo a las células parenquimatosas no regeneradas por elementos del tejido conjuntivo, lo cual con el tiempo produce *fibrosis* y *cicatrización*. Este proceso comprende cuatro fenómenos:

1. Formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis).
2. Migración y proliferación de los fibroblastos.
3. Depósito de ECM.
4. Desarrollo y organización del tejido fibroso, llamada también *remodelación*.

La reparación comienza poco después de la inflamación. A veces, incluso a las 24 horas de producirse la lesión, si la resolución no ha tenido lugar, los fibroblastos y las células endoteliales de los vasos comienzan a proliferar formando (en 3 a 5 días) un tipo de tejido especializado que es el sello distintivo de la curación, llamado *tejido de granulación*. Este término proviene del aspecto blando, granuloso y rosado de la superficie de las heridas, pero son sus rasgos histológicos los que resultan característicos: *la formación de neovasos (angiogénesis) y la proliferación de los fibroblastos* (Fig. 4-13). Estos nuevos vasos son permeables, y dejan pasar las proteínas y

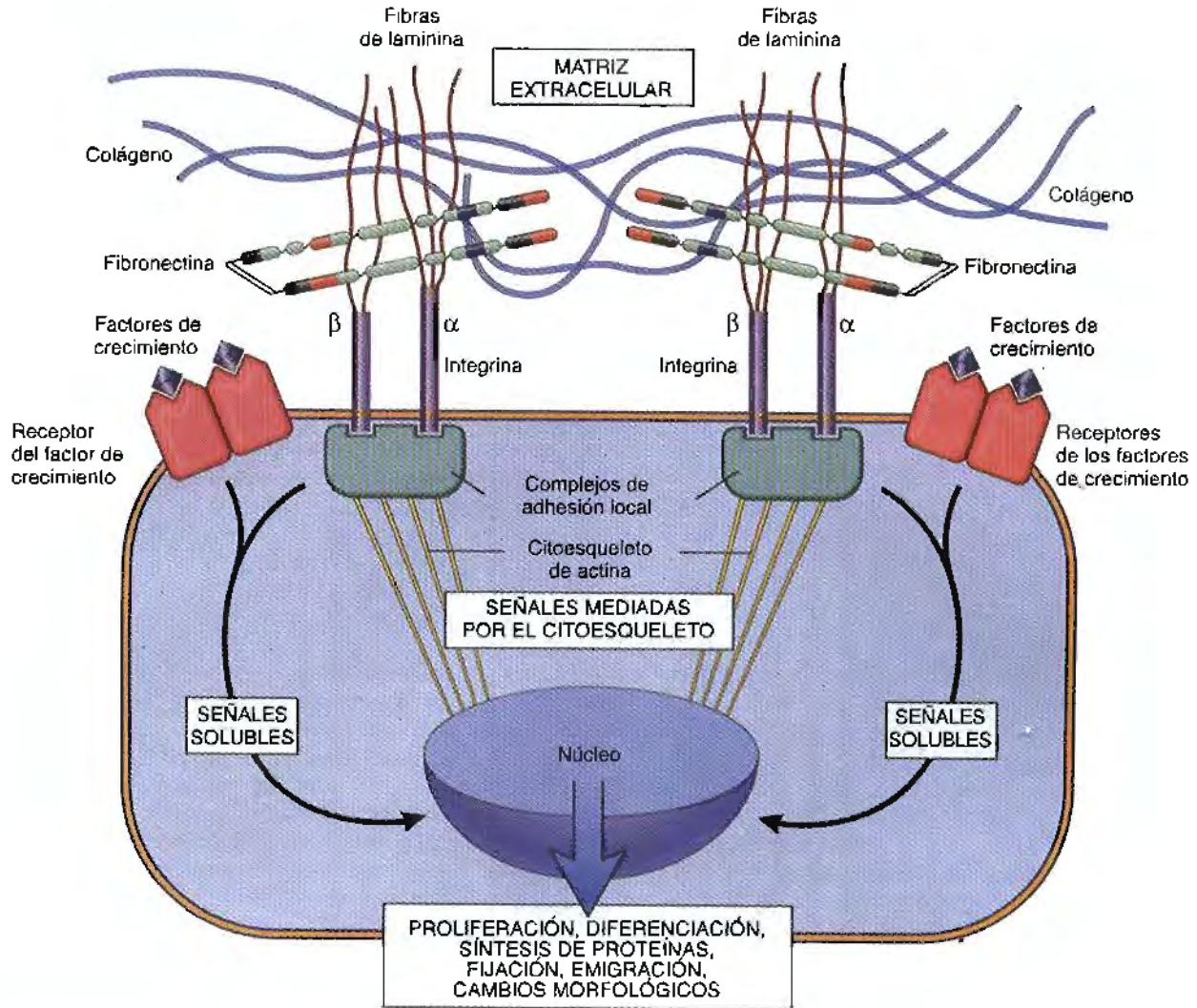


Figura 4-12

Esquema de los mecanismos por los que la ECM (p. ej., de fibronectina y laminina) y los factores de crecimiento pueden influir sobre el crecimiento, la movilidad, la diferenciación y la síntesis de proteínas. Las integrinas se unen a la ECM e interactúan con el citoesqueleto en los complejos de adhesión localizada (agregados de proteínas que comprenden vinculina,  $\alpha$ -actinina y talina). Con ello puede comenzar la producción de mensajeros intracelulares, o pueden ser mediadas directamente las señales nucleares. Los receptores de la superficie celular encargados de fijar los factores de crecimiento también pueden activar unas segundas señales. En conjunto, las señales son integradas por la célula, dando lugar a diversas respuestas, como son los cambios en el crecimiento, la locomoción y la diferenciación celular.

los hematíes al espacio extracelular. Por eso, el tejido de granulación reciente suele ser edematoso.

Seguidamente se describirán los mecanismos subyacentes de cada uno de los fenómenos de la fibrosis.

## Angiogénesis

Los vasos sanguíneos se forman gracias a dos procesos: la *vasculogénesis*, en la que los precursores de las células endoteliales, llamados *angioblastos*, forman la primitiva red vascular durante el desarrollo embrionario, y la *angiogénesis* o *neovascularización*, en la que los vasos preformados generan brotes o retoños capaces de formar nuevos vasos<sup>55</sup>. Como la angiogénesis es un proceso importante y esencial para la infla-

mación crónica y la fibrosis, para el crecimiento tumoral y para la formación de una circulación colateral, se han realizado muchos trabajos dirigidos a descubrir los mecanismos que regulan la formación de los nuevos vasos sanguíneos<sup>56</sup>. Actualmente, se están ensayando tratamientos proangiogénicos (para aumentar los vasos cuando es necesario) y antiangiogénicos (para inhibir la angiogénesis anormal).

Para que se desarrollen neovasos capilares durante la angiogénesis es necesario atravesar una serie de etapas:

- La degradación proteolítica de la BM del vaso progenitor, para que pueda formarse un retoño capilar y la consecutiva migración celular.
- Migración de las células endoteliales hacia el estímulo angiogénico.

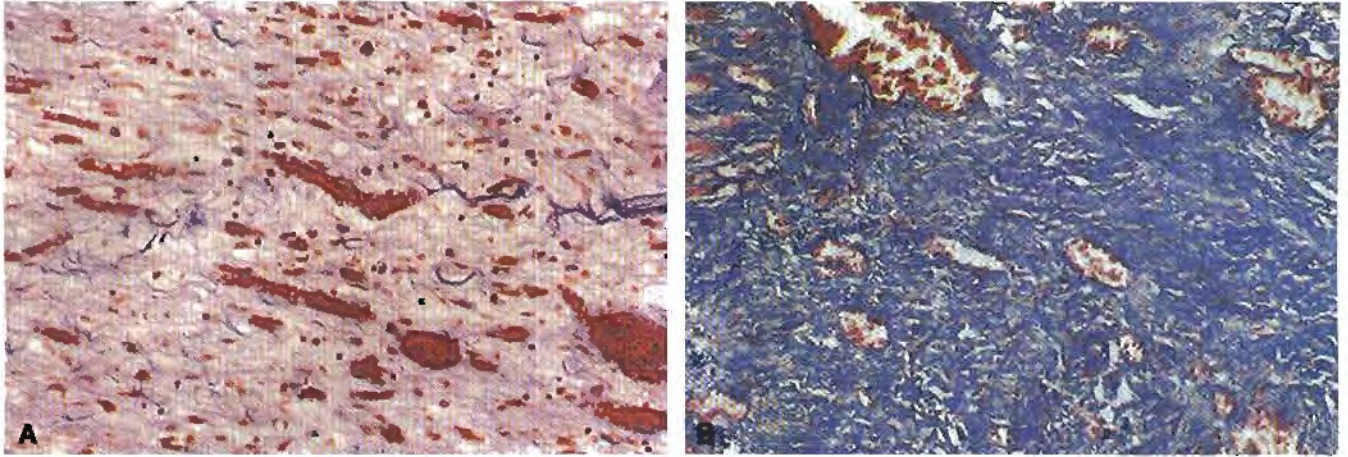


Figura 4-13

A, Tejido de granulación donde aparecen numerosos vasos sanguíneos, edema y una ECM laxa que contiene alguna que otra célula inflamatoria. Es una preparación con colorante tricrómico que tiñe al colágeno de color azul; en ella puede verse una cantidad mínima de colágeno maduro. B, Tinción tricrómica de una cicatriz bien desarrollada, con abundante colágeno denso, donde sólo existen algunos conductos vasculares dispersos.

- Proliferación de las células endoteliales, inmediatamente por detrás del borde de avance de las células que migran.
- Maduración de las células endoteliales, que incluye también a la inhibición del crecimiento y la remodelación en forma de tubos capilares.
- Reclutamiento de las células periendotheliales (incluidos los pericitos de los pequeños capilares y las fibras musculares lisas de los vasos más gruesos) que han de servir de sostén

a los tubos endoteliales, además de proporcionar una función celular accesoria al vaso.

Todos estos pasos son regulados por las interacciones entre los factores de crecimiento, las células vasculares y la ECM.

**Factores de crecimiento y sus receptores.** Aunque hay muchos factores de crecimiento que poseen poder angiogénico, la mayoría de las pruebas indican que el VEGF y las *angiopoyetinas* son las que desempeñan un papel especial en

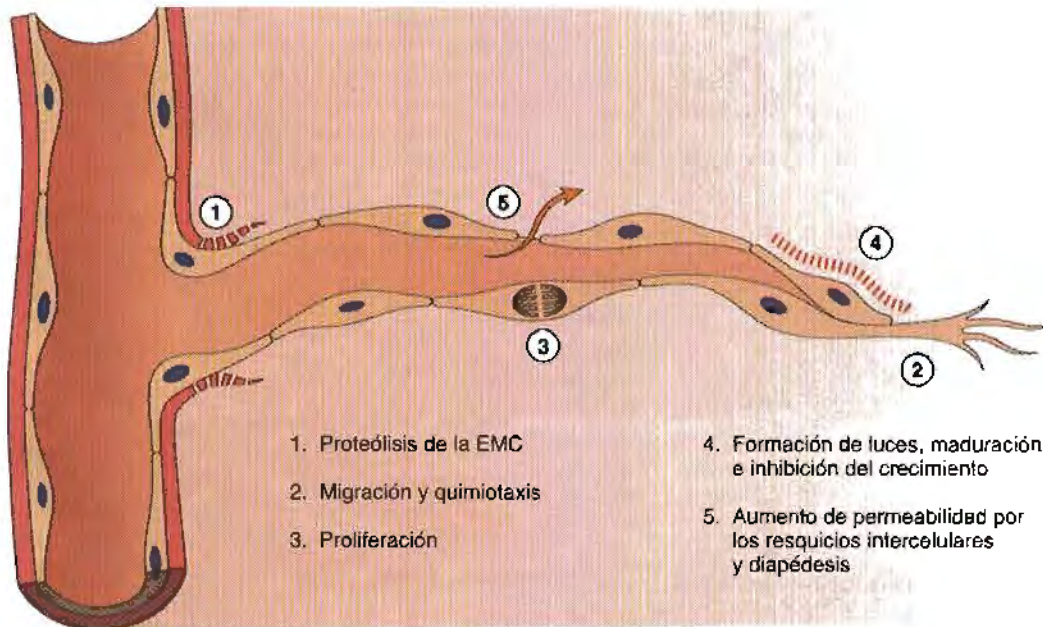


Figura 4-14

Etapas del proceso de la angiogénesis (véase el texto). (Modificado de Mufson K, Sage EH: Regulation of vascular morphogenesis by SPARC. *Kidney Int* 51: 1383, 1997.)



la vasculogénesis y la angiogénesis. Estos factores son secretados por muchas células mesenquimatosas y del estroma, pero sus receptores (todos los cuales poseen actividad tirosina cinasa) están en gran parte circunscritos al endotelio, y contribuyen al desarrollo de los vasos durante la embriogénesis, y a la angiogénesis durante la vida adulta. Un ejemplo de sus acciones consecutivas (Fig. 4-15), obtenido en gran

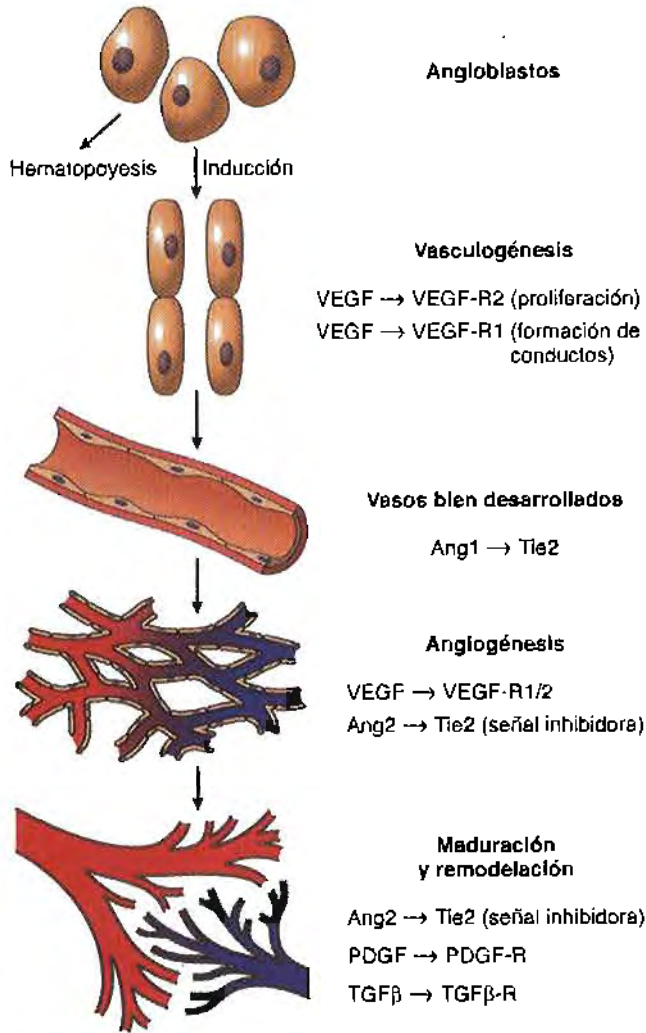


Figura 4-15

Regulación de la morfogénesis vascular por acción de las tirosina cinasas de los receptores y sus ligandos. La formación de vasos sanguíneos durante el desarrollo, o vasculogénesis, requiere la interacción del VEGF y del VEGF-R2 para inducir la proliferación de las células endoteliales. La unión del VEGF al VEGF-R1 estimula la formación de conductos capilares. En los vasos bien desarrollados, la unión de la Ang1 al Tie2 permite el reclutamiento y asociación persistente de células periendotheliales de sostén (p. ej., pericitos, fibras musculares lisas), que consolidan al vaso recién formado. En los sitios donde se produce angiogénesis y remodelación vascular, la Ang2 emite una señal negativa que vuelve más laxas a las estructuras vasculares al disminuir el contacto de las células endoteliales con la matriz y las células de sostén. Esto favorece el acceso de los inductores (e inhibidores) de la angiogénesis. Otros factores de crecimiento, como el derivado de las plaquetas (PDGF) y el factor transformador de crecimiento  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), y sus correspondientes receptores (PDGF-R y TGF- $\beta$ -R), también son importantes para un desarrollo y remodelación vascular correctos. (Modificado de Risau W: Mechanisms of angiogenesis. Nature 386:671, 1997; y Hanahan D: Signaling vascular morphogenesis and maintenance. Science 277:48, 1997.)

parte de los estudios sobre embriones, es el siguiente: al comienzo del desarrollo vascular, el VEGF se fija a uno de sus receptores (VEGF-R2), situado en los *angioblastos*, y estimula la formación y proliferación de las células endoteliales. Después, la unión del VEGF a un segundo receptor (VEGF-R1) provoca la característica formación de los capilares. Las fases posteriores de la angiogénesis parecen estar reguladas por las angiopoyelinas (Ang1 y Ang2). La Ang1 interactúa con un receptor de las células endoteliales, llamado Tie2, favoreciendo el reclutamiento de una serie de células periendotheliales, que sirven para *estabilizar* o consolidar a los vasos recién formados<sup>58</sup>. La interacción Ang1/Tie2 actúa como mediadora del desarrollo vascular, haciendo que los tubos endoteliales elementales se conviertan en estructuras vasculares más elaboradas, y ayuda a mantener al endotelio en estado quiescente. En cambio, la Ang2, actuando igualmente sobre el Tie2, despliega un efecto opuesto, dejando sueltas a las células endoteliales y volviéndolas más capaces de responder al estímulo de los factores de crecimiento, como el VEGF o, si falta éste, a los inhibidores de la angiogénesis<sup>59</sup>. Una prueba elocuente de la importancia de estas moléculas es la existencia de una alteración genética, caracterizada por malformaciones venosas, que se debe a mutaciones del Tie2<sup>60</sup>. Además, los ratones transgénicos que carecen de estas moléculas presentan alteraciones de la vasculogénesis y la angiogénesis.

El bFGF es un potente factor angiogénico, pero el VEGF destaca por ser el factor de crecimiento más importante de los tejidos del adulto que experimentan una angiogénesis fisiológica (p. ej., la del endometrio en proliferación), y de la angiogénesis patológica que se observa en la inflamación crónica, la curación de las heridas, los tumores y en procesos tales como la retinopatía de la premadurez (fibroplasia retrolental) (Capítulo 31). La expresión del VEGF es estimulada por algunas citocinas y factores de crecimiento (p. ej., TGF- $\beta$ , PDGF, TGF- $\alpha$ ) y, especialmente, por la hipoxia tisular que, desde hace mucho tiempo, se ha asociado a la angiogénesis (Tabla 4-3)<sup>33</sup>. Hay otros factores de crecimiento, como el PDGF y el TGF- $\beta$ , y sus correspondientes receptores (PDGF-R y TGF- $\beta$ -R), que también tienen importancia para la correcta maduración y remodelación vascular (Fig. 4-15).

**Las proteínas de la matriz extracelular como reguladoras de la angiogénesis.** Un elemento esencial de la angiogénesis es la movilidad y la migración dirigida de las células endoteliales. Estos procesos son controlados por varias clases de proteínas, como: las *integrinas*, especialmente la  $\alpha_3\beta_3$ , que es esencial para la formación y mantenimiento de los vasos sanguíneos recién formados<sup>61</sup>; las *proteínas de la matriz celular*, como la trombospondina 1, la SPARC y la tenascina C, que desestabiliza las interacciones célula-matriz y favorece por tanto la angiogénesis<sup>49</sup>; y las *proteasas*, como los activadores del plasminógeno y las metaloproteasas de la matriz, que se estudiarán a continuación, y que tienen importancia en los fenómenos de remodelación que ocurren durante la invasión endotelial. Además, estas proteasas escinden a las proteínas extracelulares y producen fragmentos que regulan la angiogénesis<sup>62</sup>. La *endostatina*, por ejemplo, es un pequeño fragmento de una clase especial del colágeno que inhibe la proliferación endotelial y la angiogénesis<sup>63</sup>.

**Tabla 4-3. FACTOR DE CRECIMIENTO DEL ENDOTELIO VASCULAR (VEGF)**

<b>Proteínas</b>	Miembros de la familia: VEGF, VEGF-B, VEGF-C, PlGF Glucoproteína dimérica con muchas isoformas Las mutaciones dirigidas en el VEGF han causado vasculogénesis y angiogénesis defectuosas
<b>Producción</b>	A niveles bajos, se expresa en varios tejidos del adulto, y a niveles mayores en pocos sitios, como los podocitos glomerulares y los miocitos cardíacos
<b>Agentes inductores</b>	Hipoxia TGF- $\beta$ PDGF TGF- $\alpha$
<b>Receptores</b>	VEGF-R1 VEGF-R2 Circunscrito a las células endoteliales Las mutaciones en los receptores definen la vasculogénesis
<b>Funciones</b>	Favorece la angiogénesis Aumenta la permeabilidad vascular Estimula la migración de las células endoteliales Estimula la proliferación de las células endoteliales El VEGF-C produce hiperplasia selectiva de los vasos linfáticos Regula al alza la expresión endotelial del activador del plasminógeno, del inhibidor 1 del activador del plasminógeno, del factor intersticial y de la colagenasa intersticial

### Fibrosis (fibroplasia)

La fibrosis o fibroplasia se produce dentro del armazón del tejido de granulación de los neovasos y da lugar al depósito de la ECM que se forma inicialmente en el sitio de la reparación. En la fibrosis intervienen dos procesos: 1) *emigración y proliferación de los fibroblastos en el sitio de la lesión* y 2) *depósito de ECM por esas células*.

### PROLIFERACIÓN DE LOS FIBROBLASTOS

El tejido de granulación contiene muchos vasos sanguíneos recién formados. Como se ha afirmado antes, el VEGF favorece la angiogénesis, pero también es responsable de un marcado aumento de la permeabilidad vascular. Esto último da lugar a un depósito intenso de proteínas plasmáticas, como el fibrinógeno y la fibronectina del plasma, en la ECM y proporciona un estroma provisional para la penetración de los fibroblastos (y las células endoteliales). La migración de los fibroblastos hacia el sitio de la lesión y su ulterior *proliferación* son desencadenadas por numerosos factores del crecimiento, como el TGF- $\beta$ , PDGF, EGF, FGF, y las llamadas citocinas fibrogénicas, interleucina 1 (IL-1) y TNF- $\alpha$ . Estos factores de crecimiento proceden de las plaquetas, de diversas células inflamatorias y del endotelio activado. Los macrófagos, por ejemplo, son importantes elementos celulares constitutivos del tejido de granulación, responsables de la desaparición de los residuos extracelulares de fibrina, y de otras sustancias extrañas que se encuentran en el sitio de la reparación. Estas células elaboran también TGF- $\beta$ , FPDGF y el FGFb, y por tanto favorecen la migración y proliferación de los fibroblastos. Si existen estímulos quimiotácticos adecuados, puede haber aumento del nú-

mero de mastocitos, eosinófilos y linfocitos. Cada una de estas células puede favorecer, directa o indirectamente, la migración y proliferación de los fibroblastos. El factor de crecimiento más importante que participa en la fibrosis inflamatoria parece ser el TGF- $\beta$ , dada la multitud de efectos que favorecen el depósito de tejido fibroso. El TGF- $\beta$  es elaborado por la mayoría de las células del tejido de granulación, y produce *migración y proliferación de los fibroblastos, mayor síntesis de colágeno y fibronectina, y menor degradación de la ECM por parte de las metaloproteinasas* (se estudian más adelante). Además, el TGF- $\beta$  posee también acción quimiotáctica sobre los monocitos y produce angiogénesis *in vivo*, posiblemente induciendo la penetración de los macrófagos. En una serie de procesos fibróticos crónicos de los seres humanos y los animales de experimentación hay aumento de la expresión del TGF- $\beta$  en los tejidos.

### DEPÓSITO DE LA MATRIZ EXTRACELULAR

Conforme avanza la reparación, disminuye el número de células endoteliales y de fibroblastos que proliferan. Paulatinamente, los fibroblastos adquieren más capacidad de síntesis y depositan mayores cantidades de ECM. Los colágenos fibrilares forman la mayor parte del tejido conjuntivo en los sitios donde hay reparación, y son importantes para que las heridas, durante su curación, adquieran resistencia. Como se verá después, la síntesis de colágeno por los fibroblastos comienza bastante pronto (del 3.º al 5.º día) y se mantiene durante varias semanas, según sea el tamaño de la herida. Muchos de los factores de crecimiento que regulan la proliferación de los fibroblastos estimulan también la síntesis de la ECM (Tabla 4-4). Así, la síntesis del colágeno aumenta gracias a varios factores de crecimiento (PDGF, FGF, TGF- $\beta$ ) y a las citocinas (IL-1, IL-4), que son secretadas por los leucocitos y los fibroblastos durante la curación de las heridas. *Sin embargo, la acumulación final del colágeno depende, no sólo de su síntesis, sino también de su degradación* (como se verá más adelante). En último término, el armazón del tejido de granulación se convierte en una cicatriz formada por fibroblastos fusiformes, colágeno denso, fragmentos de tejido elástico y otros componentes de la ECM. Conforme la cicatriz se desarrolla, prosigue la regresión vascular para, finalmente, transformarse el tejido de granulación ricamente vascularizado en una cicatriz pálida y avascular.

### Remodelación tisular

Para que el tejido de granulación sea sustituido por una cicatriz, es necesario que se produzcan cambios en la composi-

**Tabla 4-4. LOS FACTORES DE CRECIMIENTO EN LA CURACIÓN DE LAS HERIDAS**

Quimiotaxis de los monocitos	PDGF, FGF, TGF- $\beta$
Migración de los fibroblastos	PDGF, EGF, FGF, TGF- $\beta$ , TNF
Proliferación de los fibroblastos	PDGF, EGF, FGF, TNF
Angiogénesis	VEGF, Ang, FGF
Síntesis del colágeno	TGF- $\beta$ , PDGF, TNF
Secreción de colagenasa	PDGF, FGF, EGF, TNF, TGF- $\beta$ la inhibe

ción de la ECM. Algunos factores del crecimiento que estimulan la síntesis de colágeno y otras moléculas del tejido conjuntivo modulan también la síntesis y activación de las *metaloproteinasas*, las enzimas que sirven para degradar esos componentes de la ECM. El resultado final de los procesos de *síntesis* y *degradación* es la *remodelación* del armazón o trama del tejido conjuntivo, una característica importante tanto de la inflamación crónica como de la reparación de las heridas.

La *degradación del colágeno y de otras proteínas de la ECM* se consigue gracias a una familia de *metaloproteinasas de la matriz*, cuya actividad depende de los iones de zinc<sup>64</sup> (Fig. 4-16). (Éstas deben distinguirse de la elastasa de los neutrófilos, de la catépsina G, las cininas, plasmína y otras enzimas proteolíticas importantes anteriormente citadas y que pueden degradar también a los componentes de la ECM, pero que son *proteinasas de serina, y no metaloenzimas*). Las metaloproteinasas son: *colagenasas intersticiales*, que descomponen a los colágenos fibrilares de los tipos I, II y III; *gelatinasas* (o *colagenasas de tipo IV*), que degradan al colágeno amorfo y la fibronectina; *estromelisin*, que actúan sobre di-

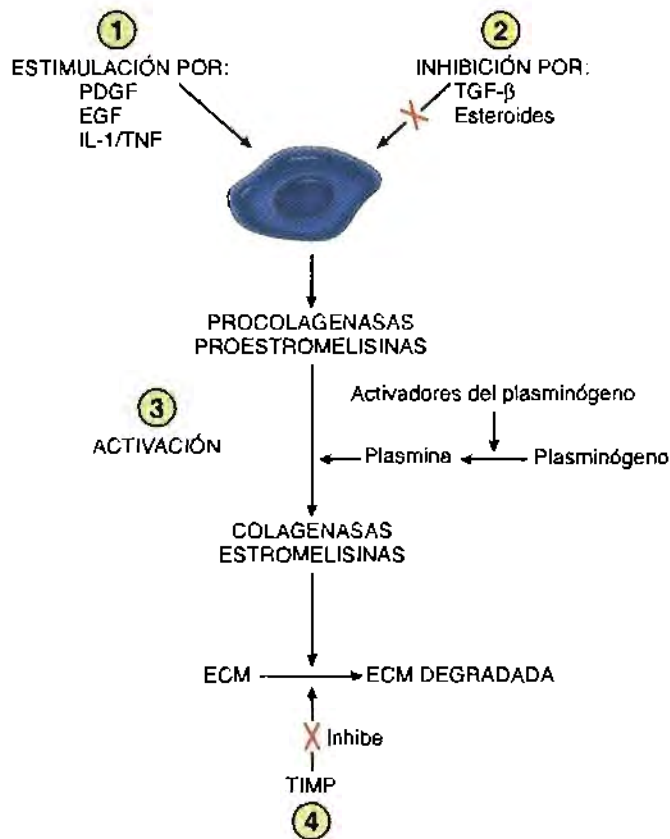


Figura 4-16

Regulación de las metaloproteinasas de la matriz. Los cuatro mecanismos que se citan son: 1) regulación de la síntesis por diversos factores de crecimiento o citocinas, 2) inhibición de la síntesis por los corticosteroides o por el TGF- $\beta$ , 3) regulación de la activación de los precursores secretados pero inactivos, y 4) bloqueo de las enzimas por inhibidores tisulares específicos de la metaloproteinasas (TIMP). (Modificado de Matrisian LM: Metalloproteinases and their inhibitors in matrix remodeling. Trends Genet 6:122, 1990, con autorización de Elsevier Science.)

versos componentes de la ECM, como los proteoglicanos, la laminina, fibronectina y los colágenos amorfos; y el grupo de las *metaloproteinasas de la matriz unidas a la membrana (MBMM, del inglés membrane-bound matrix metalloproteinases)*, que son proteasas asociadas a la superficie celular<sup>65</sup>. Estas enzimas las producen distintas clases de células (fibroblastos, macrófagos, neutrófilos, células sinoviales y algunas células epiteliales), y su secreción es inducida por ciertos estímulos, como los factores de crecimiento (PDGF, FGF), las citocinas (IL-1, TNF- $\alpha$ ), la fagocitosis y los estrés físicos. Además, son inhibidas por el TGF- $\beta$  y los esteroides. Las colagenasas descomponen al colágeno en condiciones normales, cortando la triple espiral en dos fragmentos desiguales que, después, quedan expuestos a la digestión por otras proteasas. Esto es potencialmente nocivo para el organismo, pero como la enzima es elaborada en forma latente (procolagenasa), debe ser activada por sustancias químicas, como el HOCl (producido, como se recordará, durante la explosión oxidativa de los leucocitos) y las proteasas (plasmína).

Una vez formadas, las metaloproteinasas activadas de la matriz son inhibidas rápidamente por un grupo de *inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMP, del inglés tissue inhibitors of metalloproteinase)*, que son producidos por la mayoría de las células mesenquimatosas<sup>66</sup>, y que impiden la acción descontrolada de esas proteinasas (Fig. 4-16). Se ha comprobado que las colagenasas y sus inhibidores están regulados espacial y temporalmente durante la curación de las heridas, y que son esenciales durante el desbridamiento de los sitios lesionados y la remodelación del tejido conjuntivo necesarios para reparar los defectos.

## CURACIÓN DE LAS HERIDAS

La curación de las heridas es un fenómeno complejo, pero ordenado, que comprende varios procesos<sup>67</sup>:

- Inducción de un proceso inflamatorio agudo desencadenado por la lesión inicial.
- Regeneración de las células parenquimatosas.
- Migración y proliferación tanto de las células parenquimatosas como de los elementos del tejido conjuntivo.
- Síntesis de las proteínas de la ECM.
- Remodelación de los componentes de los tejidos conjuntivo y parenquimatoso.
- Formación de colágeno y desarrollo de resistencia por la herida.

Los mecanismos íntimos de la mayoría de estos fenómenos ya se han estudiado y comprenden: los mediadores de la inflamación aguda (Capítulo 3); al papel de los factores de crecimiento; las interacciones mutuas célula-ECM durante la emigración, proliferación y diferenciación celular; y los mecanismos de la angiogénesis y de la fibrosis, descritos al comienzo de este capítulo. La curación de las heridas de la piel nos servirá para ilustrar los principios generales de la curación de las heridas que son aplicables a todos los tejidos<sup>68</sup>. Sin embargo, como se verá en los próximos capítulos, cada órgano tiene células especializadas que proporcionan alguna especificidad de órgano a los fenómenos de la curación.

### Curación por primera intención (heridas con bordes aproximados)

El caso menos complicado de reparación de una herida es la curación de una incisión quirúrgica limpia y aséptica, con bordes aproximados por la sutura quirúrgica (Fig. 4-17). Esta curación se llama *unión primaria* o *curación por primera intención*. La incisión provoca la muerte de un pequeño número de células epiteliales y del tejido conjuntivo además de la pérdida de la continuidad de la BM epitelial. El estrecho surco de la incisión se llena inmediatamente de sangre coagulada que contiene fibrina y hematíes; la deshidratación de los coágulos superficiales forma la bien conocida costra que cubre la herida.

A las 24 horas, aparecen neutrófilos en los bordes de la incisión que se dirigen hacia el coágulo de fibrina. Los bordes epidérmicos seccionados se engruesan *al multiplicarse las células basales*, y al cabo de 24 a 48 horas, los espaldones de células epiteliales de los bordes migran y proliferan en los bordes dérmicos de la incisión, depositando los elementos integrantes de la BM conforme se desplazan. Finalmente, se fusionan en la línea media, por debajo de la costra superficial, produciéndose así una capa epitelial continua pero delgada.

Al tercer día, los neutrófilos han sido sustituidos en gran parte por macrófagos. *El tejido de granulación invade progresivamente el espacio vacío creado por la incisión*. Los bordes

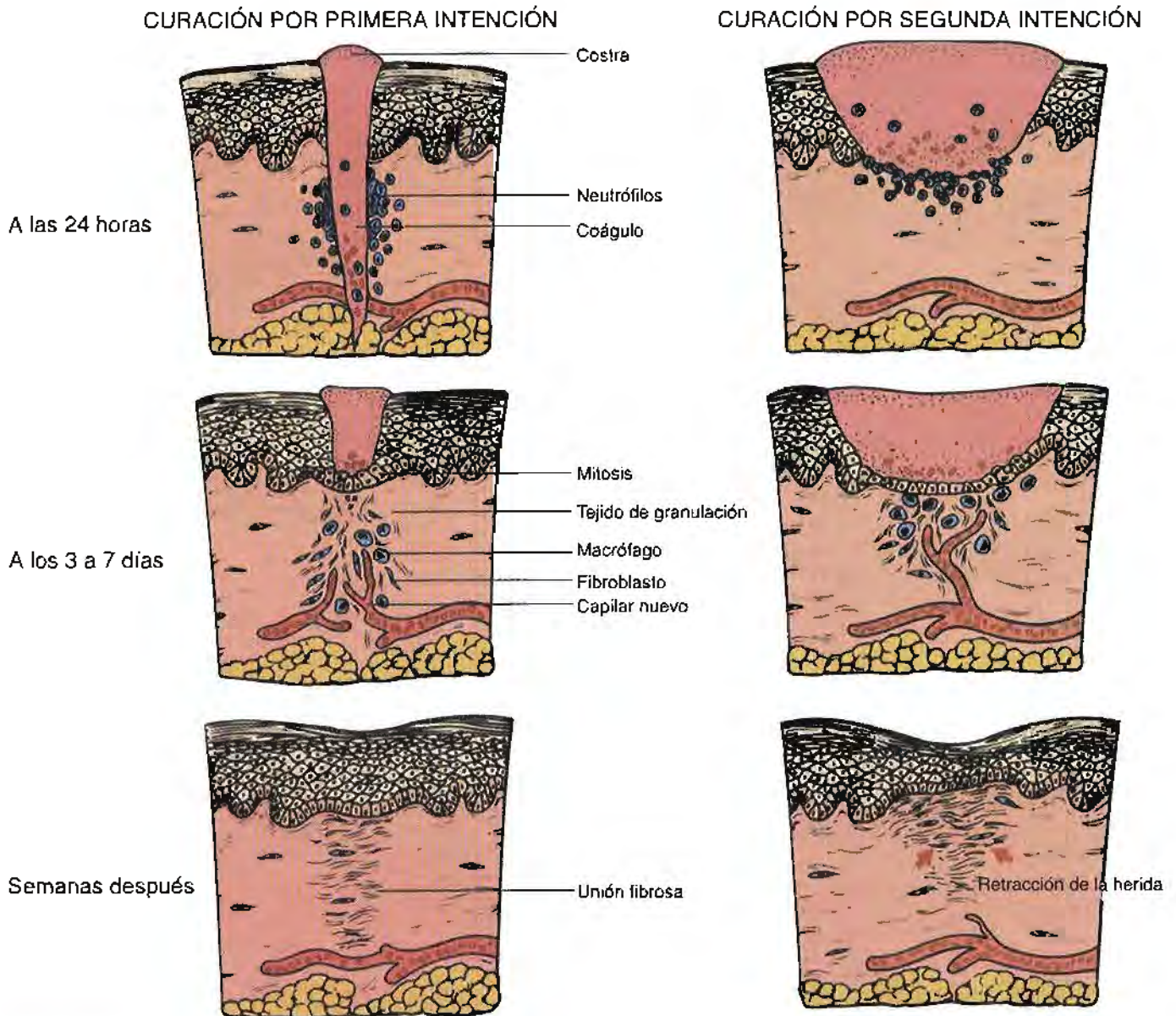


Figura 4-17

Fases de la curación de las heridas por primera intención (a la izquierda) y por segunda intención (a la derecha). En esta última, la cicatriz resultante es mucho más pequeña que la lesión original gracias a la retracción de la herida.

de la misma contienen ya fibras colágenas, pero al principio esas fibras están dispuestas verticalmente y no mantienen unidos los bordes de la herida. Las células epiteliales siguen proliferando y engrosando la capa que cubre a la epidermis.

Al quinto día, el espacio de la incisión está repleto de tejido de granulación y la neovascularización es máxima. La fibrillas de colágeno se vuelven más abundantes y comienzan a soldarse los bordes de la incisión. La epidermis recupera su espesor normal y, al diferenciarse las células epiteliales, se obtiene una arquitectura epidérmica bien desarrollada con una superficie queratinizada.

En la segunda semana, se deposita colágeno continuamente y hay proliferación de fibroblastos. El infiltrado leucocitario, el edema y la riqueza vascular han desaparecido en gran parte. En este momento, comienza a palidecer la herida, un largo proceso que se produce gracias a la creciente acumulación de colágeno en la cicatriz de la incisión y que se acompaña de la desaparición progresiva de los conductos vasculares.

Al final del primer mes, la cicatriz está formada por un tejido conjuntivo celular sin infiltrado inflamatorio, y cubierto ahora por una epidermis íntegra (Fig. 4-17). Los anejos de la dermis que se destruyeron en la línea de incisión se pierden definitivamente. A partir de ese momento, aumenta la resistencia elástica de la herida, pero pueden necesitarse meses para que la zona herida consiga su resistencia máxima. Aunque la mayoría de las lesiones cutáneas curan completamente, el resultado final puede que no sea perfecto desde el punto de vista funcional. Los anejos epidérmicos no se regeneran y en la malla de colágeno mecánicamente eficiente, situada en la zona dérmica no lesionada, persiste una cicatriz densa de tejido conjuntivo.

### Curación por segunda intención (heridas con bordes separados)

Cuando la destrucción de células y tejidos es mayor, como ocurre en un infarto, úlceras inflamatorias, abscesos y heridas que dejan grandes defectos, el proceso de la reparación es más complicado (Fig. 4-17). El denominador común de todos estos casos es un gran defecto tisular que es necesario rellenar. La regeneración de las células parenquimatosas no es suficiente para reconstruir del todo la arquitectura inicial. Para conseguir la reparación completa es necesario que en los bordes se forme un tejido de granulación abundante. Esta clase de reparación se conoce como *unión secundaria* o *curación por segunda intención*. La curación secundaria se distingue de la primaria en los siguientes aspectos:

1. Inevitablemente, los grandes defectos tisulares tienen al principio más fibrina y más residuos necróticos y exudados, que deben ser eliminados. Por consiguiente, la *reacción inflamatoria es más intensa*.
2. Se forman cantidades mucho mayores de tejido de granulación. Cuando se produce un gran defecto en los tejidos profundos, en una víscera por ejemplo, el tejido de granulación, con sus numerosos leucocitos depuradores de residuos, se encarga totalmente del cierre de la herida, porque el drenaje superficial es imposible.
3. Quizá el hecho que distingue más claramente a la curación primaria de la secundaria es el fenómeno de *retracción de la herida*.

la herida, que ocurre en las grandes heridas superficiales. Los amplios defectos en la piel de un conejo se reducen hasta el 5 ó 10 % de su tamaño inicial en unas 6 semanas, en gran parte por retracción. La retracción se ha adscrito, parcialmente al menos, a la presencia de *miofibroblastos* (fibroblastos alterados que poseen las características ultraestructurales de las fibras musculares lisas).

*Que una herida cure por primera o por segunda intención depende de la naturaleza de la herida, y no del propio proceso de la curación.*

### Resistencia de las heridas

Ahora volvemos a la pregunta de cuánto tiempo tarda una herida cutánea en conseguir su máxima resistencia, y qué sustancias contribuyen a esa resistencia. Cuando se retiran las suturas, generalmente al final de la primera semana, la resistencia de la herida es de un 10 % aproximadamente de la que tiene la piel íntegra, pero luego aumenta rápidamente en las 4 semanas siguientes. Después, durante el tercer mes, aproximadamente, que sigue a la producción de la herida, la resistencia sigue aumentando, aunque más lentamente, y finalmente alcanza una meseta que supone alrededor del 70 al 80 % de la resistencia elástica que tiene la piel intacta, y que puede permanecer así durante toda la vida. La recuperación de la resistencia elástica se consigue porque la producción de colágeno supera a su degradación en los dos primeros meses, y por las modificaciones estructurales que experimentan las fibras colágenas (entrecruzamientos, mayor tamaño de las fibras), cuando más adelante se interrumpe la síntesis de colágeno.

Resumiendo, la curación de las heridas, como modelo de reparación tisular, es un proceso dinámico y variable (Fig. 4-18). Primero hay una fase de inflamación, seguida de una etapa de fibroplasia, y después se produce la remodelación tisular y la

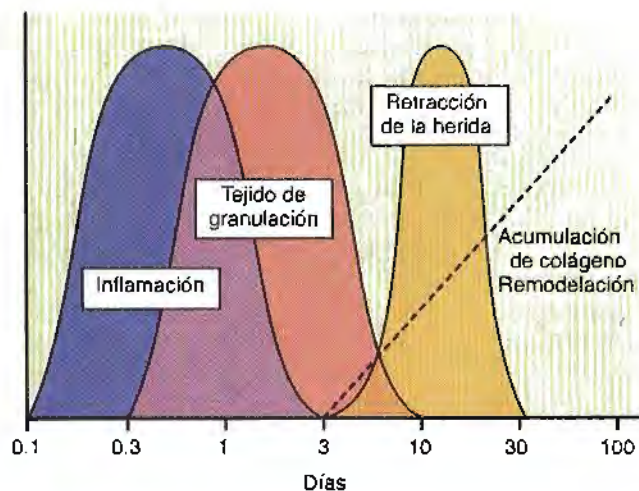


Figura 4-18

Fases sucesivas de la curación de las heridas. (Modificado de Clark RA: In Goldsmith LA (ed): *Physiology, Biochemistry and Molecular Biology of the Skin*, 2nd ed., Vol I. New York, Oxford University Press, 1991, p 577.)

cicatrización. Los distintos mecanismos que se producen en momentos diferentes provocan la liberación de señales químicas, que sirven para modular ordenadamente la migración, proliferación y diferenciación de las células, así como la síntesis y degradación de las proteínas de la ECM. A su vez, estas proteínas influyen directamente sobre los fenómenos celulares y regulan la reactividad celular a los factores solubles del crecimiento. El secreto de la organización aparentemente precisa de todos estos fenómenos, que ocurren en condiciones normales, sigue estando más allá de lo que somos capaces de percibir, pero es casi seguro que se encuentra en la regulación de determinados mediadores solubles y de los correspondientes receptores que se hallan situados en ciertas células; en las interacciones célula-matriz; y en una acción controladora ejercida por ciertos factores físicos, como las fuerzas que se generan al cambiar la forma de las células.

## Factores locales y generales que influyen en la curación de las heridas

Se han expuesto las manifestaciones habituales de la reparación y revisado ordenadamente la curación de las heridas en las personas normales. Pero estos procesos se alteran cuando actúan varios factores, conocidos unos y desconocidos otros, que con frecuencia deterioran la calidad y eficacia de la inflamación y la reparación. Estas influencias abarcan a *factores del huésped* que son tanto *generales como locales*. Los factores generales son los siguientes:

- **La nutrición** influye profundamente en la curación de las heridas. El déficit de proteínas, por ejemplo, y especialmente la carencia de vitamina C, inhiben la síntesis de colágeno y retrasan la curación.
- **El estado metabólico** puede alterar la curación de las heridas. La diabetes mellitus, por ejemplo, se acompaña de retraso de la curación.
- **El estado circulatorio** puede modificar la curación de las heridas. Un *riego sanguíneo insuficiente*, causado habitualmente por la arteriosclerosis o por alteraciones de las venas que entorpecen el drenaje venoso, dificulta también la curación.
- **Las hormonas**, como los *glucocorticoides*, poseen efectos antiinflamatorios que influyen sobre varios componentes de la inflamación y la fibroplasia; además, estos agentes inhiben la síntesis de colágeno.

Los factores locales que influyen en la curación son los siguientes:

- **La infección**, que es la causa aislada más importante de retraso de la curación.
- **Los factores mecánicos**, como la movilización precoz de las heridas, pueden retrasar la curación.
- **Los cuerpos extraños**, como las suturas innecesarias, o los fragmentos de acero, vidrio, o incluso de hueso, constituyen obstáculos para la curación.
- **El tamaño, la localización y la clase de herida influyen en la curación**. Las heridas de áreas muy vascularizadas, como las de la cara, curan más rápidamente que las situadas en regiones poco vascularizadas, como los pies. Como ya

se ha señalado, las pequeñas lesiones intencionadas curan más de prisa que las heridas más grandes causadas por traumatismos no penetrantes.

## Aspectos anormales de la reparación de las heridas

La curación de las heridas puede complicarse si se producen alteraciones en cualquiera de los procesos básicos de la reparación. Estas anomalías pueden dividirse en tres grandes grupos: 1) *formación deficiente de la cicatriz*, 2) *formación excesiva de los componentes de la reparación*, y 3) *aparición de contracturas*. A continuación, se comentan unos ejemplos de cada clase de alteraciones de la curación.

La *formación insuficiente* de tejido de granulación o del agarre de una cicatriz puede causar dos clases de complicaciones: la *dehiscencia de la herida* y la *ulceración* de la misma. La dehiscencia, quiebra o separación de los bordes de la herida es más frecuente después de intervenciones quirúrgicas sobre el abdomen y se debe al aumento de la presión abdominal. Esta distensión mecánica que experimenta la herida abdominal puede estar provocada por los vómitos, la tos o un fleo. Las heridas pueden ulcerarse por falta de vascularización suficiente durante la reparación. Por ejemplo, es frecuente que las heridas de los miembros inferiores se ulceren en las personas con aterosclerosis vascular periférica (Capítulo 12). Tampoco curan las heridas que se forman en las áreas privadas de sensibilidad. Estas úlceras neuropáticas se observan a veces en los pacientes con neuropatía periférica de origen diabético (Capítulos 20 y 29).

La *formación excesiva* de los elementos que intervienen en el proceso de la reparación también puede causar complicaciones en la curación de las heridas. Pueden surgir problemas del crecimiento incluso en lo que inicialmente puede comenzar como una curación aparentemente normal. Así, si se acumulan cantidades excesivas de colágeno, pueden formarse cicatrices excesivas de aspecto tumoral, llamadas *queloides* o *cicatrices hipertróficas* (Fig. 4-19). La formación de queloides depende, al parecer, de una predisposición individual, y por razones desconocidas es una anomalía algo más frecuente en los sujetos de raza negra. Todavía se ignoran los mecanismos que intervienen en la formación de los queloides. Otra alteración de la curación de las heridas es la formación excesiva de tejido de granulación, que sobresale sobre la piel circundante e impide realmente la reepitelización. Esto se conoce como *granulación exuberante* (o con más pasión literaria, *el orgullo de la carne*). La granulación excesiva hay que eliminarla por cauterización o extirparla quirúrgicamente, para que el epitelio recupere su continuidad. Finalmente, y por fortuna raras veces, las lesiones traumáticas o las cicatrices de una incisión van seguidas de una proliferación exuberante de fibroblastos y otros elementos del tejido conjuntivo que, de hecho, pueden reaparecer después de su extirpación. Estas lesiones, llamadas *desmoides* o *fibromatosis agresivas*, ocupan un lugar intermedio entre las proliferaciones benignas y los tumores de bajo grado de malignidad. La frontera que separa a las hiperplasias benignas características de la reparación y a las verdaderas neoplasias es, con frecuencia, una línea no muy bien delimitada (Capítulo 8).



Figura 4-19

Queloides. (De Murphy GF, Herzberg AJ: Atlas of Dermatopathology. Philadelphia, WB Saunders, 1996, p 219.)

La retracción del tamaño de una herida es una parte importante del proceso de la curación normal. Cuando este proceso se exagera, hablamos de *contractura*, que acaba produciendo deformidades de la herida y los tejidos circundantes. Las contracturas tienden a aparecer especialmente en las palmas de las manos, plantas de los pies y cara anterior del tórax. Generalmente se observan después de sufrir quemaduras graves y pueden llegar a comprometer el movimiento de las articulaciones.

Los mecanismos que subyacen a la fibroplasia durante la reparación de las heridas (proliferación celular, interacciones célula-célula y célula-matriz, y depósito de ECM) se parecen a los que ocurren en la fibrosis inflamatoria crónica de algunas enfermedades, como la artritis reumatoide, la fibrosis pulmonar y la cirrosis hepática. Sin embargo, y a diferencia de la ordenada curación de las heridas, en los casos de enfermedad persisten los estímulos que pusieron en marcha la fibroplasia o se desarrollan reacciones inmunitarias y autoinmunitarias. En esas reacciones, las interacciones linfocito-monocito mantienen la síntesis y secreción de los factores de crecimiento y de las citocinas fibrogénicas, de las enzimas proteolíticas y de otras moléculas biológicamente activas. La degradación del colágeno por acción de las colagenasas, por ejemplo, que es importante para la remodelación normal de las heridas que están curando, produce gran parte de las destrucciones articulares que se observan en la artritis reumatoide (Capítulo 28).

## VISIÓN GENERAL SOBRE LA REACCIÓN INFLAMATORIA-REPARADORA

Con esto concluye el estudio iniciado en el Capítulo 1 sobre las lesiones celulares y tisulares, la reacción a esas lesiones a través del proceso inflamatorio (Capítulo 3), y los fenómenos subyacentes a la reparación de las lesiones celulares y tisulares mediante la regeneración o la fibrosis. Llegados a este punto, una mirada retrospectiva quizá ayude a recordar la multitud de cambios que aparecen simultánea o sucesivamente en los distintos tipos de lesiones y en el ulterior proceso de la reparación inflamatoria. En la Figura 4-20, se repasan las posi-



Figura 4-20

Vías que sigue la reparación de los tejidos después de una lesión inflamatoria aguda.

bles vías/secuencias que sigue el proceso de la reparación. En este esquema se hace hincapié en algunos conceptos importantes. No todas las lesiones producen daños permanentes; algunas se resuelven con una recuperación casi absoluta de la estructura y la función normales. Con más frecuencia, la lesión y la respuesta inflamatoria producen una cicatriz residual. Aunque la cicatrización sea funcionalmente imperfecta, constituye una especie de remiendo que permite al parénquima restante seguir funcionando con mayor o menor actividad. Sin embargo, a veces, la cicatriz es tan grande, o está situada en lugares tan estratégicos, que puede ocasionar un trastorno funcional permanente, como ocurre con la cicatriz de un infarto de miocardio. En este caso, el tejido fibroso no sólo representa la pérdida de una porción de músculo previamente contráctil, sino que además constituye un lastre permanente para el miocardio residual sobrecargado. En la figura no están representadas las vías de la inflamación crónica que se describen en el Capítulo 3. En la inflamación crónica, hay una lesión persistente que suele provocar destrucción de los tejidos y cicatrización.

Los procesos de la inflamación y reparación ponen de relieve la considerable capacidad del cuerpo humano para recuperarse por sí mismo, sobrepasando con mucho la eficacia de cualquier ingenio construido por los seres humanos.

REFERENCIAS

1. McCarthy NJ, et al: Apoptosis in the development of the immune system: growth factors, clonal selection, and bcl 2. *Cancer Metastasis Rev* 11:157, 1992.
2. Baserga R: *The Biology of Cell Reproduction*. Cambridge, MA, Harvard University Press, 1985.
3. Hunter T: Oncoprotein networks. *Cell* 86:333, 1997.
4. Sporn MB, Roberts AB: Autocrine secretion—10 years later. *Ann Intern Med* 117:408, 1992.
5. Marshall CJ: Specificity of receptor tyrosine kinase signaling: transient versus sustained extracellular signal-regulated kinase activation. *Cell* 80:179, 1995.
6. Ihle JN: Cytokine receptor signalling. *Nature* 377:591, 1995.
7. Neer EJ: Heterotrimeric G proteins: organizers of transmembrane signals. *Cell* 80:249, 1995.
8. Macara IG, et al: The ras superfamily of GTPases. *FASEB J* 10:625, 1996.
9. Seger R, Krebs EG: The MAPK signaling cascade. *FASEB J* 9:726, 1995.
10. Carpenter CL, Cantley LC: Phosphatidylinositol kinases. *Curr Opin Cell Biol* 8:153, 1996.
11. Hemmings BA: Akt signaling: linking membrane events to life and death decisions. *Science* 275:628, 1997.
12. Berridge ME: Inositol triphosphate and calcium signaling. *Nature* 361:315, 1993.
13. Montminy MR: Transcriptional regulation by cAMP. *Annu Rev Biochem* 66:807, 1997.
14. Daniell JE: STATs and gene regulation. *Science* 277:1630, 1997.
15. Kyriakis JM, Avruch J: Sounding the alarm: protein kinase cascades activated by stress and inflammation. *J Biol Chem* 271:24313, 1996.
16. Tjian R, Maniatis T: Transcriptional activation: a complex puzzle with few easy pieces. *Cell* 77:5, 1994.
17. Hill CS, Treisman R: Transcriptional regulation by extracellular signals: mechanisms and specificity. *Cell* 80:199, 1995.
18. Hunter T, Pines J: Cyclins and cancer: II. Cyclin D and CDK inhibitors come of age. *Cell* 89:573, 1994.
19. Morgan DO: Principles of CDK regulation. *Nature* 274:131, 1995.
20. Nasmyth K: Viewpoint: putting the cell cycle in order. *Science* 274:1643, 1996.
21. King RW, et al: How proteolysis drives the cell cycle. *Science* 274:1652, 1996.

22. Sherr CJ, Roberts JM: Inhibitors of mammalian G1 cyclin-dependent kinases. *Genes Dev* 9:1149, 1995.
23. Sherr CJ: Cancer cell cycles. *Science* 274:1672, 1996.
24. Elledge SJ: Cell cycle checkpoints: preventing an identity crisis. *Science* 274:1664, 1996.
25. Massagué J: TGF $\beta$  signaling: receptors, transducers and Mad proteins. *Cell* 85:947, 1996.
26. Wrana J, Pawson T: Mad about SMADs. *Nature* 388:28, 1997.
27. Polyak K, et al: Cloning of p27<sup>Kip1</sup>, a cyclin-dependent kinase inhibitor and potential mediator of extracellular antimitogenic signals. *Cell* 78:59, 1994.
28. Cohen S: Isolation of a mouse submaxillary gland protein accelerating incisor eruption and eyelid opening in a newborn animal. *J Biol Chem* 237:1555, 1962.
29. Carpenter G, Cohen S: Epidermal growth factor. *J Biol Chem* 265: 7709, 1990.
30. Heldin C-H: Structural and functional studies of platelet-derived growth factor. *EMBO J* 11:4251, 1992.
31. Betsholtz C, Raines EW: Platelet-derived growth factor: a key regulator of connective tissue cells in embryogenesis and pathogenesis. *Kidney Int* 51:1361, 1997.
32. Friesel RE, Maciag T: Molecular mechanism of angiogenesis: fibroblast growth factor signal transduction. *FASEB J* 9:919, 1995.
33. Dvorak HF, et al: Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hypermeability, and angiogenesis. *Am J Pathol* 146:1029, 1995.
34. Jeltsch M, et al: Hyperplasia of lymphatic vessels in VEGF-C transgenic mice. *Science* 276:1423, 1997.
35. Roberts AB, Sporn MB: The transforming growth factors- $\beta$ . In Sporn MD, Roberts AB (eds): *Handbook of Experimental Pharmacology: Peptide Growth Factors and Their Receptors*. New York, Springer-Verlag, 1990, p 419.
36. Munger JS, et al: Latent transforming growth factor- $\beta$ : structural features and mechanisms of activation. *Kidney Int* 51:1376, 1997.
37. Vernon RB, Sage EH: Between molecules and morphology: Extracellular matrix and creation of vascular form. *Am J Pathol* 147:873, 1995.
38. Hay ED (ed): *Cell Biology of Extracellular Matrix*, 2nd ed. New York, Plenum Press, 1991.
39. Yurchenco PD, O'Rear JJ: Basal lamina assembly. *Curr Opin Cell Biol* 6:674, 1994.
40. Prockop DJ, Kivirikko KI: Collagens: molecular biology, diseases and potentials for therapy. *Ann Rev Biochem* 64:403, 1995.
41. Rosenbloom J, et al: Extracellular matrix 4: the elastic fiber. *FASEB J* 7:1208, 1993.
42. Reinhardt DP: The structure and function of fibrillin. *Ciba Found Symp* 192:128, 1995.
43. Potts JR, Campbell ID: Fibronectin structure and assembly. *Curr Opin Cell Biol* 6:648, 1994.
44. Timpl R, Brown JC: The laminin. *Matrix Biol* 14:275, 1994.
45. Hynes RO: Integrins: versatility, modulation and signalling in cell adhesion. *Cell* 69:11, 1992.
46. Clark EA, Brugge JS: Integrins and signal transduction pathways: the road taken. *Science* 268:233, 1995.
47. Wang N, et al: Mechanotransduction across the cell surface and through the cytoplasm. *Science* 260:1124, 1993.
48. Motamed K, Sage EH: Regulation of vascular morphogenesis by the matrixellular protein SPARC. *Kidney Int* 51:1383, 1997.
49. Bornstein P: Diversity of function is inherent in matrixellular proteins: an appraisal of thrombospondin 1. *J Cell Biol* 130:503, 1995.
50. Rodan GA: Osteopontin overview. *Ann N Y Acad Sci* 760:1, 1995.
51. Chiquet-Ehrismann R: Tenascins, a growing family of ECM proteins. *Experientia* 51:853, 1995.
52. Iozzo R: Proteoglycans of the extracellular environment: clues from the gene and protein side offer novel perspectives in molecular diversity and function. *FASEB J* 10:598, 1996.
53. Bemfield M, et al: Biology of syndecans: a family of transmembrane heparan sulfate proteoglycans. *Ann Rev Cell Biol* 8:365, 1992.
54. Laurent TC: The structure and function of hyaluronan: an overview. *Immunol Cell Biol* 74:A1, 1996.
55. Risau W: Mechanism of angiogenesis. *Nature* 386:671, 1997.
56. Folkman J, D'Amore PA: Blood vessel formation: what is its molecular basis. *Cell* 87:1153, 1996.
57. Hanahan D: Signaling vascular morphogenesis and maintenance. *Science* 277:48, 1997.



58. Davis S, et al: Isolation of angiopoietin-1, a ligand for the TIE2 receptor by secretion-trap expression cloning. *Cell* 87:1161, 1996.
59. Maisonpierre PC, et al: Angiopoietin-2, a natural antagonist for Tie2 that disrupts in vivo angiogenesis. *Science* 277:55, 1997.
60. Vikkula M, et al: Vascular dysmorphogenesis caused by an activating mutation in the receptor tyrosine kinase TIE2. *Cell* 87:1181, 1996.
61. Brooks PC, et al: Requirement of vascular integrin  $\alpha v \beta 3$  for angiogenesis. *Science* 264:569, 1994.
62. Sage EH: Pieces of eight: bioactive fragments of extracellular proteins as regulators of angiogenesis. *Trends Cell Biol* 7:182, 1997.
63. O'Reilly MS, et al: Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *Cell* 88:277, 1997.
64. Goetzl EJ: Matrix metalloproteinases in immunity. *J Immunol* 156:1, 1996.
65. Turner AJ, Tazawa K: Mammalian membrane metalloproteinases. *FASEB J* 11:355, 1997.
66. Stetler-Stevenson WG: Dynamics and matrix turnover during pathologic remodeling of the ECM. *Am J Pathol* 148:1345, 1996.
67. Clark RAF (ed): *The molecular and Cellular Biology of Wound Repair*. New York, Plenum, 1996.
68. Martin P: Wound healing—aiming for perfect skin regeneration. *Science* 276:75, 1997.

# Trastornos hemodinámicos, trombosis y shock

Richard N. Mitchell y Ramzi S. Cotran

**EDEMA**  
**HIPEREMIA Y CONGESTIÓN**  
**HEMORRAGIA**  
**HEMOSTASIA Y TROMBOSIS**  
**HEMOSTASIA NORMAL**  
 Endotelio  
*Propiedades antitrombóticas*

*Propiedades protrombóticas*  
 Plaquetas  
 Cascada de la coagulación  
**TROMBOSIS**  
**COAGULACIÓN INTRAVASCULAR  
 DISEMINADA**  
**EMBOLIA**

**TROMBOEMBOLIA PULMONAR**  
**TROMBOEMBOLIAS NO  
 PULMONARES**  
**EMBOLIA GRASA**  
**EMBOLIA GASEOSA**  
**EMBOLIA DE LÍQUIDO  
 AMNIÓTICO**

**INFARTO**  
**CLASES DE INFARTOS**  
**FACTORES QUE INFLUYEN  
 EN LA APARICIÓN  
 DE UN INFARTO**  
**SHOCK**

La normalidad y el buen funcionamiento de las células y los tejidos depende no sólo de la integridad de la circulación sanguínea para ceder el oxígeno, sino también de una homeostasis normal de los líquidos. En este capítulo se revisan los principales trastornos hemodinámicos y del mantenimiento del riego sanguíneo. Estas alteraciones son: el edema, la congestión vascular, la hemorragia, la trombosis, la embolia, el infarto y el shock. Todas ellas pueden ser desencadenadas por trastornos del riego sanguíneo o del equilibrio de los líquidos, y pueden causar gran morbilidad, e incluso mortalidad. El edema pulmonar, por ejemplo, que aparece al aumentar la presión hidrostática de los vasos pulmonares, puede ser la complicación final de una cardiopatía isquémica o valvular. Igualmente, la hemorragia y el shock pueden ser las secuelas mortales de lesiones tan distintas como los traumatismos o las infecciones. Las trombosis, embolias e infartos son responsables de tres de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en la población del mundo occidental: el infarto de

miocardio, la embolia pulmonar y los accidentes cerebrovasculares (ictus). Por tanto, los trastornos hemodinámicos que se describen en este capítulo son importantes en un amplio grupo de enfermedades humanas.

## EDEMA

El agua constituye un 60 % aproximadamente de la porción magra del cuerpo; dos tercios de ella es agua intracelular y el resto ocupa los compartimientos extracelulares, en su mayor parte formando el líquido intersticial (sólo un 5 % del agua corporal total se encuentra en el plasma sanguíneo). El término *edema* indica aumento del líquido situado en los espacios intersticiales de los tejidos. Además, y según su localización, las colecciones líquidas que ocupan las distintas cavidades corporales se designan con los nombres de *hidrotórax*, *hidro-*

pericardio e hidropertoneo (este último llamado con mayor frecuencia *ascitis*). La *anasarca* es un edema intenso y generalizado que produce gran hinchazón del tejido subcutáneo.

En la Tabla 5-1 se citan las variedades fisiopatológicas del edema. A continuación se describen más detalladamente las causas no inflamatorias del edema; y en el Capítulo 3 se estudian los mecanismos del edema inflamatorio, que depende en gran parte de aumentos localizados de la permeabilidad vascular.

En general, los principales factores que gobiernan el desplazamiento de los líquidos entre los espacios vascular e intersticial son las fuerzas opuestas de la presión hidrostática vascular, por un lado, y de la presión coloidosmótica del plasma, por otro. Normalmente, toda salida de líquido por el extremo arteriolar de la microcirculación hacia el intersticio se compensa prácticamente con la entrada de líquidos a la circulación por el extremo de las vénulas; la pequeña cantidad de líquido intersticial sobrante suele ser drenada por los linfáticos. Cualquier aumento de la presión capilar o cualquier disminución de la presión coloidosmótica puede producir un aumento del líquido intersticial (Fig. 5-1). Cuando en cualquiera

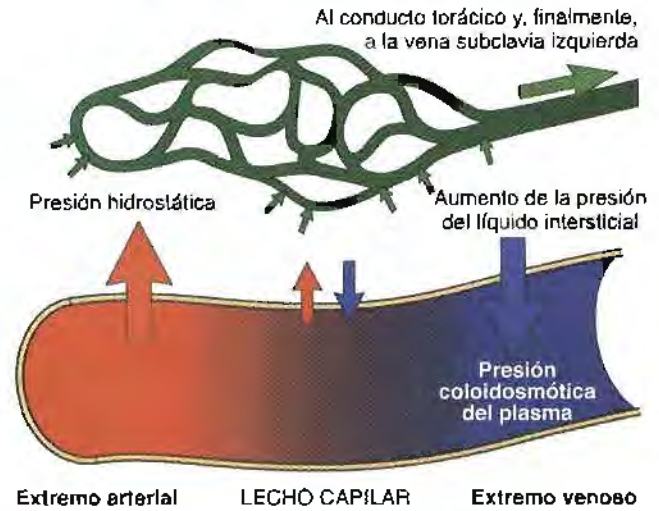


Figura 5-1

Factores que afectan al equilibrio de los líquidos a través de las paredes de los capilares. Las fuerzas hidrostáticas y osmóticas que actúan sobre los capilares suelen guardar un equilibrio, de modo que normalmente *no hay pérdida neta ni exceso de líquidos* a través del lecho capilar. Pero el *aumento* de la presión hidrostática o la *disminución* de la presión osmótica del plasma dan lugar a la acumulación final de líquido en el espacio extravascular (*edema*). Cuando se eleva la presión del líquido intersticial, los linfáticos (isulares) retiran gran parte de los líquidos en exceso, devolviéndolos finalmente a la circulación a través del conducto torácico. Si se sobrepasa la capacidad de los linfáticos para drenar los tejidos, el resultado es un edema tisular persistente.

Tabla 5-1. GRUPOS FISIOPATOLÓGICOS DE EDEMA
<b>Aumento de la presión hidrostática</b>
Disminución del retorno venoso
Insuficiencia cardíaca congestiva
Pericarditis constrictiva
Ascitis (cirrosis hepática)
Obstrucción o compresiones venosas
Trombosis
Compresiones exógenas (p. ej., por masas)
Inactividad prolongada de miembros inferiores en posición declive
Dilatación arteriolar:
Calor
Trastornos de la regulación neurohumoral
<b>Disminución de la presión osmótica del plasma (hipoproteinemia)</b>
Glomerulopatías con pérdida de proteínas (síndrome nefrótico)
Cirrosis hepática (ascitis)
Malnutrición
Gastroenteropatía con pérdida de proteínas
<b>Obstrucción linfática</b>
Inflamatoria
Neoplásica
Posquirúrgica
Postirradiación
<b>Retención de sodio</b>
Ingestión excesiva de sal acompañada de insuficiencia renal
Aumento de la reabsorción del sodio
Hipoperfusión renal
Secreción elevada de renina-angiotensina-aldosterona
<b>Inflamación</b>
Inflamación aguda
Inflamación crónica
Angiogénesis

de estos casos se acumula líquido extravascular, el aumento de la presión hidrostática tisular y de la presión coloidosmótica del plasma consiguen finalmente restablecer el equilibrio, haciendo que el agua sobrante penetre de nuevo en las vénulas. El exceso de líquido del edema intersticial se elimina gracias al drenaje linfático que, finalmente, lo devuelve a la sangre por el conducto torácico (Fig. 5-1); naturalmente, la obstrucción linfática (p. ej., debida a cicatrices o a un tumor) también puede dificultar el drenaje de los líquidos y provocar edema. Por último, una retención primaria de sodio (y del agua que, obligadamente, le acompaña) en el curso de una nefropatía también produce edemas.

El líquido de edema que aparece en los trastornos hidrodinámicos suele ser un *trasudado* con escasas proteínas, con una densidad inferior a 1012. Por el contrario, y debido al aumento de la permeabilidad vascular, el edema inflamatorio es un *exudado* rico en proteínas, y su densidad suele ser superior a 1020.

**Aumento de la presión hidrostática**

■ El *aumento local* de la presión hidrostática puede deberse a disminución del drenaje venoso. Por ejemplo, la *trombosis venosa profunda* de los miembros inferiores produce un edema circunscrito a la pierna afectada.

■ El *aumento generalizado* de la presión venosa, que produce edema difuso, se observa sobre todo en la *insuficiencia cardíaca congestiva* (Capítulo 13) con afectación funcional del ventrículo derecho. Aunque el aumento de la presión hidrostática en las venas es un factor importante, la patogenia del edema cardíaco es más compleja (Fig. 5-2). La insuficiencia cardíaca congestiva se asocia a disminución del

Modificado de Leaf A, Colran RS: Renal Pathophysiology, 3rd ed. New York, Oxford University Press, 1985, p 146. Con autorización de Oxford University Press, Inc.

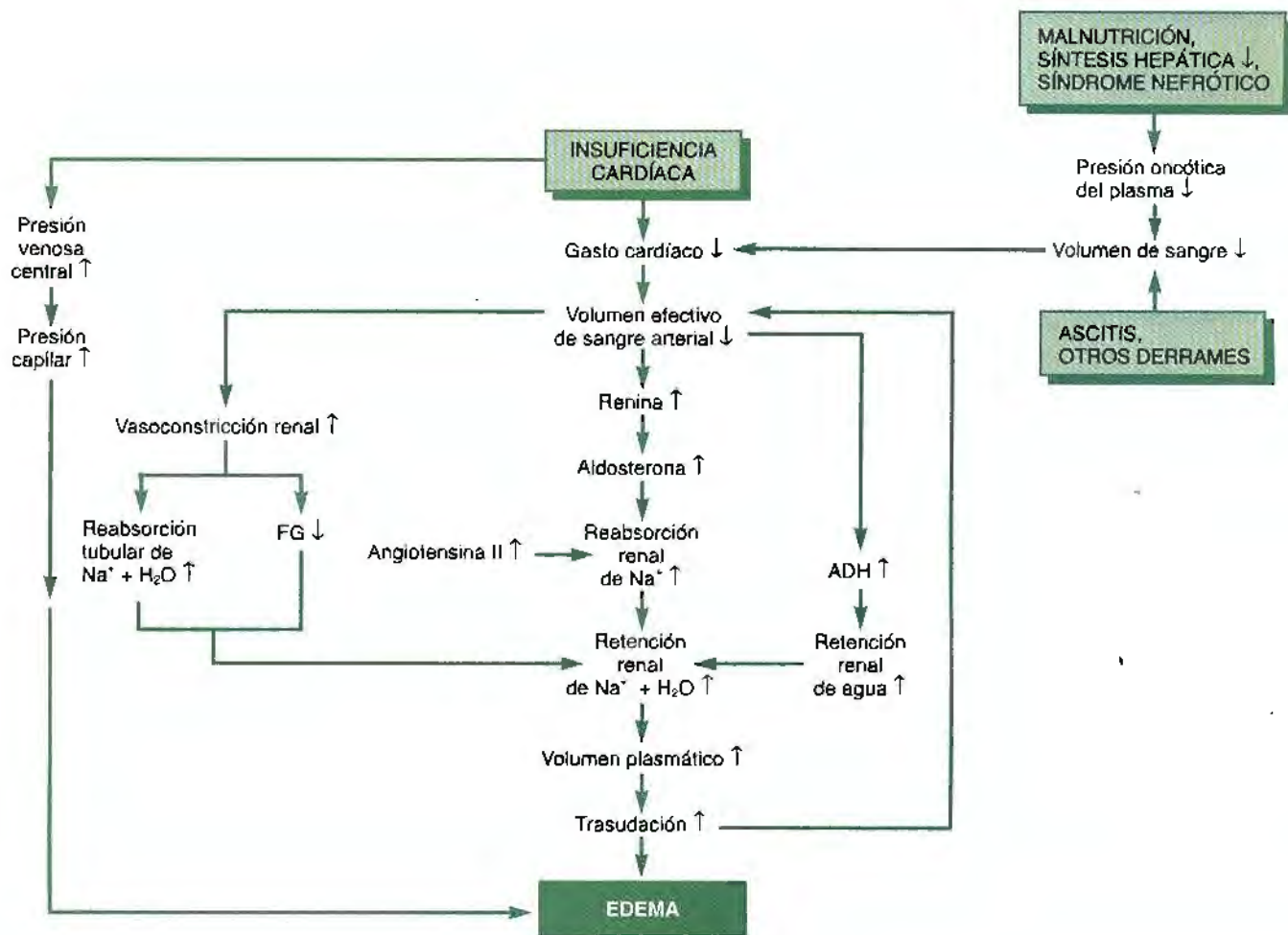


Figura 5-2

Fenómenos que sucesivamente conducen al edema por insuficiencia cardíaca o, por disminución de la presión osmótica del plasma, como en el síndrome nefrótico. ADH = hormona antidiurética; FG = filtrado glomerular.

gasto cardíaco y, por tanto, a una menor perfusión renal. La hipoperfusión renal activa, a su vez, al sistema renina-angiotensina-aldosterona, produciendo retención de sodio y agua por los riñones (*aldosteronismo secundario*). Supuestamente, este proceso va dirigido a aumentar el volumen intravascular y, por tanto, a elevar el gasto cardíaco (a través de la ley de Frank-Starling), normalizándose así la perfusión renal. Pero si el fallo cardíaco es incapaz de elevar el gasto, la única consecuencia de esa sobrecarga de líquido es un aumento de la presión venosa, que va seguido finalmente de edema<sup>1</sup>. Salvo que el gasto cardíaco se recupere o que disminuya la retención de agua por el riñón (p. ej., restringiendo la sal, o administrando diuréticos o antagonistas de la aldosterona), la nueva situación va seguida de un ciclo de retención de líquidos por el riñón y de empeoramiento del edema. Aunque la restricción de sal y el empleo de los diuréticos y antagonistas de la aldosterona se han citado aquí, a propósito del edema de la insuficiencia cardíaca congestiva, estas medidas pueden aplicarse también al tratamiento del edema generalizado debido a otras muchas causas.

**Disminución de la presión osmótica del plasma.** El descenso de la presión osmótica del plasma puede deberse a una pérdida excesiva o a una menor síntesis de albúmina, la proteína sérica con mayor responsabilidad en el mantenimiento de la presión coloidosmótica. Una causa importante de pérdida de albúmina es el *síndrome nefrótico* (Capítulo 21), caracterizado por la mayor permeabilidad de la pared de los capilares glomerulares y por un edema generalizado. Se observa una reducción de la síntesis de albúmina en las hepatopatías difusas (p. ej., cirrosis) (Capítulo 19) y en la malnutrición proteica (Capítulo 10). En ambos casos, la disminución de la presión osmótica del plasma produce finalmente un desplazamiento de los líquidos hacia el tejido intersticial, seguido de una reducción del volumen plasmático. Al disminuir el volumen intravascular, se produce hipoperfusión renal y aldosteronismo secundario. La sal y el agua retenidas no pueden corregir el déficit del volumen plasmático, ya que persiste el defecto primario que es el descenso de las proteínas séricas. Al igual que en la insuficiencia cardíaca congestiva, el edema desencadenado por la *hipoproteïnemia* se acentúa por la retención secundaria de sal y agua.

**Obstrucción linfática.** La reducción del drenaje linfático y el *linfedema* consiguiente suele ser localizado; la obstrucción puede ser de origen inflamatorio o neoplásico. Por ejemplo, es frecuente que la *filariasis*, una infección parasitaria, produzca fibrosis masiva de los vasos y ganglios linfáticos de la región inguinal. El edema resultante, localizado en los genitales externos y miembros inferiores, es tan intenso que se llama *elefantiasis*. El cáncer de mama puede tratarse con extirpación, irradiación (o con ambos recursos) de la mama y de los ganglios linfáticos tributarios de la axila. La resección de los vasos linfáticos y las cicatrices resultantes de la cirugía y la radiación pueden producir intenso edema del brazo.

**Retención de sodio y agua.** La retención de sodio y agua son factores que favorecen claramente algunas formas de edema; sin embargo, la retención de sal también puede ser una causa primaria de edema. El aumento de la sal, unido al exceso obligado de agua, produce elevación de la presión hidrostática (debida a la expansión del volumen de líquido intravascular) y disminución de la presión coloidosmótica vascular. La retención de sal puede aparecer ante cualquier reducción aguda de la función renal, como ocurre en la *glomerulonefritis poststreptocócica* y en la *insuficiencia renal aguda* (Capítulo 21).

**MORFOLOGÍA DEL EDEMA.** El edema se reconoce más fácilmente a simple vista; microscópicamente, el líquido de edema suele manifestarse únicamente por una hinchazón celular sutil, acompañada de separación de los elementos de la matriz extracelular. El edema puede aparecer en cualquier órgano o tejido corporal, pero afecta con mayor frecuencia al tejido subcutáneo, los pulmones y el cerebro. El edema intenso y generalizado se llama **anasarca**.

El **edema subcutáneo** puede distribuirse de forma distinta según su origen. Puede ser difuso o relativamente más intenso en los lugares expuestos a una presión hidrostática máxima. En tal caso, la distribución del edema suele depender de la gravedad y se denomina **edema declive**. El **edema de las partes declives del cuerpo** (p. ej., de las piernas en bipedestación, del sacro estando echado) es un **signo destacado de insuficiencia cardíaca congestiva, especialmente del ventrículo derecho**. El edema secundario a **insuficiencia renal** o al **síndrome nefrótico** es generalmente más intenso que el edema cardíaco, y **afecta a todas las partes del cuerpo por igual**. Al principio, sin embargo, puede manifestarse sólo en los tejidos con una matriz conjuntiva laxa, como los párpados, produciendo **edema periorbitario**. Oprimiendo con el dedo el tejido subcutáneo edematoso, se desplaza el líquido intersticial y queda una depresión que conserva la forma del dedo, y que se llama **fóvea**.

El **edema pulmonar** es un problema clínico frecuente (Capítulo 16), sobre todo en la insuficiencia ventricular izquierda, pero que también aparece en la insuficiencia renal, el síndrome de dificultad respiratoria del adulto (Capítulo 16), infecciones pulmonares y en las reacciones de hipersensibilidad. Los pulmones pesan dos a tres veces más de la normal, y los cortes muestran un líquido espumoso, teñido de sangre, que corresponde a una mezcla de aire, líquido de edema y eritrocitos extravasados.

El **edema cerebral** puede estar localizado en el lugar de una lesión (p. ej., un absceso o una neoplasia) o puede ser generalizado, como en la encefalitis, en las crisis hipertensivas o en la obstrucción al drenaje venoso del encéfalo. Los traumatismos pueden producir edema local o generalizado, según la naturaleza e intensidad de la lesión. Cuando el edema es generalizado, el cerebro aparece hinchado a simple vista, con los surcos estrechados y las circunvoluciones ensanchadas y con signos de haber estado aplastadas contra la bóveda craneal rígida (Capítulo 30).

**Correlación clínica.** Las consecuencias del edema son variables: pueden provocar desde una simple molestia hasta la muerte. El edema del tejido subcutáneo de la insuficiencia cardíaca o renal es especialmente importante por ser un signo de enfermedad subyacente; sin embargo, cuando es intenso, puede retrasar la curación de las heridas o la desaparición de una infección. El edema de pulmón puede causar la muerte al dificultar la función ventilatoria normal. El líquido no sólo se acumula alrededor de los capilares de los tabiques alveolares, impidiendo la difusión del oxígeno, sino que también ocupa los espacios alveolares creando un ambiente favorable a la infección bacteriana. El edema cerebral es grave y puede causar la muerte rápidamente: si es lo bastante intenso, la sustancia cerebral puede *herniarse* a través del agujero occipital, por ejemplo, o puede producirse una compresión de los vasos que riegan el tronco del encéfalo. En cualquiera de estas situaciones pueden aparecer lesiones de los centros bulbares que provoquen la muerte.

## HIPEREMIA Y CONGESTIÓN

Los términos de *hiperemia* y *congestión* indican un aumento local del volumen de sangre en un tejido determinado. La *hiperemia* es un *proceso activo* atribuible al aumento del riego sanguíneo tisular que sigue a una dilatación arteriolar, como ocurre en los músculos esqueléticos durante el ejercicio o en los sitios inflamados. El tejido afectado está enrojecido debido a su *ingurgitación* con sangre oxigenada. La *congestión* es un *proceso pasivo* consecutivo al escaso vaciamiento de la sangre tisular. Puede ser generalizada, como en la insuficiencia cardíaca, o localizada, como consecuencia de una obstrucción venosa aislada. El tejido presenta un color rojo azulado (*cianosis*), especialmente cuando, al empeorar, la congestión va seguida de acumulación de hemoglobina reducida en los tejidos afectados.

La *congestión de los lechos capilares está íntimamente ligada a la aparición de edema, por lo que la congestión y el edema suelen observarse conjuntamente*. En la congestión de larga duración, llamada *congestión pasiva crónica*, el estancamiento de la sangre poco oxigenada produce hipoxia crónica, que puede conducir a la degeneración o la muerte de las células parenquimatosas, acompañada a veces de cicatrices microscópicas. La rotura de los capilares en los sitios afectados por una congestión crónica puede causar además pequeños focos hemorrágicos; la destrucción de los hematíes y la fagocitosis de sus restos, puede causar finalmente la aparición de pequeños grupos de macrófagos cargados de hemosiderina.

**MORFOLOGÍA.** Al corte, la superficie de los tejidos hiperémicos o congestivos aparece hemorrágica y húmeda. Microscópicamente, la **congestión pulmonar aguda** se caracteriza por unos capilares alveolares ingurgitados con sangre; puede haber edema de los tabiques alveolares, focos de hemorragia intraalveolar, o ambas cosas. En la **congestión pulmonar crónica**, los tabiques están engrosados y fibrosos, y en los espacios alveolares pueden encontrarse muchos macrófagos cargados de hemosiderina (**células de la insuficiencia cardíaca**). En la **congestión hepática aguda**, la vena central y los sinusoides están distendidos por la sangre, e incluso puede haber degeneración central de los hepatocitos; como los hepatocitos periportales están bastante más oxigenados por su proximidad a las arteriolas hepáticas, la hipoxia que sufren es menos intensa y, normalmente, sólo muestran cambios grasos. En la **congestión pasiva crónica del hígado**, las regiones centrolobulillares presentan, macroscópicamente, una coloración pardo-rojiza y un aspecto algo deprimido (debido a la pérdida de células), destacando frente a las zonas circundantes del hígado no congestivo y de color bronceado (**hígado en nuez moscada**) (Fig. 5-3A). Microscópicamente, hay signos de **necrosis centrolobulillar** con pérdida de hepatocitos y hemorragias, además de macrófagos cargados de hemosiderina (Fig. 5-3B). En la congestión hepática intensa y prolongada (asociada casi siempre a insuficiencia cardíaca), puede haber fibrosis hepática visible incluso macroscópicamente (**cirrosis cardíaca**). Como la zona central del lobulillo hepático es la última en recibir la sangre, puede haber necrosis centrolobulillar siempre que el riego sanguíneo al hígado esté disminuido (como en el shock de cualquier causa), sin que sea necesario que haya congestión hepática previa.

## HEMORRAGIA

La hemorragia es, generalmente, un signo de extravasación de la sangre producida por una rotura vascular. Como se indicó anteriormente, en la congestión crónica pueden verse hemorragias capilares, y en una amplia serie de procesos clínicos, llamados *diátesis hemorrágicas*, existe tendencia a sangrar por lesiones que habitualmente carecen de importancia (Capítulo 14). Sin embargo, la rotura de arterias o venas gruesas se debe casi siempre a lesiones vasculares secundarias a traumatismos, aterosclerosis, o a erosión inflamatoria o neoplásica de la pared vascular.

- En la hemorragia, la sangre puede salir al exterior (hemorragia externa) o quedar encerrada en el seno de un tejido; la masa de sangre acumulada se llama *hematoma*. Los hematomas pueden ser relativamente intrascendentes (como después de una rozadura), pero a veces forman colecciones de sangre en cantidad suficiente para causar la muerte (p. ej., el hematoma retroperitoneal masivo debido a la rotura de un aneurisma disecante de la aorta puede ser mortal; Capítulo 12).

- Las hemorragias minúsculas (1 a 2 mm) de la piel, las mucosas o las serosas se llaman *petequias* (Fig. 5-4A) y se acompañan normalmente de aumento local de la presión intravascular, de cifras bajas de plaquetas (*trombocitopenia*), de una función plaquetaria defectuosa (como en la hiperazoemia) o de déficit de los factores de la coagulación.
- Las hemorragias algo mayores ( $\geq 3$  mm) se llaman *púrpura* y pueden asociarse a los mismos procesos patológicos citados, así como a los traumatismos, inflamaciones locales de los vasos (*vasculitis*) o a fragilidad vascular exagerada (como en la amiloidosis).
- Los hematomas subcutáneos de mayor tamaño ( $> 1$  a 2 cm) se llaman *equimosis* y suelen aparecer después de un traumatismo, pero cualquiera de los procesos citados puede exagerarlos. En estas hemorragias localizadas, los eritrocitos se destruyen y son fagocitados por macrófagos; seguidamente, la hemoglobina (de color rojo azulado) se convierte enzimáticamente en bilirubina (de color azul verdoso) y finalmente en hemosiderina (de color castaño dorado), dando lugar a los característicos cambios de color de los hematomas.
- Las grandes colecciones de sangre en alguna de las cavidades corporales se llaman *hemotórax*, *hemopericardio*, *he-*

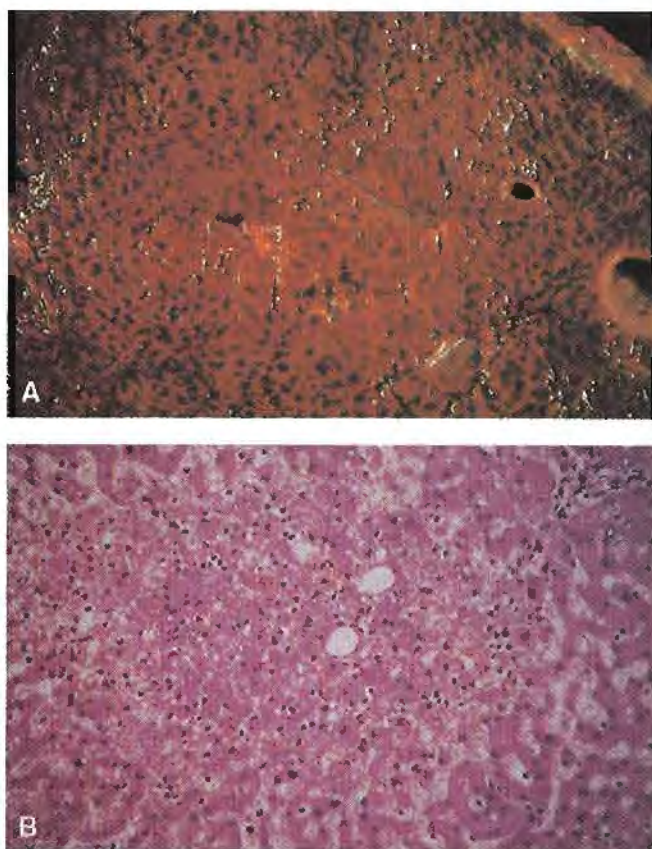


Figura 5-3

Hígado con congestión pasiva crónica y necrosis hemorrágica. A, Las áreas centrales están rojas y algo deprimidas en comparación con el parénquima circundante viable y de color bronceado, formando el llamado patrón «nuez moscada». B, Necrosis centrolobulillar con hepatocitos en degeneración, hemorragia e inflamación aguda. (Cortesía del Dr. James Crawford, Department of Pathology, Yale University Medical School, New Haven, CT.)

*moperitoneo* o *hemartrosis*. En ocasiones, los pacientes con hemorragias masivas presentan ictericia por la intensa destrucción de los hematíes y la liberación de bilirrubina a la circulación.

La importancia clínica de las hemorragias depende de la cantidad y de la velocidad con que se pierde la sangre. La extravasación rápida de hasta un 20 % del volumen sanguíneo o las pérdidas lentas de cantidades de sangre incluso mayores quizá tengan pocas consecuencias para un adulto sano; sin embargo, una pérdida mayor puede provocar un *shock hemorrágico (hipovolémico)* (que se estudiará más adelante). El lugar de la hemorragia también es importante: una hemorragia que sería trivial en el tejido subcutáneo, puede causar la muerte si se produce en el cerebro (Fig. 5-4B), porque el cráneo es rígido y la hemorragia puede causar aumento de la presión intracraneal seguido de herniación cerebral (Capítulo 30). Finalmente, la pérdida de hierro y la consiguiente anemia ferropénica se vuelven importantes en las pérdidas sanguíneas al exterior de carácter crónico o recidivante (p. ej., las hemorragias menstruales o de una úlcera péptica). En cambio, si los hematíes son retenidos, como en las hemorragias tisulares o de las cavidades corporales, el hierro puede ser reutilizado para sintetizar la hemoglobina.

## HEMOSTASIA Y TROMBOSIS

La *hemostasia normal* es el resultado de una serie de procesos perfectamente regulados que cumplen dos funciones importantes: 1) mantener la sangre en estado líquido y sin coágulos dentro de los vasos sanguíneos normales, y 2) estar preparados para formar rápidamente un *tapón hemostático localizado* en el punto de lesión vascular. El proceso patológico opuesto a la hemostasia es la *trombosis*, que puede considerarse como el resultado de una activación inadecuada de los procesos hemostáticos normales, como la formación de un coágulo de sangre (*trombo*) en los vasos no lesionados, o la oclusión trombótica de un vaso después de una lesión de escasa importancia. Tanto la hemostasia como la trombosis

dependen de tres factores generales: la *pared vascular*, las *plaquetas* y la *cascada de la coagulación*. A continuación, se describe primero la hemostasia normal, y después se estudian los elementos que regulan el proceso de la coagulación normal.

## Hemostasia normal

Los fenómenos de la hemostasia que ocurren sucesivamente en el lugar de una lesión vascular aparecen representados en la Figura 5-5.<sup>2</sup>

- Después de la lesión inicial, se produce una vasoconstricción arteriolar de breve duración, que en gran parte se atribuye a *mecanismos neurógenos reflejos* y que se acentúa con la secreción local de ciertos factores, como la *endotelina*, un potente vasoconstrictor derivado del endotelio. Pero su efecto es pasajero, y la hemorragia reaparecería si no fuera por la activación de las plaquetas y de los sistemas de la coagulación (Fig. 5-5A).
- La lesión del endotelio deja al descubierto la matriz extracelular subendotelial, de intenso poder trombógeno, que permite a las plaquetas adherirse y *activarse*, es decir, sufrir un cambio de forma y vaciar sus granulaciones secretorias. En pocos minutos, los productos secretados atraen a otras plaquetas y se forma el *tapón hemostático*; éste es el proceso de la *hemostasia primaria* (Fig. 5-5B).
- El *factor tisular*, que es un factor procoagulante unido a la membrana y sintetizado por el endotelio, también queda al descubierto en el sitio de la lesión. Este factor actúa junto a los factores secretados por las plaquetas para activar la cascada de la coagulación, y culmina con la activación de la *trombina*. La trombina, a su vez, convierte al fibrinógeno disuelto en la sangre en *fibrina* insoluble, que acaba depositándose localmente. La trombina también produce un nuevo reclutamiento de plaquetas y la liberación de sus granulaciones. Esta serie de fenómenos (la *hemostasia secundaria*) dura más tiempo que la formación del tapón plaquetario (Fig. 5-5C).

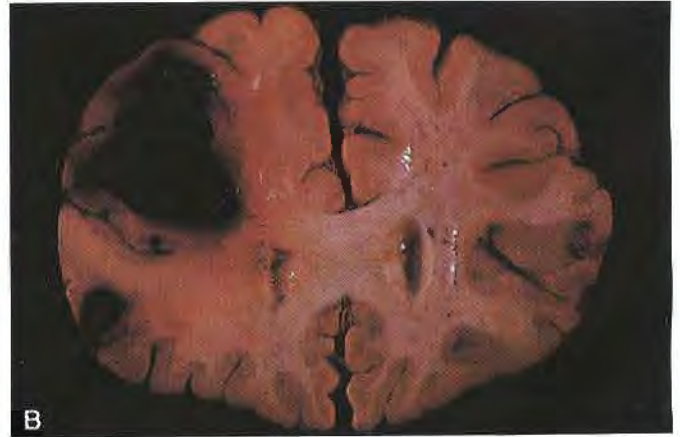
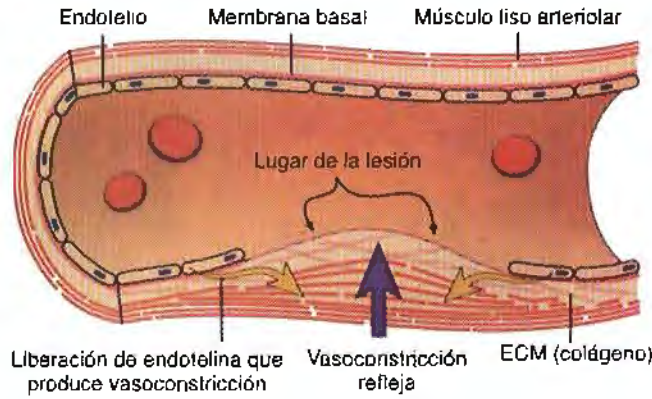


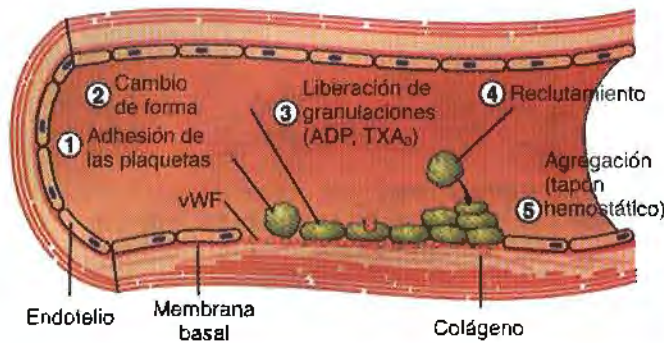
Figura 5-4

A, Hemorragias puniformes de la mucosa del colon, visibles en esta pieza, debidas a trombocitopenia. B, Hemorragia intracerebral mortal. El derrame de unas cantidades incluso relativamente intrascendentes de sangre en un lugar estratégico, o en un espacio cerrado (como el cráneo), puede tener resultados fatales.

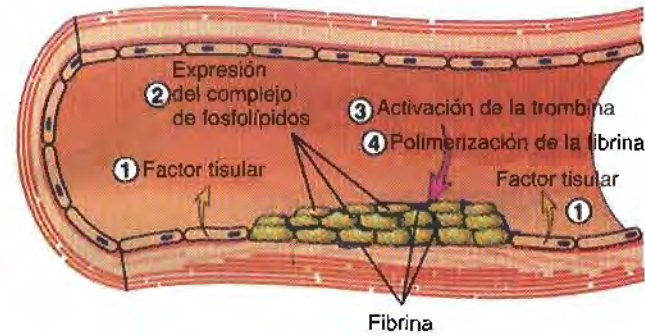
A. VASOCONSTRICCIÓN



B. HEMOSTASIA PRIMARIA



C. HEMOSTASIA SECUNDARIA



D. EL TROMBO Y LOS FENÓMENOS ANTITROMBÓTICOS



■ La fibrina polimerizada y los agregados de plaquetas forman un sólido *tapón permanente* que impide cualquier nueva hemorragia. En esta fase, se ponen en marcha los mecanismos de contrarregulación (p. ej., el activador del plasminógeno tisular [t-PA]), para que el tapón hemostático quede circunscrito al sitio de la lesión (Fig. 5-5D).

Estos fenómenos se estudian ahora con más detalle.

ENDOTELIO

Las células endoteliales regulan varios aspectos de la hemostasia que, a menudo, son opuestos. Por un lado, estas células tienen propiedades antiplaquetarias, anticoagulantes y fibrinolíticas; por otro lado, al producirse una lesión o al activarse, son capaces de ejercer *funciones procoagulantes* (Fig. 5-6). El endotelio puede ser activado por agentes infecciosos, factores hemodinámicos, mediadores del plasma y, lo más significativo, por las citocinas (Capítulo 3). El equilibrio entre las actividades antitrombóticas y protrombóticas endoteliales determina básicamente si se produce la formación del trombo, su propagación o su disolución.

Propiedades antitrombóticas

■ *Antiplaquetarias*<sup>3</sup>. Al nivel más elemental, el endotelio íntegro impide que las plaquetas y los factores plasmáticos de la coagulación se pongan en contacto con la matriz extracelular subendotelial dotada de intensa acción trombógena. Las plaquetas sin activar no se adhieren al endotelio, una propiedad que es intrínseca a la membrana citoplásmica de la célula endotelial. Si las plaquetas se activan después de una lesión endotelial localizada, son inhibidas específicamente al adherirse al endotelio sano circundante por la prostaciclina endotelial (PGI<sub>2</sub>) y el óxido nítrico (Capítulo 3). Estos dos mediadores son potentes vasodilatadores e inhibidores de la agregación plaquetaria; son sintetizados por las células endoteliales bajo el estímulo de varios factores (p. ej., difosfato de adenosina [ADP], trombina y varias citocinas) que se forman durante la coagulación. Además, las células endoteliales expresan la adenosina difosfatasa, que descompone al ADP y, de esa manera, inhibe la agregación plaquetaria.

■ *Anticoagulantes*. Los anticoagulantes están mediados por: 1) moléculas afines a la heparina que están asociadas a la membrana, y 2) la trombomodulina, que es un receptor es-

Figura 5-5

Representación esquemática de la hemostasia normal. A. Tras la lesión vascular, los factores neurohumorales locales producen una vasoconstricción pasajera. B. Las plaquetas se adhieren a la matriz extracelular (ECM) expuesta mediante el factor de von Willebrand (vWF), y se activan, cambiando de forma y liberando sus granulaciones: el difosfato de adenosina (ADP) y el tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) liberados producen una nueva agregación plaquetaria que forma el tapón hemostático primario. C. La activación local de la cascada de la coagulación (donde participan el factor tisular y los fosfolípidos plaquetarios) da lugar a la polimerización de la fibrina, que aglutina o «cimenta» a las plaquetas en un tapón hemostático secundario y definitivo. D. Los mecanismos de contrarregulación, como la liberación del activador del plasminógeno tisular (t-PA) (de acción fibrinolítica) y de trombomodulina (que interfiere con la cascada de la coagulación), limitan el proceso hemostático al lugar de la lesión.



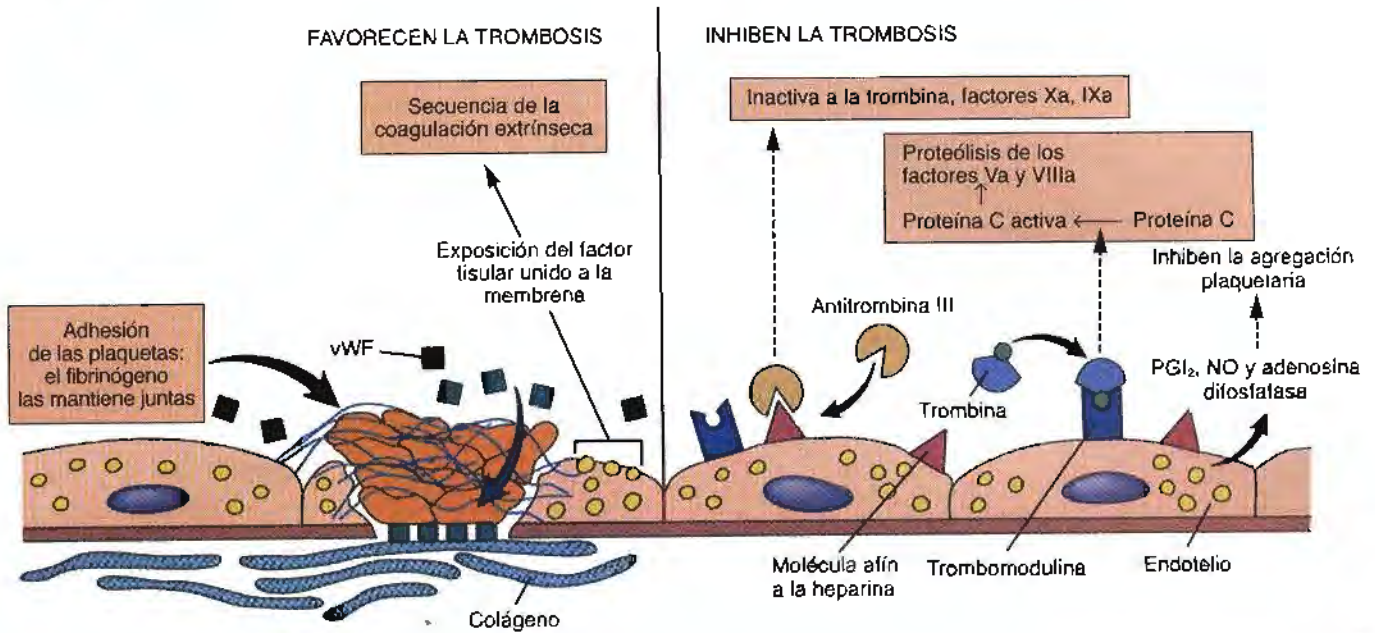


Figura 5-6

Dibujo esquemático de algunas de las funciones procoagulantes y anticoagulantes de las células endoteliales. No están representadas las propiedades profibrinolíticas y antifibrinolíticas. vWF = factor de von Willebrand; PGI<sub>2</sub> = prostaciclina; NO = óxido nítrico.

pecífico de la trombina (Fig. 5-6). Las moléculas afines a la heparina actúan indirectamente; son cofactores que permiten que la antitrombina III inactive a la trombina, al factor Xa y a otros factores de la coagulación (véase más adelante)<sup>3</sup>. La trombomodulina también actúa indirectamente; se une a la trombina, convirtiendo a este factor procoagulante en un anticoagulante capaz de activar a la proteína C. A su vez, la proteína C activada inhibe la coagulación mediante el desdoblamiento por proteólisis de los factores Va y VIIIa; esta operación requiere como cofactor a la proteína S, que es sintetizada por las células endoteliales<sup>4</sup>.

■ **Fibrinolíticas.** Las células endoteliales sintetizan el t-PA, que favorece la fibrinólisis y permite que desaparezcan los depósitos de fibrina de las superficies endoteliales (véase Fig. 5-5D)<sup>4</sup>.

### Propiedades protrombóticas

Aunque las células endoteliales desempeñan actividades que se oponen a la coagulación de la sangre, también pueden ejercer funciones protrombóticas, al influir sobre las plaquetas, las proteínas de la coagulación y el sistema fibrinolítico. Recordemos que las lesiones endoteliales causan adhesión de las plaquetas a la matriz extracelular subyacente; esto es favorecido por el factor de von Willebrand (vWF), un cofactor formado en el endotelio que es esencial para que las plaquetas se unan al colágeno y a otras superficies. Las células endoteliales también son estimuladas por las endotoxinas bacterianas o por las citocinas (p. ej., factor de necrosis tumoral [TNF] o la interleucina 1 [IL-1]) y sintetizan el factor tisular que, como se verá a continuación, activa la cascada de la coagulación extrínseca. Cuando los factores activados IXa y Xa se unen a las células endoteliales aumenta todavía más la actividad catalítica de estos factores de la coagulación. Finalmente, las células

endoteliales secretan también inhibidores del activador del plasminógeno (PAI), que se opone a la fibrinólisis<sup>6</sup>.

Las células endoteliales íntegras sirven principalmente para inhibir la adhesión de las plaquetas y la coagulación de la sangre. Sin embargo, la lesión o activación de las células endoteliales da lugar a un fenotipo procoagulante que aumenta la formación local de coágulos.<sup>7</sup>

### PLAQUETAS

Las plaquetas desempeñan un papel esencial en la hemostasia normal<sup>7</sup>. En la circulación, aparecen como discos lisos rodeados por una membrana que expresa en su superficie varios receptores de glucoproteínas de la familia de las integrinas. Las plaquetas contienen dos clases de granulaciones. Las granulaciones alfa expresan la adhesión de la molécula de selectina P a sus membranas (Capítulo 3) y contienen fibrinógeno, fibronectina, factor V y vWF, factor plaquetario 4 (una quimiocina para la unión con la heparina), el factor del crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y el factor de transformación del crecimiento  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). Las otras granulaciones son los cuerpos densos o granulaciones  $\delta$ , que contienen nucleótidos de adenina (ADP y trifosfato de adenosina [ATP]), calcio ionizado, histamina, serotonina y epinefrina.

Después de una lesión vascular, las plaquetas se ponen en contacto con los elementos integrantes de la matriz extracelular, que normalmente están separados por el endotelio íntegro; esos constituyentes son: el colágeno (el más importante), los proteoglicanos, la fibronectina y otras glucoproteínas de adhesión. Al entrar en contacto con la matriz extracelular, las plaquetas sufren tres procesos generales: 1) adhesión y cambio de forma, 2) secreción (proceso de liberación), y 3) agregación (véase Fig. 5-5B).

- **La adhesión de las plaquetas a la matriz extracelular** está mediada en gran parte por interacciones con el vWF, que actúa de puente entre los receptores de la superficie plaquetaria (p. ej., la glucoproteína Ib) y el colágeno expuesto (Fig. 5-7)<sup>8</sup>. Aunque la adhesión a la matriz extracelular se produce también directamente, a través de los receptores de colágeno que poseen las plaquetas y de interacciones con la fibronectina, la interacción con vWF-glucoproteína Ib es sumamente importante porque es la única vía conocida capaz de consolidar la adhesión inicial de las plaquetas destinada a oponerse a las poderosas fuerzas de cizalla que ejerce la corriente sanguínea. Por tanto, un déficit del vWF (enfermedad de von Willebrand; Capítulo 14) o de su receptor de la glucoproteína Ib (síndrome de Bernard-Soulier) producen una adhesión defectuosa de las plaquetas y un trastorno hemorrágico.
- **La secreción (proceso de liberación)** del contenido de las dos clases de granulaciones se produce poco después de la adhesión. Este proceso se inicia con la unión de los agonistas a los receptores de la superficie plaquetaria, y va seguido de una cascada de fosforilación de las proteínas intracelulares. La liberación del contenido de los cuerpos densos es especialmente importante, porque para la cascada de la coagulación se necesita calcio, y porque el ADP es un potente mediador de la *agregación plaquetaria* (las plaquetas se adhieren a otras plaquetas; véase más adelante). El ADP aumenta la liberación de más ADP por parte de otras plaquetas. Finalmente, la activación de las plaquetas provoca la expresión en su superficie de un *complejo de fosfolípidos*, que proporciona un sitio esencial para la nucleación del calcio y del factor de unión dentro de la *vía intrínseca de la coagulación* (véase más adelante).

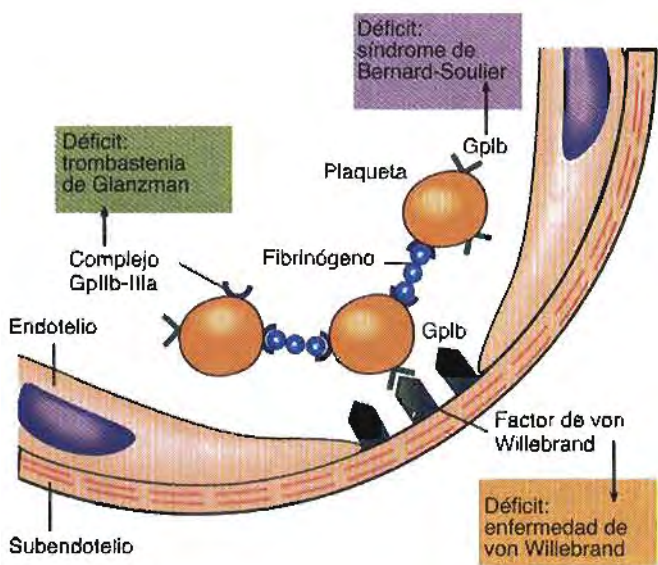


Figura 5-7

Adhesión y agregación plaquetaria. El factor de von Willebrand actúa como un puente de unión entre el colágeno subendotelial y el receptor plaquetario GpIb. La agregación consiste en la unión de las plaquetas por medio de puentes de fibrinógeno unidos a los receptores GpIIb-IIIa de las plaquetas.

- **La agregación plaquetaria** es el paso siguiente a la adhesión y la secreción. Además del ADP, el tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) (Capítulo 3), que es un producto vasoconstrictor de las plaquetas, estimula también la agregación plaquetaria. El ADP y el TXA<sub>2</sub> ponen en marcha una reacción autocatalítica, que conduce a la formación de un agregado creciente de plaquetas: el *tapón hemostático primario*. Esta agregación primaria es reversible, pero al activar la cascada de la coagulación, se forma la *trombina*. La trombina se une al receptor superficial de las plaquetas y, junto con el ADP y el TXA<sub>2</sub>, produce más agregación. Esto va seguido de la *retracción de las plaquetas*, que acaban formando una masa irreversiblemente fundida de plaquetas (*metamorfosis viscosa*), que constituye el definitivo *tapón hemostático secundario*. Al mismo tiempo, en toda la extensión del tapón plaquetario, la trombina convierte al fibrinógeno en *fibrina*, formando prácticamente una argamasa con las plaquetas que allí se encuentran (véase más adelante). Por tanto, la trombina es esencial para la formación de los trombos (Fig. 5-8) y, de hecho, es una importante sustancia contra la que se dirige el tratamiento antitrombótico<sup>9</sup>.

El fibrinógeno es también un cofactor importante en la agregación plaquetaria; las plaquetas activadas por el ADP se unen al fibrinógeno, y éste a su vez se une a otras plaquetas mediante los receptores de glucoproteínas (GpIIb-IIIa), formándose así grandes agregados de plaquetas (véase Fig. 5-7). Los pacientes cuyas GpIIb-IIIa son deficientes o inactivas de forma congénita (*trombostenia de Glanzmann*) sufren trastornos hemorrágicos graves atribuibles a una agregación plaquetaria defectuosa<sup>10</sup>.

El eicosanoide PGI<sub>2</sub> derivado del endotelio es una sustancia vasodilatadora que inhibe la agregación plaquetaria, mientras que el eicosanoide TXA<sub>2</sub> derivado de las plaquetas es un potente vasoconstrictor que activa la agregación plaquetaria. El juego recíproco entre el PGI<sub>2</sub> y el TXA<sub>2</sub> constituye un mecanismo finamente equilibrado que sirve para regular la función plaquetaria del ser humano: en condiciones normales, este mecanismo impide la agregación plaquetaria intravascular, pero después de una lesión endotelial, favorece la formación de los tapones hemostáticos. La utilidad clínica de la aspirina en los pacientes expuestos a una trombosis coronaria (la aspirina acetilada e inactiva irreversiblemente a la ciclooxigenasa) se debe, en gran parte, a su capacidad para inhibir la síntesis del TXA<sub>2</sub>. El óxido nítrico, igual que la PGI<sub>2</sub>, actúa también como vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria (véase Fig. 5-5).

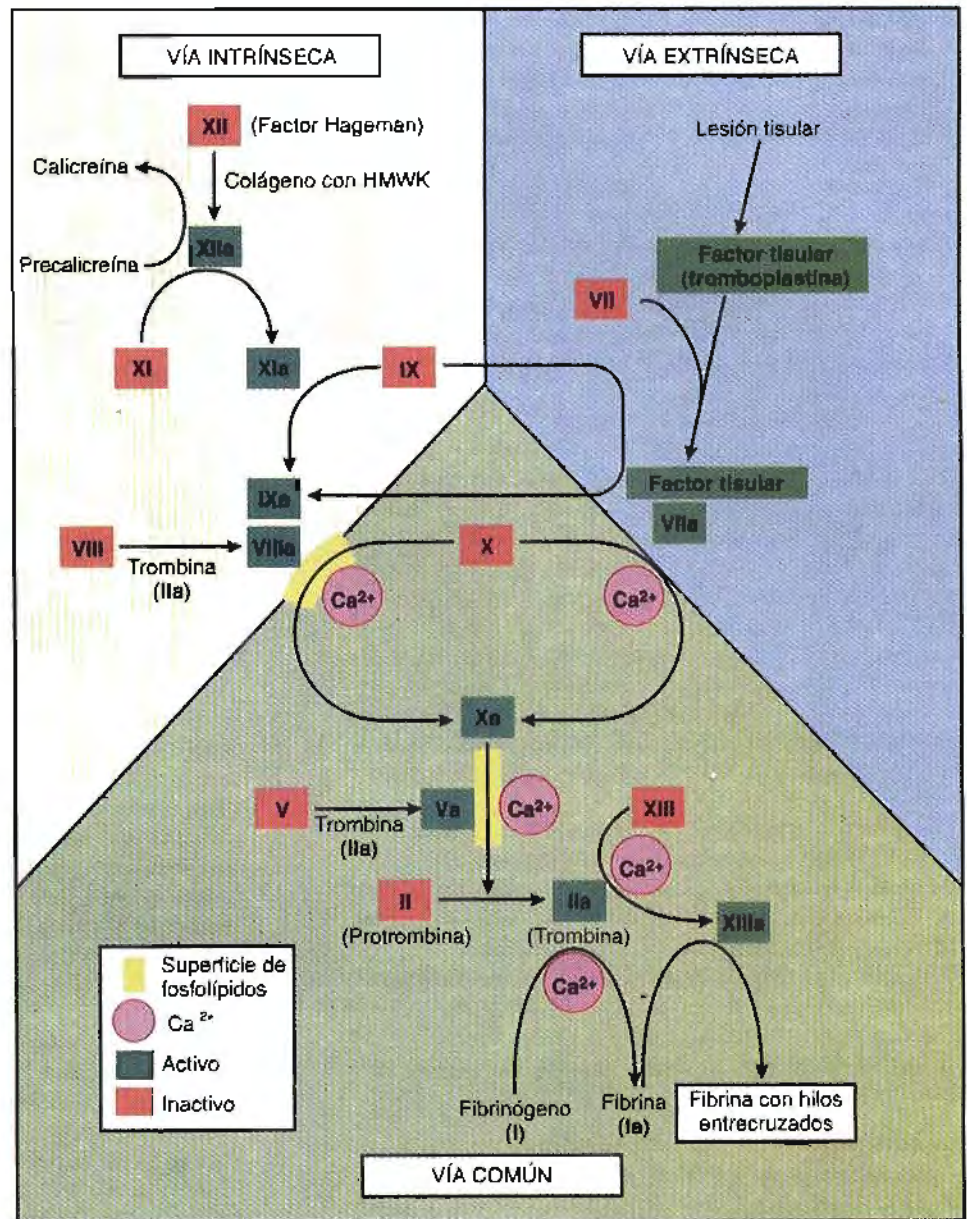
Los tapones hemostáticos contienen también hematíes y leucocitos; los leucocitos se adhieren a las plaquetas por la molécula de adhesión selectina-P, y al endotelio utilizando varios receptores de adhesión (Capítulo 3); contribuyen a la reacción inflamatoria que acompaña a la trombosis. La trombina también estimula directamente la adhesión de los neutrófilos y monocitos y, por desdoblamiento del fibrinógeno, genera los *productos de degradación de la fibrina*, que poseen acción quimiotáctica.

El conjunto de los fenómenos plaquetarios puede resumirse así:

1. Las plaquetas se adhieren a la matriz extracelular en los sitios lesionados del endotelio y se activan.
2. Una vez activadas, las plaquetas secretan los productos que contienen sus granulaciones (p. ej., ADP) y sintetizan TXA<sub>2</sub>.

Figura 5-8

Cascada de la coagulación. Obsérvese la unión que habitualmente se produce entre las vías intrínseca y extrínseca de la coagulación, a nivel de la activación del factor IX. Los factores que aparecen encerrados en recuadros rojos corresponden a moléculas inactivas; los factores activados están señalados con una «a» minúscula y un recuadro de color verde. PL = Superficie de fosfolípidos, HMWK = cininógeno de elevado peso molecular (del inglés, *high-molecular-weight kininogen*). No se han representado las vías inhibitorias anticoagulantes (véanse las Figs. 5-6 y 5-1).



3. Las plaquetas también exponen complejos de fosfolípidos que son importantes para la vía intrínseca de la coagulación.
4. Las células endoteliales lesionadas o activadas se exponen al factor tisular, que desencadena la cascada extrínseca de la coagulación.
5. El ADP liberado favorece la formación de un tapón hemostático primario, que finalmente se convierte (a través del ADP, trombina y  $TXA_2$ ) en un tapón secundario más grande y definitivo.
6. El depósito de fibrina actúa estabilizando y sirviendo de anclaje a las plaquetas agregadas.

## CASCADA DE LA COAGULACIÓN

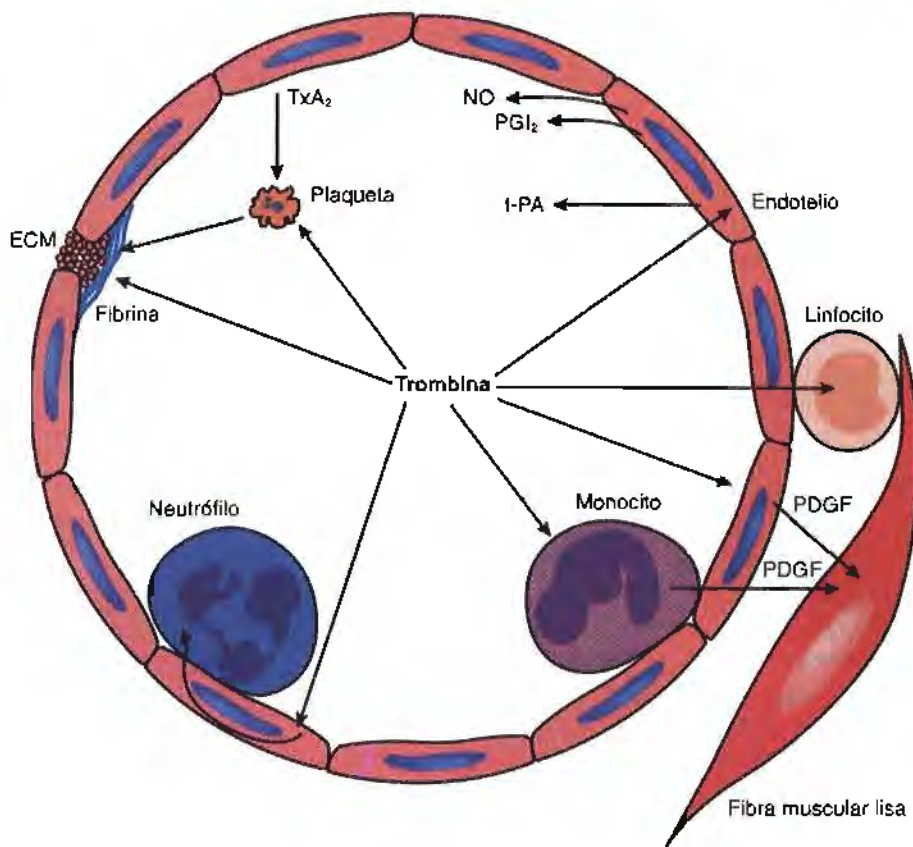
La cascada de la coagulación constituye el tercer componente del proceso de la hemostasia y es el factor que más

contribuye a la trombosis. Los detalles de la misma se ofrecen esquemáticamente en la Figura 5-8; sólo se describen los principios generales<sup>2</sup>.

- La cascada de la coagulación consiste básicamente en una serie de pasos que convierten a las proenzimas inactivas en enzimas activadas, y que terminan en la formación de trombina. Seguidamente, la trombina convierte al fibrinógeno, una proteína plasmática soluble, en fibrina, una proteína fibrilar insoluble.
- Además de catalizar los últimos pasos de la cascada de la coagulación, la trombina desarrolla numerosos efectos sobre la circulación local y el proceso inflamatorio; participa incluso activamente reduciendo la intensidad del proceso hemostático (Fig. 5-9). La mayoría de esos efectos están inducidos por los receptores de la trombina, que son siete proteínas que abarcan el espesor de la membrana y que se

Figura 5-9

Funciones esenciales de la trombina en la hemostasia y la activación celular. Además de su papel decisivo en la formación de filamentos cruzados de fibrina (mediante el desdoblamiento del fibrinógeno en fibrina y la activación del factor XIII), la trombina también induce directamente la agregación plaquetaria y la secreción de estos elementos (p. ej., del  $\text{TXA}_2$ ). La trombina estimula al endotelio para que produzca moléculas de adhesión a los leucocitos y varios mediadores fibrinolíticos (t-PA), vasoactivos (NO,  $\text{PGI}_2$ ) o de citocinas (PDGF). Igualmente, los mononucleares de la inflamación pueden ser activados por la acción directa de la trombina. ECM = matriz extracelular; NO = óxido nítrico; PDGF = factor de crecimiento derivado de las plaquetas;  $\text{PGI}_2$  = prostaciclina;  $\text{TXA}_2$  = tromboxano  $\text{A}_2$ ; t-PA = activador del plasminógeno tisular. Véase también la Figura 5-6, donde se muestran otros anticoagulantes moduladores de la actividad de la trombina, como la antitrombina III y la trombomodulina. (Modificado con autorización de Shaun Coughlin, MD, PhD, Cardiovascular Research Institute, University of California at San Francisco.)



acoplan a las proteínas G, siendo sumamente interesante el mecanismo de activación del receptor. El extremo extracelular amino terminal del receptor de la trombina se separa por la acción proteolítica de la trombina; esto produce un péptido anclado que se une entonces al resto del receptor y provoca los cambios de configuración necesarios para activar la proteína G asociada. Por eso, la interacción entre la trombina y su receptor es básicamente un proceso catalítico, que explica la impresionante potencia de incluso cantidades relativamente pequeñas de moléculas de trombina activadas que ejercen sus efectos sobre el torrente circulatorio<sup>9</sup>.

■ Cada una de las reacciones de esta vía se debe al ensamblaje de un complejo formado por una *enzima* (factor de la coagulación activado), un *sustrato* (factor de la coagulación en forma de proenzima) y un *cofactor* (acelerador de la reacción). Normalmente, estos componentes están ensamblados sobre un *complejo de fosfolípidos* y se mantienen juntos gracias a los *iones de calcio*. Por eso, la coagulación tiende a quedar localizada en los sitios donde ese ensamblaje puede ocurrir (p. ej., en la superficie de las plaquetas activadas o en el endotelio)<sup>11</sup>. En la Figura 5-10 se representan dos de esas reacciones (los pasos consecutivos de la conversión del factor X a  $\text{Xa}$ , y luego del factor II [protrombina] a IIa [trombina]).

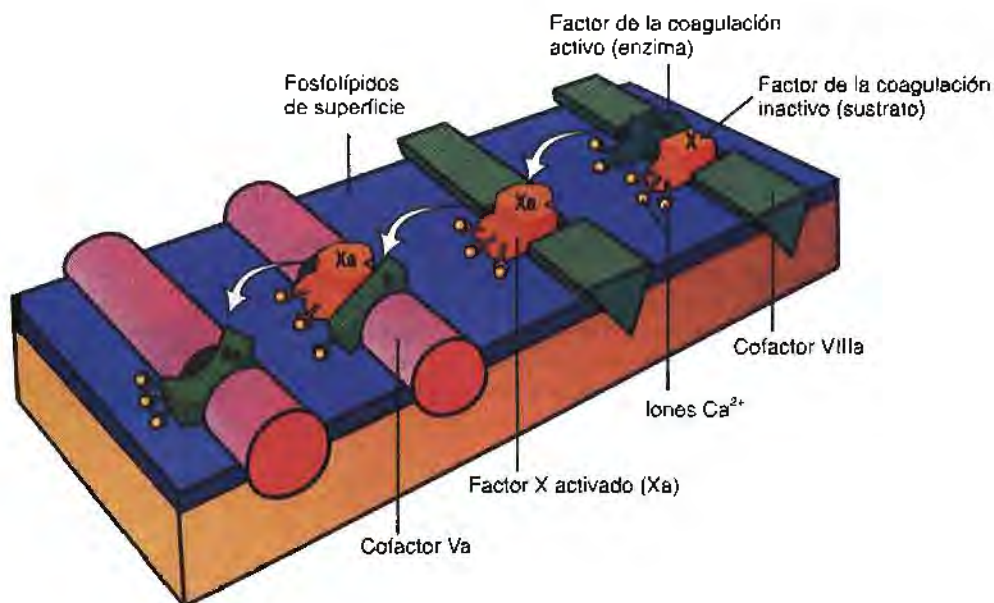
■ Clásicamente, las vías de la coagulación se dividen en *vía extrínseca* y *vía intrínseca*, que confluyen en el punto donde se activa el factor X (véase Fig. 5-8). La vía intrínseca se inicia *in vitro* mediante la activación del factor Hageman (factor XII), mientras que la vía extrínseca se pone en marcha por el *factor tisular*, una lipoproteína celular que queda

al descubierto en los sitios de lesión de los tejidos<sup>12</sup>. Sin embargo, esta división es sólo un artificio de una prueba *in vitro*; de hecho, ambas vías están interrelacionadas. Por ejemplo, el complejo formado por el factor tisular y el factor VIIa activa también el factor IX en la *vía intrínseca* de la coagulación (véase Fig. 5-8)<sup>2</sup>.

■ Una vez activada, la cascada de la coagulación debe quedar restringida al sitio concreto de la lesión vascular para evitar que todo el árbol vascular se coagule. La coagulación, además de ser un proceso en el que la actividad de los factores procoagulantes está restringida a los sitios donde hay fosfolípidos expuestos, está regulada también por tres clases de anticoagulantes naturales: 1) las antitrombinas (p. ej., antitrombina III), que inhiben la actividad de la trombina y de otras proteasas de serina (los factores IXa,  $\text{Xa}$ , XIa y XIIa). La antitrombina III se activa uniéndose a moléculas afines a la heparina en las células endoteliales; de ahí la utilidad clínica de la heparina para minimizar las trombosis (véase Fig. 5-6). 2) Las *proteínas C y S* son dos proteínas dependientes de la vitamina K que se caracterizan por su capacidad para inactivar a los factores Va y VIIIa. Antes se ha descrito la activación de la proteína C por la trombomodulina (véase Fig. 5-6). 3) La plasmina, derivada de la activación enzimática del precursor circulante *plasminógeno*, desintegra la fibrina y dificulta su polimerización (Fig. 5-11). Los llamados *productos de degradación de la fibrina* que se forman pueden actuar también como anticoagulantes débiles. Siguiendo por un momento su aplicación a la clínica, las concentraciones elevadas de estos productos de degradación de la fibrina (el producto de degradación de la fibri-

Figura 5-10

Representación esquemática del paso del factor X a factor Xa que, a su vez, convierte al factor II (protrombina) en factor IIa (trombina). En la compleja reacción inicial intervienen una enzima (factor IXa), un sustrato (factor X), y un acelerador de la reacción (factor VIIIa), que se ensamblan en los fosfolípidos de la superficie de las plaquetas. Los iones de calcio mantienen unidos estos componentes y son esenciales para la reacción. Entonces, el factor Xa se convierte en la parte enzimática del segundo complejo adyacente dentro de la cascada de la coagulación, y convierte al sustrato protrombina (II) en trombina IIa, con la colaboración del factor V que acelera la reacción. (Modificado de Mann KG: Clin Lab Med 4:217, 1984.)



na que normalmente se mide en los laboratorios clínicos es el *dímero-d* de la fibrina) son útiles para diagnosticar los estados trombóticos anormales, como la diseminación intravascular diseminada (CID), la trombosis venosa profunda o las tromboembolias pulmonares (que se describen con detalle más adelante).

El plasminógeno se desdobra proteolíticamente en plasmina, bien en la vía dependiente del factor XII, o gracias a dos grupos disjuntos de activadores del plasminógeno (PA) (Fig. 5-11). El primero es el PA *afín a la urocinasa* (*u-PA*), que se encuentra en el plasma y en diversos tejidos, y es capaz de activar al plasminógeno en la fase líquida. La plasmina, a su vez, puede convertir al precursor inactivo prourocina en la molécula u-PA activa, formando así un circuito de amplificación. La segunda clase de PA es el PA *de tipo tisular* (*t-PA*); el principal activador fisiológico, el t-PA, es sintetizado principalmente por las células en-

doteliales y su actividad aumenta cuando se une a la fibrina. Su afinidad por la fibrina hace que el t-PA sea un agente terapéutico mucho más útil pues ejerce su actividad enzimática fibrinolítica en aquellos sitios donde se han producido coágulos recientemente<sup>4</sup>. El plasminógeno también puede ser activado por el producto bacteriano estreptocinasa, que puede tener alguna significación en ciertas infecciones bacterianas.

■ Aunque la plasmina también puede degradar al fibrinógeno, su actividad funcional suele estar restringida a los sitios donde existe trombosis gracias a alguna combinación de los tres mecanismos siguientes: 1) el t-PA activa al plasminógeno más eficazmente cuando se une a la malla de fibrina, 2) cualquier cantidad de plasmina que quede libre en la circulación se une y es neutralizada rápidamente por el inhibidor de la  $\alpha_2$ -plasmina, y 3) la actividad del t-PA es contrarrestada por el inhibidor de PA (PAI) (Fig. 5-11).

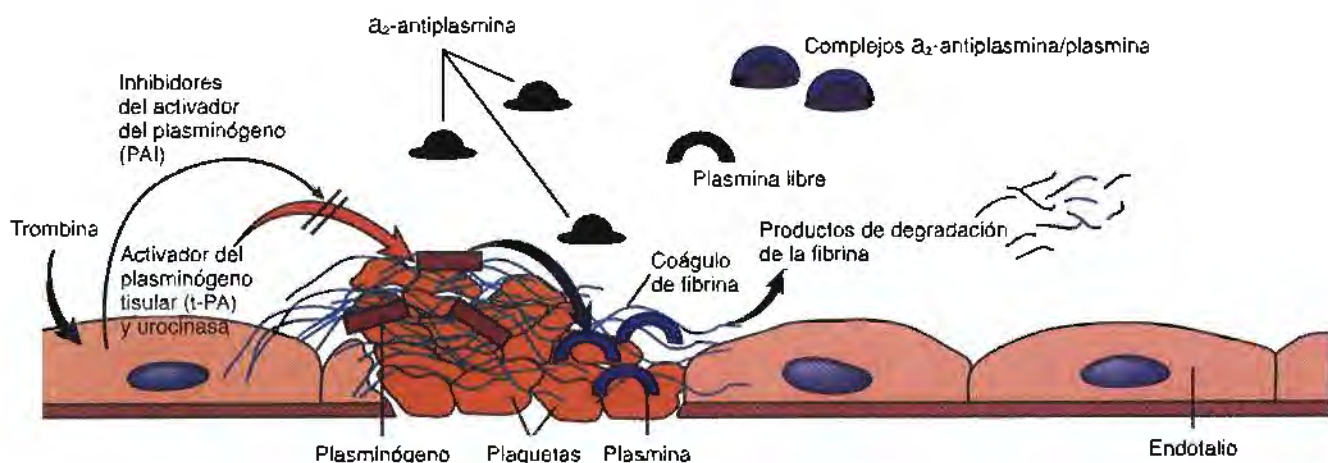


Figura 5-11

El sistema fibrinolítico, donde aparecen representados los activadores e inhibidores del plasminógeno.

■ Las células endoteliales actúan regulando el equilibrio coagulación/anticoagulación mediante la liberación de PAI; estas sustancias bloquean la fibrinólisis, impidiendo que el t-PA se una a la fibrina, y producen un efecto procoagulante global. Los PAI aumentan por la acción de la trombina y también por ciertas citocinas, y es probable que desempeñen un papel en la trombosis intravascular que acompaña a las inflamaciones intensas<sup>13-15</sup>.

## Trombosis

Una vez estudiados los componentes de la hemostasia normal, dirigimos la atención a los trastornos de la regulación que constituyen el trasfondo de la formación de los trombos.

**Patogenia.** Hay tres factores importantes que predisponen a la formación del trombo y que constituyen la llamada *triada de Virchow*: 1) la lesión endotelial, 2) la estasis o turbulencias del flujo sanguíneo y 3) la hipercoagulabilidad sanguínea (Fig. 5-12).

**Lesión endotelial.** Es el factor que predomina y por sí solo puede provocar trombosis. La lesión endotelial es especialmente importante para la formación de trombos en el corazón y en la circulación arterial, por ejemplo, dentro de las cámaras cardíacas que han sufrido una lesión endocárdica (p. ej., en el infarto de miocardio o en una valvulitis), sobre las placas ulceradas de las arterias con aterosclerosis intensa, o en los sitios afectados por lesiones vasculares de origen traumático o inflamatorio (*vasculitis*). Las lesiones pueden deberse a un estrés hemodinámico asociado a la hipertensión arterial, a las turbulencias de la corriente sanguínea que circula por unas válvulas cicatrizadas o a las endotoxinas bacterianas. Incluso influencias nocivas sutiles, como las causadas por la homocistinuria, hipercolesterolemia, irradiación o los productos absorbidos del humo del cigarrillo, pueden ser el origen de una lesión endotelial. Independientemente de su causa, el resultado

final de la lesión endotelial es que el colágeno subendotelial queda al descubierto (igual que otros activadores de las plaquetas) y esto va seguido de adhesión de las plaquetas, de exposición del factor tisular, y de agotamiento local de la prostaciclina y del PA (véanse Figs. 5-5 y 5-6).

**Alteraciones del flujo sanguíneo normal.** Las *turbulencias* favorecen las trombosis arterial y cardíaca al causar lesiones o alteraciones funcionales del endotelio, y al formar contracorrientes y embolsamientos locales de sangre; la *estasis* es un factor importante en la aparición de trombosis venosa<sup>16</sup>. El riego sanguíneo normal es *laminar*, es decir, los elementos celulares discurren por el centro de la luz vascular, separados del endotelio por una capa de plasma que se desplaza más lentamente. Por tanto, la estasis y las turbulencias: 1) desbaratan el flujo laminar y ponen a las plaquetas en contacto con el endotelio; 2) impiden que los factores activados de la coagulación se diluyan en la sangre circulante reciente; 3) retrasan la entrada de inhibidores de los factores de la coagulación y permiten la acumulación de trombos; y 4) favorecen la activación de las células endoteliales, predisponiendo a la trombosis local, a la adhesión plaquetaria y a otros efectos de las células endoteliales<sup>17</sup>.

La turbulencia y la estasis favorecen claramente las trombosis en varias circunstancias clínicas. Las *placas ateroscleróticas ulceradas* no sólo dejan al descubierto la matriz extracelular subendotelial, sino que además originan turbulencias locales. Las dilataciones anormales de la aorta y otras arterias, llamadas *aneurismas*, producen estasis localizada y son sitios con predisposición a la trombosis (Capítulo 13). Los infartos de miocardio no sólo se acompañan de lesión endotelial, sino que también albergan zonas de miocardio no contráctil, añadiendo un nuevo factor de estasis que favorece la formación de trombos murales. La estenosis mitral (p. ej., después de una cardiopatía reumática) produce dilatación de la aurícula izquierda. Además de la fibrilación auricular, una aurícula dilatada es un lugar propicio para una estasis sanguínea muy acentuada, y excelente, por tanto, para el desarrollo de trombos. Los *síndromes de hiperviscosidad* (como la policitemia; Capítulo 14) producen estasis de los pequeños vasos; los hematíes deformados de la *anemia drepanocítica* (Capítulo 14) producen oclusiones vasculares, con la consiguiente estasis que predispone a la trombosis.

**Hipercoagulabilidad.** La hipercoagulabilidad contribuye con menor frecuencia a las trombosis, pero sigue siendo un elemento importante (e interesante) de este problema. Ampliamente se define como cualquier alteración de las vías de la coagulación que predispone a la trombosis, y puede dividirse en procesos *primarios* (genéticos) y *secundarios* (adquiridos) (Tabla 5-2)<sup>18</sup>.

*Entre las causas hereditarias de hipercoagulabilidad.* las mutaciones del gen del factor V son las más frecuentes; entre un 2 y un 15 % de los sujetos de raza blanca son portadores de una mutación del factor V (llamada *mutación de Leiden*, la ciudad holandesa donde se descubrió por vez primera), que ocasiona la sustitución de la arginina normal por un residuo de glutamina en la posición 506 del factor V. Se cree que la frecuencia de portadores es considerablemente mayor, casi del 60 % en algunas series, entre los pacientes que padecen episodios repetidos de trombosis venosa profunda. El factor V mutante de Leiden no puede ser inactivado por degradación en la arginina habitual y, por tanto, es resistente a la acción anti-

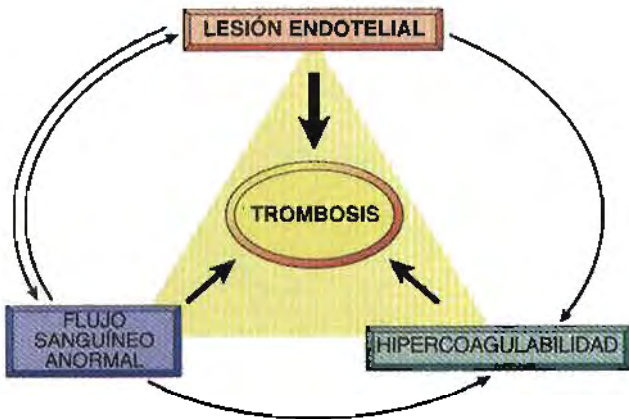


Figura 5-12

Triada de Virchow en la trombosis. La integridad del endotelio es el factor más importante. Obsérvese que la lesión de las células endoteliales puede afectar al riego sanguíneo local, a la coagulabilidad, o a ambas; el flujo sanguíneo anormal (estasis o turbulencias) puede causar, a su vez, lesión endotelial. Estos factores pueden actuar independientemente o combinarse para provocar la formación del trombo.

Tabla 5-2. ESTADOS DE HIPERCOAGULABILIDAD

**Primaria (genética)**

Mutaciones del factor V  
 Déficit de antitrombina III  
 Déficit de proteínas C o S  
 Defectos de la fibrinólisis  
 Homocistinemia  
 Variaciones alélicas de los niveles de protrombina

**Secundaria (adquirida)**

Con mayor riesgo de trombosis  
 Reposo en cama o inmovilización prolongadas  
 Infarto de miocardio  
 Lesiones tisulares (intervenciones quirúrgicas, fracturas, quemaduras)  
 Cáncer  
 Válvulas cardíacas artificiales  
 Coagulación intravascular diseminada  
 Trombocitopenia inducida por la heparina  
 Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (síndrome del anticoagulante lúpico)

Con menor riesgo de trombosis  
 Fibrilación auricular  
 Miocardiopatías  
 Síndrome nefrótico  
 Estados hiperestrogénicos  
 Uso de anticonceptivos orales  
 Anemia de células falciformes (drepanocitosis)  
 Consumo de tabaco

coagulante de la proteína C activada. La consecuencia en estos pacientes es que deja de funcionar una importante vía antitrombótica contrarreguladora.

Los individuos que presentan estados de hipercoagulabilidad primaria por carencia heredada de algún anticoagulante (p. ej., antitrombina III, proteína C o proteína S) suelen presentar trombosis venosas y brotes repetidos de tromboembolias durante la adolescencia o al comienzo de la vida adulta. Aunque estos trastornos hereditarios no son frecuentes, se conoce perfectamente la base de su predisposición a las trombosis. Más recientemente, se ha observado que la elevación hereditaria de los niveles de homocisteína favorece las trombosis arteriales y venosas (y el desarrollo de aterosclerosis; Capítulo 12), a través quizá de efectos inhibidores sobre la antitrombina III y la trombosmodulina endotelial<sup>19</sup>. El cambio de un solo nucleótido (paso de G a A) en la región 3' no traducida del gen de la protrombina es un alelo bastante frecuente (1 al 2 % de la población), que se asocia a niveles elevados de protrombina y a un aumento de casi el triple del riesgo de trombosis venosas<sup>20</sup>.

La patogenia de las diátesis trombóticas en una serie de procesos clínicos habituales es algo más complicada y depende de muchos factores. En algunos casos (p. ej., la insuficiencia cardíaca o los traumatismos), ciertos factores, como la estasis o la lesión vascular, puede que sean lo más importante. En otros (p. ej., uso de anticonceptivos orales, estado hiperestrogénico del embarazo), la hipercoagulabilidad puede deberse, en parte, a aumento de la síntesis hepática de muchos factores de la coagulación y a una disminución de la síntesis de antitrombina III<sup>21</sup>; el carácter heterocigótico del factor V de Leiden también puede ser, en muchas series, un factor predisponente de

fondo. En los carcinomas diseminados, la liberación de sustancias procoagulantes por el tumor predispone a las trombosis<sup>22</sup>. La hipercoagulabilidad que se observa en edades avanzadas puede deberse a un aumento de la agregación plaquetaria y a una reducción de la liberación de PGI<sub>2</sub> por el endotelio. El tabaquismo y la obesidad favorecen la hipercoagulabilidad por mecanismos desconocidos.

Entre las causas adquiridas de diátesis trombóticas merecen citarse especialmente el llamado *síndrome de la trombocitopenia inducida por la heparina*, y el *síndrome de los anticuerpos antifosfolípidos* (llamado anteriormente *síndrome del anticoagulante del lupus*).

■ **Síndrome de la trombocitopenia inducida por la heparina.** Este síndrome lo padece hasta un 5 % de la población y aparece cuando se administran preparados de heparina sin fraccionar que dan lugar a la formación de anticuerpos circulantes, los cuales se unen al complejo heparina-factor 4 plaquetario. Seguidamente, este anticuerpo se une a los complejos formados por las moléculas afines a la heparina y al factor 4 plaquetario, que se encuentra en la superficie de las plaquetas o del endotelio, y provoca la activación de las plaquetas o la lesión de las células endoteliales<sup>23</sup>. En cualquier caso, el resultado es un estado protrombótico<sup>23</sup>. Para obviar este problema, se ha aconsejado el empleo de preparados de heparina de bajo peso molecular especialmente elaborados, que conservan la actividad anticoagulante pero no reaccionan con las plaquetas (y tienen, además, la ventaja de una hemivida sérica prolongada).

■ **Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos**<sup>24,25</sup>. Este síndrome se refiere a un grupo de manifestaciones clínicas heterogéneas (entre ellas las trombosis múltiples) que se asocian a la presencia de títulos elevados de anticuerpos séricos que se dirigen contra los fosfolípidos aniónicos (p. ej., la cardiolipina). Más exactamente, los anticuerpos actúan sobre ciertos epitopos de las proteínas plasmáticas que están al descubierto por encontrarse unidos a esos fosfolípidos. Esos anticuerpos interfieren *in vitro* el ensamblaje de los complejos de fosfolípidos y, por tanto, inhiben la coagulación. Por el contrario, los anticuerpos producen *in vivo* un estado *hipercoagulable*. Cada vez se extiende más la creencia de que estos anticuerpos son, posiblemente, responsables de diversos estados trombóticos; por ejemplo, se ha observado que un 20 % aproximadamente de los pacientes que han sufrido un ictus recientemente tienen anticuerpos anticardiolipina, frente a ninguno de los sujetos control de edad equiparable que no han sufrido ictus<sup>24</sup>.

Los pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos se dividen en dos grupos. Muchos tienen una enfermedad autoinmunitaria bien conocida, como el lupus eritematoso sistémico (de ahí la primitiva denominación de síndrome de anticoagulante lúpico; Capítulo 7)<sup>26,28</sup>. Los demás no tienen ningún indicio de lupus y sólo presentan las manifestaciones de un estado hipercoagulable. En ocasiones, este síndrome aparece asociado a ciertos fármacos o infecciones. La presencia de anticuerpos anticardiolipina puede provocar también una falsa positividad de las pruebas serológicas de la sífilis, porque el antígeno de las pruebas estándar (p. ej., el Venereal Disease Research Laboratory, VDRL) forma parte de la cardiolipina. Se ignora el mecanismo por lo que los anticuerpos antifosfolípido producen la hipercoagulabilidad, pero como

posibles explicaciones se señalan: activación directa de las plaquetas, inhibición de la producción de  $PGI_2$  por las células endoteliales, o interferencia con la síntesis o la actividad de la proteína C. Aunque los anticuerpos antifosfolípidos se asocian a las diátesis trombóticas, se les ha identificado también en un 5 a 15 % de los individuos aparentemente normales y, por tanto, pueden ser necesarios, pero no suficientes, para producir el síndrome completo de los anticuerpos antifosfolípidos.

Las personas que padecen el síndrome de los anticuerpos antifosfolípido presentan una gran variedad de manifestaciones clínicas, que habitualmente se caracterizan por *repetidas trombosis venosas o arteriales*, y también por *abortos de repetición, vegetaciones de las válvulas cardíacas o trombocitopenia*. Las trombosis venosas aparecen sobre todo en las venas profundas de las piernas, pero también son vulnerables las venas renales, hepáticas y retinianas. Las trombosis arteriales suelen aparecer en la circulación cerebral, pero también se han descrito oclusiones de las arterias coronarias, mesentéricas y renales. Según el lecho vascular afectado, las manifestaciones clínicas pueden variar desde una embolia pulmonar debida a trombosis venosa del miembro inferior hasta una hipertensión pulmonar (por embolias pulmonares subclínicas recidivantes), o bien hasta un ictus, infarto intestinal o hipertensión vasculorrenal<sup>27</sup>. Los abortos se atribuyen a una inhibición, mediada por anticuerpos, de la actividad del t-PA, necesaria para la invasión trofoblástica del útero. El síndrome de los anticuerpos antifosfolípidos es también una causa de microangiopatía renal, que produce insuficiencia renal como consecuencia de las numerosas trombosis capilares y arteriales (Capítulo 21).

Los pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos tienen mayores riesgos de sufrir un episodio mortal (más del 7 % en una serie de pacientes con lupus eritematoso, especialmente con trombosis arteriales o con trombocitopenia). El tratamiento actual se basa en el empleo de agentes anticoagulantes (aspirina, heparina y dicumarinas), prednisona en el aborto de repetición, e inmunosupresores en los casos refractarios.

**MORFOLOGÍA DE LOS TROMBOS.** Los trombos pueden aparecer en cualquier lugar del sistema cardiovascular; dentro de las cavidades cardíacas; en la cúspide de las válvulas, o en las arterias, venas o capilares. Varían de forma y tamaño, según el punto donde se forman y las circunstancias que conducen a su desarrollo. Los trombos arteriales o cardíacos suelen iniciarse en un punto del endotelio lesionado (p. ej., una placa aterosclerótica) o sometido a turbulencias (bifurcaciones de los vasos); los trombos venosos aparecen típicamente en las zonas con estasis sanguínea. Algo característico de todas las trombosis es que están fijas al vaso o a la pared cardíaca por una zona, que es la más sólida y consistente. Los trombos arteriales tienden a crecer retrógradamente a partir del sitio de fijación, mientras que los trombos venosos se extienden siguiendo la dirección de la corriente sanguínea (es decir, hacia el corazón). La cola de un trombo que crece no siempre está bien sujeta y, especialmente en las venas, tiende a fragmentarse y a causar embolias.

Los trombos que se forman en el corazón o la aorta pueden mostrar a simple vista (y microscópicamente) láminas evidentes llamadas *líneas de Zahn*, que se deben a la alternancia de capas claras, formadas por plaquetas unidas entre sí por fibrina, y capas oscuras, que son más ricas en hemafies. Las líneas de Zahn sólo tienen interés porque indican la existencia de trombosis en un sitio del flujo sanguíneo; en las venas o en las arterias pequeñas, la estructura laminar suele ser mucho menos evidente y, de hecho, los trombos formados en el lento flujo venoso se asemejan a los que aparecen cuando se deja la sangre en reposo para que se coagule (como en un tubo de ensayo). Con todo, un estudio cuidadoso revela generalmente laminaciones mal definidas y algo irregulares.

Los trombos arteriales que se forman en las cavidades cardíacas o en la luz de la aorta suelen estar adheridos a la estructura subyacente y se denominan **trombos murales**. Las contracciones miocárdicas anormales (en las arritmias, miocardiopatía dilatada o infarto de miocardio) producen trombos murales intracardiacos (Fig. 5-13A), mientras que una placa aterosclerótica ulcerada y una dilatación aneurismática son lesiones que anuncian la formación de un trombo en la aorta (Fig. 5-13B).

Los **trombos arteriales** suelen ser **oclusivos**; las localizaciones más frecuentes, en orden descendente, son: las arterias coronarias, cerebrales y femorales. El trombo suele formarse sobre una placa aterosclerótica, aunque pueden influir otras formas de lesión vascular (vasculitis, traumatismos). Los trombos suelen estar firmemente adheridos a la pared arterial lesionada y son de color blanco grisáceo y friables, formados por una red enmarañada de plaquetas, fibrina, eritrocitos y leucocitos en degeneración.

Las **trombosis venosas**, o **flebotrombosis**, son oclusivas casi siempre; es frecuente que el trombo forme un largo cilindro dentro de la luz de la vena. Como estos trombos se forman en un ambiente relativamente estático, tienden a albergar más hemafies en su malla y por eso se les llama **trombos rojos** o **de estasis**. La **flebotrombosis afecta con mayor frecuencia a las venas de los miembros inferiores (90 % de los casos)**. Menos veces, pueden aparecer trombos venosos en los miembros superiores, plexo periprostatico, o en las venas ováricas y periuterinas; en determinadas circunstancias, pueden encontrarse en los senos duros, la vena porta o la vena hepática. En la necropsia, los coágulos posmortem pueden confundirse con los trombos venosos. Los coágulos posmortem son gelatinosos, con una porción declive rojo oscura, porque los hemafies se sedimentan por acción de la gravedad, y un sobrenadante en *grasa de pollo* de color amarillo; además, no suelen estar fijados a la pared subyacente. En cambio, los trombos rojos son más consistentes, están anclados casi siempre por un punto, y al corte muestran líneas mal definidas de fibrina de color gris pálido.

En circunstancias especiales, los trombos pueden formarse sobre las válvulas cardíacas. Las infecciones bacterianas o fúngicas vehiculadas por la sangre pueden implantarse y causar una lesión valvular, formando grandes masas trombóticas o **vegetacio-**



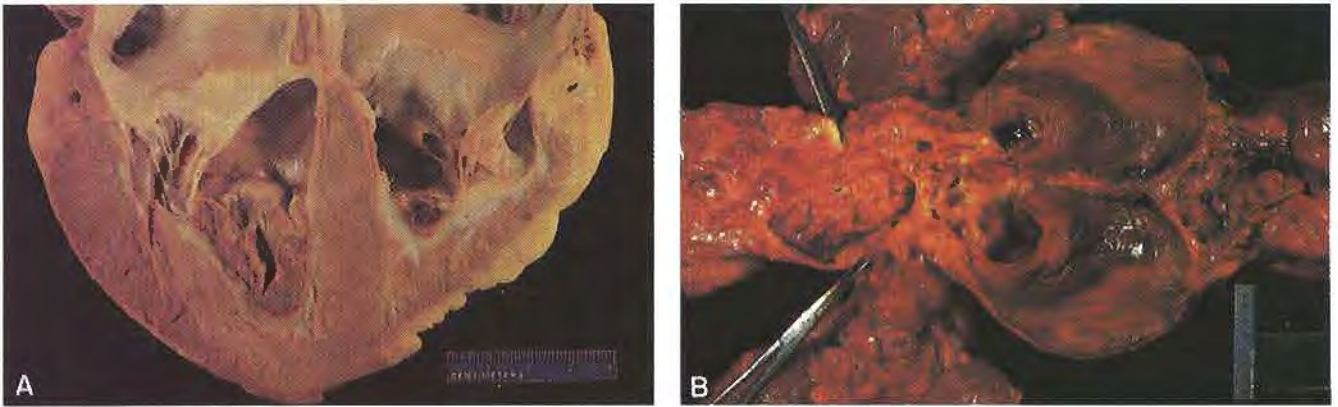


Figura 5-13

Trombos murales. A, Trombo situado en la punta de los ventrículos derecho e izquierdo, cubriendo una cicatriz fibrosa blanca. B, Trombo estratificado en láminas situado en una dilatación aneurismática de la aorta abdominal.

nes (**endocarditis infecciosa**; Capítulo 13). También pueden formarse vegetaciones estériles sobre válvulas no infectadas en los pacientes con estados de hipercoagulabilidad, en la llamada **endocarditis trombotica no bacteriana** (Capítulo 13). Menos frecuente es la **endocarditis verrucosa (de Libman-Sacks)**, no infecciosa, atribuible a unos niveles elevados de inmunocomplejos circulantes, y que puede observarse en los pacientes con lupus eritematoso sistémico (Capítulo 7).

**Destino del trombo.** Si un paciente sobrevive a las consecuencias inmediatas de una obstrucción vascular trombotica, los trombos experimentan, en los días o semanas siguientes, uno o varios de los cuatro fenómenos siguientes:

1. **Propagación:** el trombo puede aumentar su contenido en plaquetas y fibrina (propagarse) para, finalmente, causar la obstrucción del vaso.
2. **Embolia:** se produce cuando el trombo se desprende y se desplaza a otros puntos de la circulación.
3. **Disolución:** los trombos pueden desaparecer gracias al proceso fibrinolítico.
4. **Organización y recanalización:** los trombos pueden causar inflamación y fibrosis (*organización*) y al final pueden *recanalizarse*, es decir, permitir que se reanude el flujo sanguíneo, o bien pueden incorporarse a la pared vascular, engrosándola.

La propagación y la producción de embolias se estudian más adelante. En cuanto a la disolución, la activación de las vías de la fibrinólisis puede dar lugar a una retracción e incluso a la lisis total de los trombos *recientes*. Los trombos antiguos se vuelven más resistentes, debido a la intensa polimerización de la fibrina, lo que hace imposible su lisis. Esto es importante porque los goteos de agentes fibrinolíticos con fines terapéuticos, como el de t-PA (p. ej., en las embolias pulmonares o la trombosis coronaria) es probable que sólo sean eficaces durante algún tiempo después de formarse los trombos.

Los trombos antiguos tienden a *organizarse*. Esto alude a la infiltración por células endoteliales, fibras musculares lisas y fibroblastos que experimenta el trombo rico en fibrina. Con el tiempo, se forman conductos capilares, que al anastomosarse conectan los dos extremos del trombo y restablecen, en cierto grado, la continuidad de la luz original. Esta *recanalización* (Fig. 5-15) puede, finalmente, convertir al trombo en una masa vascularizada de tejido conjuntivo, que se incorpora a la pared vascular bajo la forma de una hinchazón subendotelial. Con el tiempo y gracias a la retracción de las células mesenquimales, el único indicio que quizá quede en el sitio de la trombosis original es una masa fibrosa. En ocasiones, en lugar de organizarse, el centro del trombo sufre un proceso de digestión enzimática, posiblemente como consecuencia de la liberación de enzimas lisosomales por los leucocitos y plaquetas atrapadas. Esto es especialmente probable en los grandes trombos situados dentro de una dilatación aneurismática o de una cavidad cardíaca. Si se produce una siembra bacteriana, el trombo degradado de esa forma es un medio de cultivo ideal, capaz de causar, por ejemplo, la formación del llamado *aneurisma micótico* (Capítulo 12).

**Correlación clínica.** Los trombos son importantes porque: 1) *producen la obstrucción de arterias y venas*, y 2) *son la fuente de posibles embolias*. La importancia de cada una de estas eventualidades depende del sitio ocupado por el trombo. Así, mientras que los trombos venosos pueden causar congestión y edema en los lechos vasculares distales al sitio obstruido, otra consecuencia mucho más grave es que los trombos, sobre todo los que se forman en las venas profundas de las piernas, son responsables de una causa importante de muerte: la embolia pulmonar. Por el contrario, aunque los trombos arteriales pueden producir embolias, es mucho más importante su papel en la obstrucción vascular (p. ej., causando infartos miocárdicos o cerebrales).

**Trombosis venosa (flebotrombosis).** Con gran diferencia, los trombos venosos predominan en las venas superficiales o profundas de las piernas<sup>29</sup>. Los trombos superficiales suelen aparecer en el sistema de la safena, especialmente cuando hay varicosidades. Estos trombos pueden producir congestión local, hinchazón, y dolor espontáneo o provoca-

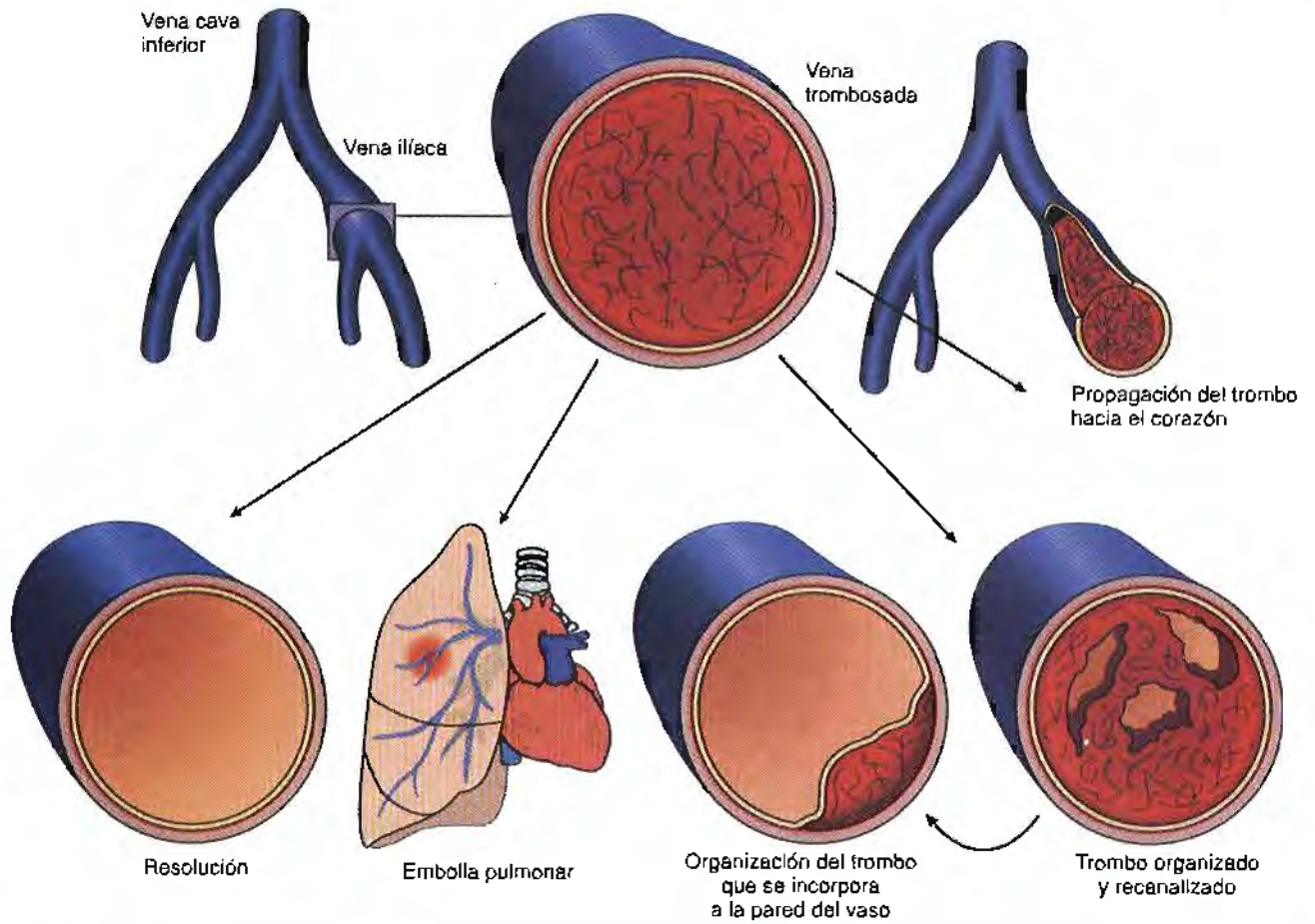


Figura 5-14

Posibles evoluciones de la trombosis venosa.

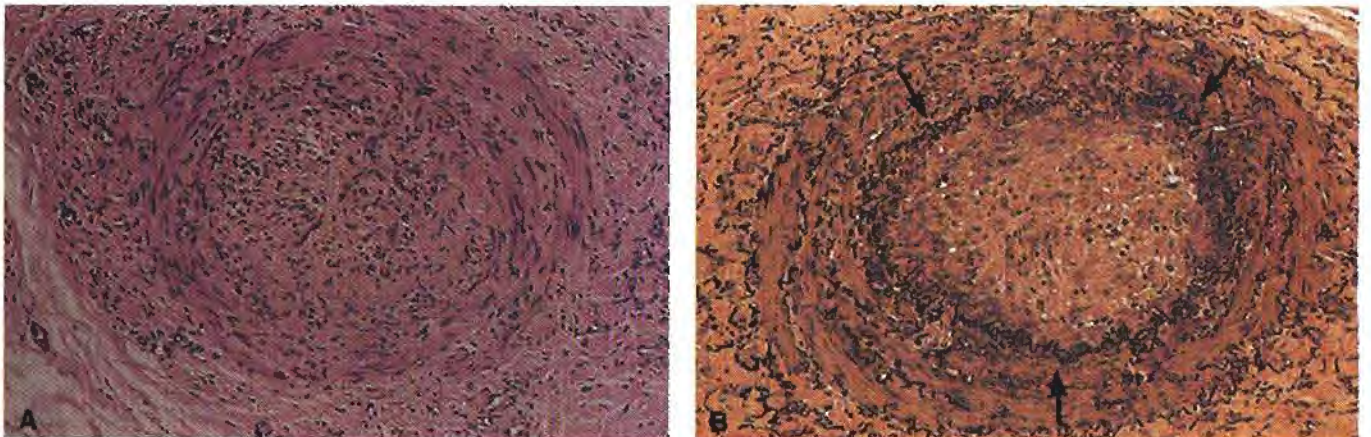


Figura 5-15

Imagen a pequeño aumento de una arteria trombosada. A, Corte tejido con hematoxilina-eosina. B, Tinción del tejido elástico. La antigua luz está delimitada por la lámina elástica interna (flechas), apareciendo totalmente ocupada por un trombo organizado, que ya está perforado por varios orificios de recanalización.

do al palpar o comprimir el trayecto de la vena afectada, pero casi nunca causan embolias. Sin embargo, el edema local y la disminución del retorno venoso predisponen a la infección de la piel suprayacente afectada por ligeros traumatismos y al desarrollo de *úlceras varicosas*. Los *trombos profundos* de las venas más gruesas a nivel de la rodilla o por encima de ella (p. ej., venas poplítea, femoral e ilíaca) son más serias porque pueden producir embolias. Aunque pueden causar dolor local y edema distal, la obstrucción venosa puede quedar compensada rápidamente al desviarse la sangre por conductos colaterales. Por consiguiente, las trombosis venosas profundas son completamente asintomáticas en un 50 % aproximadamente de los pacientes afectados, y sólo se diagnostican retrospectivamente cuando ya han producido embolias.

La trombosis venosa profunda puede aparecer cuando hay estasis y en los diversos estados de hipercoagulabilidad, anteriormente descritos (Tabla 5-2). La insuficiencia cardíaca congestiva es una causa evidente de estasis en la circulación venosa. Los traumatismos, las intervenciones quirúrgicas y las quemaduras suelen ser motivo de obligada inmovilidad e inactividad física, de lesiones vasculares, de liberación de sustancias procoagulantes por los tejidos y de menor actividad del t-PA. Muchos de estos factores se combinan en el posparto y el puerperio, predisponiendo a las trombosis. Aparte de las posibles embolias de líquido amniótico en el momento del parto, el embarazo avanzado y el posparto se asocian a hipercoagulabilidad. La liberación de sustancias procoagulantes por algunos tumores es, en gran parte, responsable del mayor riesgo de trombosis fugaces que se observan en los cánceres diseminados, dando lugar al cuadro conocido como *tromboflebitis migratoria (síndrome de Trousseau)*. Independientemente de las circunstancias clínicas específicas, la edad avanzada, el reposo en cama y la inmovilización aumentan el riesgo de trombosis venosas profundas; la falta de actividad física anula el efecto de bomba que los músculos de los miembros inferiores ejercen normalmente sobre la sangre y que favorece el retorno venoso, baciendo que éste se vuelva más lento.

**Trombosis arterial.** El infarto de miocardio puede asociarse a contracciones discinéticas del miocardio, así como a lesiones del endocardio adyacente, creando un sitio que favorece la formación de un trombo mural (véase Fig. 13A). La *cardiopatía reumática* puede causar estenosis de la válvula mitral, seguida de dilatación de la aurícula izquierda; la simultánea fibrilación auricular aumenta la estasis sanguínea auricular. La *aterosclerosis* es un importante factor de la trombosis, debido a la alteración del flujo sanguíneo y a la pérdida de la integridad vascular (véase Fig. 5-13B). Además de las consecuencias de la obstrucción subsiguiente, los trombos murales cardíacos y aórticos pueden producir también embolias periféricas. Prácticamente todos los tejidos pueden resultar afectados, pero el cerebro, los riñones y el bazo son los órganos en los que más abundan las embolias, debido al gran volumen de sangre que reciben.

Se sabe que una serie de procesos predisponen a la trombosis, pero este fenómeno sigue siendo algo imprevisible. Continúa apareciendo con una frecuencia lamentablemente elevada en individuos sanos, que llevan una vida activa y que al parecer no tienen factores desencadenantes ni procesos patológicos subyacentes.

## Coagulación intravascular diseminada (CID)

Diversos procesos, que oscilan desde las complicaciones obstétricas hasta las neoplasias malignas avanzadas, pueden complicarse con CID: la formación brusca o insidiosa de trombos de fibrina diseminados por la microcirculación. Aunque estos trombos no suelen verse a simple vista, se descubren fácilmente con el microscopio, y pueden causar insuficiencia circulatoria difusa, especialmente en el cerebro, pulmones, corazón y riñones. Junto a la formación de numerosos trombos, hay un rápido consumo simultáneo de plaquetas y de las proteínas de la coagulación (de ahí el sinónimo de *coagulopatía de consumo*); al mismo tiempo, se activan los mecanismos de la fibrinólisis y, como consecuencia de ello, un proceso que inicialmente era trombótico puede evolucionar hasta convertirse en un serio problema hemorrágico. *La CID no es una enfermedad primaria, sino una posible complicación de cualquier proceso que se acompañe de extensa activación de la trombina*<sup>10</sup>. Se estudia con más detalle en el Capítulo 14, junto a otras diátesis hemorrágicas.

## EMBOLIA

*La embolia consiste en el desplazamiento por la sangre de una masa sólida, líquida o gaseosa que, arrastrada por la corriente sanguínea, acaba enclavándose en un sitio distante de su punto de origen.* Prácticamente el 99 % de todas las embolias se deben a un fragmento desprendido de un trombo, y de ahí el nombre habitualmente usado de *tromboembolia*. Son raras las embolias producidas por gotitas de grasa, burbujas de aire o de nitrógeno, residuos ateroscleróticos (*embolias de colesterol*), fragmentos de un tumor o de la médula ósea, o bien cuerpos extraños, como balas o perdigones. Sin embargo, si no se especifica otra cosa, hay que suponer que toda embolia se origina a partir de un trombo. Inevitablemente, los émbolos se detienen en vasos que son demasiado pequeños para dejarles pasar, y así causan una oclusión vascular parcial o completa. La posible consecuencia de estos fenómenos tromboembólicos es la necrosis isquémica del tejido situado distalmente; es lo que se conoce como *infarto*. Según su lugar de origen, las masas desprendidas pueden enclavarse en cualquier punto del árbol vascular; las consecuencias clínicas se comprenden mejor según las embolias se produzcan en la circulación pulmonar o en la circulación general.

## Embolia pulmonar

La incidencia de la embolia pulmonar es de 20 a 25 casos por cada 100 000 pacientes hospitalizados<sup>21</sup>. Aunque la frecuencia de las embolias pulmonares mortales (según datos de necropsia) ha descendido desde el 6 al 2 % en los últimos 25 años<sup>22</sup>, la embolia pulmonar todavía provoca 200 000 muertes anuales en EE.UU. En más del 95 % de los casos, las embolias venosas proceden de trombos situados en las venas profundas de las piernas y por encima del nivel de la rodilla, según se señaló antes. Los trombos desprendidos se despla-

zan por conductos cada vez mayores y atraviesan habitualmente el hemicardio derecho hasta que penetran en la circulación pulmonar. Dependiendo de su tamaño, la masa desprendida puede obstruir la arteria pulmonar principal, enclavarse en su bifurcación (*émbolo en silla de montar*) o alcanzar las ramificaciones arteriolares más pequeñas (Fig. 5-16). Con frecuencia, las embolias son múltiples, quizá sucesivas, o se produce una lluvia de pequeños émbolos procedentes de una gran masa única: en general, *el paciente que ha tenido una embolia pulmonar está expuesto a tener más*. Raras veces, el émbolo puede atravesar un defecto del tabique interauricular o interventricular y pasar a la circulación general (*embolia paradójica*). En el Capítulo 16, se ofrece una exposición más completa de la embolia pulmonar; aquí se presenta tan solo un breve repaso<sup>33, 34</sup>.

- La mayoría de las embolias pulmonares (60 a 80 %) son silenciosas clínicamente porque son pequeñas. Con el tiempo, el émbolo se organiza y se incorpora a la pared vascular (véase Fig. 5-14); en algunos casos, la organización deja una delicada *rebaba* de tejido, a modo de puente fibroso.
- Las embolias que obstruyen un 60 % o más de la circulación pulmonar producen muerte súbita, insuficiencia cardíaca derecha (*cor pulmonale*) o colapso cardiovascular.
- La obstrucción embólica de las arterias de mediano calibre puede causar una hemorragia pulmonar, pero habitualmente no produce un infarto porque el área afectada sigue recibiendo sangre a través de la circulación bronquial. Sin embargo, una embolia similar acontecida en el seno de una insuficiencia cardíaca izquierda (es decir, con un flujo sanguíneo lento por las arterias bronquiales) puede producir un gran infarto.



Figura 5-16

Gran trombo consecutivo a una trombosis venosa profunda del miembro inferior y que ya se ha enclavado en una rama de la arteria pulmonar.

- La obstrucción embólica del extremo arteriolar de las pequeñas ramas pulmonares no suele acompañarse de infarto.
- Las embolias múltiples pueden causar, con el tiempo, hipertensión pulmonar e insuficiencia cardíaca derecha.

## Embolias de la circulación general

En este caso, los émbolos se desplazan por las arterias de la circulación periférica. La mayoría (80 %) proceden de trombos murales intracardíacos, dos tercios de los cuales se asocian a infartos de la pared ventricular izquierda y un cuarto a una aurícula izquierda dilatada secundariamente (p. ej., a una valvulopatía reumática; Capítulo 13). El resto se inicia sobre todo en aneurismas aórticos, en trombos formados sobre placas ateroscleróticas ulceradas, o al fragmentarse y desprenderse alguna vegetación valvular (Capítulo 13), y sólo un pequeño número son *embolias paradójicas*; un 10 a 15 % de las embolias periféricas son de origen desconocido. A diferencia de las embolias venosas, que tienden a enclavarse principalmente en un solo lecho vascular (el pulmón), las embolias arteriales pueden aparecer en muchos sitios; el punto de enclavamiento depende del sitio de origen del émbolo y del volumen de sangre que atraviesa los tejidos. Los lugares donde principalmente se producen las embolias arteriolares son los miembros inferiores (75 %) y el cerebro (10 %), afectando mucho menos al intestino, riñones, bazo y miembros superiores. Las consecuencias de las embolias de la circulación general dependen de que el órgano afectado disponga de circulación colateral supletoria, de la vulnerabilidad de los tejidos a la isquemia y del calibre del vaso ocluido; sin embargo, en general, las embolias arteriales producen un infarto tisular en el territorio irrigado por el vaso obstruido.

## Embolia grasa

Se pueden encontrar glóbulos microscópicos de grasa en la circulación después de la fractura de un hueso largo (que contiene médula grasa) o, raras veces, en las quemaduras o los traumatismos de los tejidos blandos. Se supone que la grasa se libera al lesionarse la médula o el tejido adiposo, y que penetra en la circulación al romperse los sinusoides de los vasos medulares o las vénulas de otros tejidos. *Un 90 % aproximadamente de los individuos que han sufrido lesiones esqueléticas graves presentan embolias grasas de origen traumático* (Fig. 5-17), pero sólo tienen signos clínicos menos del 10 % de los casos. El *síndrome de la embolia grasa* aparece normalmente 1 a 3 días después de la lesión, y comienza bruscamente con taquipnea, disnea y taquicardia. Además de la insuficiencia respiratoria, este síndrome se caracteriza por síntomas neurológicos, como irritabilidad e inquietud, que pueden empeorar hasta llegar al delirio o al coma. En un 20 a 50 % de los casos se observa una erupción petequeal difusa en partes no declives (sin que exista trombocitopenia) y que es útil para confirmar el diagnóstico. Pero a veces los pacientes presentan trombocitopenia, debido posiblemente a que las plaquetas se adhieren a las innumerables gotitas de grasa y desaparecen de la circulación; puede haber anemia secundaria a agregación de los hematíes y a hemólisis. En su forma plenamente desarrollada, este síndrome es mortal hasta en un 10 % de los casos.

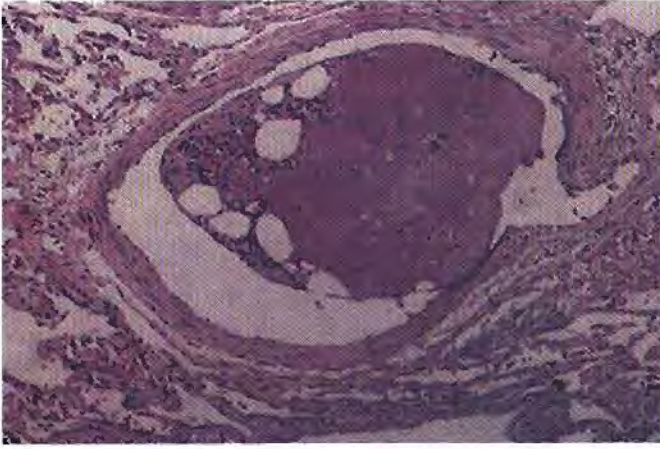


Figura 5-17

Embolia de médula ósea obstruyendo la circulación pulmonar. Las vacuolas claras corresponden a grasa medular que se ha enclavado en un vaso distal junto con las células precursoras hematopoyéticas.

En la patogenia del síndrome de la embolia grasa intervienen probablemente dos factores: la obstrucción mecánica y la lesión bioquímica<sup>35, 36</sup>. Al principio, las microembolias de grasa neutra obstruyen la microcirculación pulmonar o cerebral, cosa que se acentúa con la agregación local de las plaquetas y los hematíes. Seguidamente, los ácidos grasos libres que suelta la grasa neutra producen una lesión tóxica local del endotelio; la activación de las plaquetas y la acumulación de granulocitos (con su liberación de radicales libres, proteasas y eicosanoides; Capítulo 3) completa la agresión vascular. Como los lípidos desaparecen de las preparaciones histológicas, por acción de los disolventes que sistemáticamente se utilizan para incluir los tejidos en parafina, se necesitan técnicas especializadas (tales como cortes por congelación y tinciones de la grasa) para demostrar con el microscopio los microglóbulos de grasa (es decir, cuando no hay médula ósea en la muestra).

## Embolia gaseosa

Las burbujas de gas que penetran en la circulación pueden obstruir el flujo sanguíneo, y causar lesiones isquémicas distales, casi con la misma facilidad que las masas trombóticas. El aire puede penetrar en la circulación durante las intervenciones obstétricas o como consecuencia de lesiones de la pared torácica. En general, se necesitan más de 100 cc para que aparezcan manifestaciones clínicas; las burbujas actúan como obstáculos físicos y pueden confluir formando masas espumosas suficientemente grandes para ocluir vasos importantes<sup>35, 37</sup>.

Una variedad especial de embolia gaseosa, llamada *enfermedad por descompresión*, es la que aparece en los individuos que experimentan cambios bruscos de la presión atmosférica<sup>38</sup>. Están expuestos a este riesgo los buzos y submarinistas, los trabajadores submarinos y los individuos que ascienden rápidamente en una nave sin cabina presurizada. Cuando se respira aire a gran presión (p. ej., durante una inmersión en el mar), hay mayores cantidades de gases (especialmente de ni-

trógeno) que están disueltos en la sangre y los tejidos. Si, a continuación, el submarinista asciende (se despresuriza) con demasiada rapidez, el nitrógeno se desprende de los tejidos, y el que está disuelto en la sangre forma burbujas que producen las embolias gaseosas.

En su forma aguda, la aparición de burbujas de gas en la musculatura esquelética y en los tejidos articulares y de sostén es un proceso doloroso que se ha denominado *enfermedad de los buzos*. Las embolias gaseosas pueden causar isquemia localizada en diversos tejidos, como el cerebro y el corazón. En los pulmones pueden aparecer edema, hemorragias, y atelectasias o enfisema localizados, que dan lugar un cuadro de dificultad respiratoria llamado *ahogos* («chokes»). El tratamiento de la embolia gaseosa consiste en colocar al individuo en una cámara de compresión, en cuyo interior se pueda elevar la presión atmosférica, obligando así a que las burbujas de gas se redissuelvan. Seguidamente, y por descompresión lenta, se espera a que se produzca una reabsorción y eliminación gradual de los gases con el aire espirado, de modo que no vuelvan a formarse burbujas obstructivas. La forma más crónica de la enfermedad de descompresión es la llamada *enfermedad de las cámaras neumáticas*, donde la repetición de las embolias gaseosas en el sistema esquelético provoca la aparición de numerosos focos de necrosis isquémica, localizados principalmente en ambas cabezas femorales, tibias y húmeros.

## Embolia de líquido amniótico

La embolia de líquido amniótico es una complicación grave, pero poco frecuente (1 por cada 50 000 alumbramientos), del parto y del posparto inmediato. Su mortalidad supera al 80 %, y como actualmente las otras complicaciones obstétricas (p. ej., eclampsia, embolia pulmonar) se combaten mejor, la embolia de líquido amniótico se ha convertido en una causa importante de mortalidad materna. Su comienzo se caracteriza por la aparición brusca de disnea, cianosis, hipotensión y shock, seguido de convulsiones y coma. Si la paciente supera la crisis inicial, suele aparecer edema pulmonar y, en un 50 % de pacientes, hay CID debida al escape de sustancias con poder trombógeno procedentes del líquido amniótico<sup>35, 39</sup>.

La causa subyacente es el paso de líquido amniótico (y de todo su contenido) a la circulación materna a través de un desgarro de las membranas placentarias y la rotura de las venas uterinas. Por eso, los hallazgos clásicos consisten en la aparición, en el seno de la circulación pulmonar, de células epiteliales escamosas desprendidas de la piel fetal, de lanugo, grasa de la vértex caseosa y mucina procedente del aparato respiratorio o digestivo del feto. También hay intenso edema pulmonar y cambios debidos a *lesión alveolar difusa* (Capítulo 16), así como trombos de fibrina en la circulación general, como expresión de la CID.

## INFARTO

*Un infarto es un área de necrosis isquémica debida a la interrupción, bien del riego arterial, o bien del drenaje venoso de un determinado tejido.* El infarto es una causa frecuente y sumamente importante de la aparición de enfermedades. En E.E.UU., más de la mitad de todas las muertes se deben a en-

fermedades cardiovasculares, y la mayoría de ellas son atribuibles a infartos miocárdicos o cerebrales. El infarto pulmonar es una complicación frecuente de diversos procesos patológicos, el infarto intestinal es mortal con frecuencia, y la necrosis isquémica de los miembros (gangrena) es un serio problema para la población diabética.

Casi el 99 % de todos los infartos se deben a procesos embólicos o trombóticos, y casi todos ocurren por oclusiones arteriales. En ocasiones, aparece un infarto por otros mecanismos, como el vasoespasmio local, el crecimiento de un ateroma debido a hemorragia dentro de la placa, o la compresión extrínseca de un vaso (p. ej., por un tumor). Otras causas poco frecuentes de infarto son: la torsión de los vasos (como en la torsión testicular o en el vólvulo intestinal), la isquemia por compresión, debida a edema o a atrapamiento en un saco hemiario, y la rotura traumática de los vasos que riegan un tejido. Aunque las trombosis venosas también pueden causar infartos, lo más frecuente es que provoquen simplemente obstrucción y congestión venosa. Lo habitual entonces es que se permeabilicen rápidamente algunos conductos colaterales que, al vaciar parte de la sangre, aumentan el aporte de sangre arterial. Lo más probable es que los infartos causados por trombosis venosas se produzcan en órganos con una sola vena de drenaje, como el testículo y el ovario.

**CLASES DE INFARTOS.** Los infartos se clasifican según su coloración (que refleja la intensidad de la hemorragia), y según coexista o no infección microbiana. Según esto, los infartos pueden ser *rojos (hemorrágicos)* o *pálidos (anémicos)* y pueden ser también *sépticos* o *blandos*.

■ *Los infartos rojos* aparecen: 1) en las oclusiones venosas (como en la torsión del ovario); 2) en los tejidos laxos (como el pulmón), que favorecen la acumulación de la sangre en la zona infartada; 3) en los tejidos con doble circulación (p. ej., el pulmón y el intestino delgado), que permiten el paso de la sangre desde el vaso no obstruido a la

zona necrótica (aunque, evidentemente, ese riego es insuficiente para que el tejido isquémico siga viable); 4) en los tejidos que han sufrido previamente una congestión debida a un retorno venoso lento; y 5) al restablecerse el riego sanguíneo en un sitio sometido anteriormente a oclusión arterial y necrosis (p. ej., al fragmentarse un émbolo oclusivo o en la angioplastia de una lesión trombótica) (Fig. 5-18A).

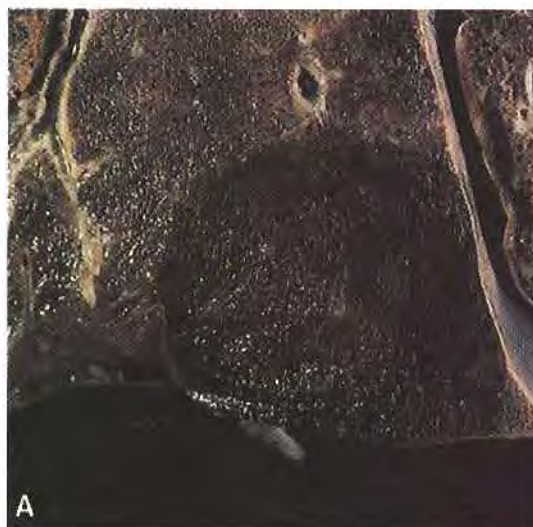
■ *Los infartos pálidos* o *blancos* aparecen en las oclusiones arteriales o en los órganos sólidos (como el corazón, bazo y riñón), donde la consistencia del tejido reduce la intensidad de la hemorragia que podría aparecer en la zona de necrosis isquémica, al extravasarse la sangre de los lechos capilares vecinos (Fig. 5-18B).

Todos los infartos tienen forma de cuña, con el vaso ocluido en el vértice y estando formada la base por la periferia del órgano; cuando esa base es la superficie de una serosa, es frecuente que esté cubierta por un exudado fibrinoso. Los bordes laterales pueden ser irregulares, de acuerdo con el dibujo que forma la zona irrigada por los vasos próximos. Al principio, todos los infartos están mal definidos y son algo hemorrágicos. En las dos clases de infartos, los bordes tienden a quedar mejor delimitados con el tiempo, una vez que se rodean de un estrecho borde de hiperemia atribuible a la inflamación de la periferia de la lesión.

En los órganos macizos, hay lisis de los escasos hematíes extravasados y la hemoglobina liberada persiste en forma de hemosiderina. Por eso, los infartos pálidos se vuelven habitualmente cada vez más pálidos y mejor circunscritos con el tiempo (Fig. 5-18B). En los órganos esponjosos, en cambio, la hemorragia es demasiado intensa para que la lesión palidezca alguna vez (Fig. 5-18A). Sin embargo, al cabo de unos días, los infartos se vuelven más densos y parduzcos, debido a la formación del pigmento hemosiderina.

Figura 5-18

Ejemplos de infarto. A, Infarto pulmonar hemorrágico con una forma de cuña. B, Infarto pálido del bazo bien delimitado.



El rasgo histológico predominante del infarto es la *necrosis isquémica por coagulación* (Capítulo 1). Si la oclusión vascular ha ocurrido poco antes (minutos a horas) de la muerte del paciente, puede que no haya signos histológicos demostrables; si el paciente sobrevive incluso 12 a 18 horas, la única lesión evidente puede ser una hemorragia.

A las pocas horas, se inicia una reacción inflamatoria en los bordes del infarto, que suele quedar bien definida en 1 a 2 días. El material necrótico es el que induce esta inflamación; pasado un tiempo suficiente, aparece una degradación paulatina del tejido muerto acompañada de fagocitosis de los restos celulares por los neutrófilos y macrófagos. Al final, la respuesta inflamatoria va seguida de un proceso de reparación que comienza en los bordes conservados (Capítulo 3). En los tejidos estables o lábiles, puede verse cierta regeneración del parénquima en la periferia, donde ha quedado respetada la estructura del estroma subyacente. Sin embargo, la mayoría de los infartos son, en último término, sustituidos por tejido fibroso (Fig. 5-19). El cerebro es una excepción a esta generalización; al igual que con las otras causas de muerte celular, las lesiones isquémicas del sistema nervioso central acaban en una *necrosis por licuefacción* (Capítulo 1).

Pueden aparecer infartos sépticos cuando las embollas se originan al fragmentarse una vegetación bacteriana de una válvula cardíaca o cuando hay una siembra de microorganismos en un área de tejido necrótico. En tales casos, el infarto se convierte en un *absceso*, acompañado del correspondiente incremento de la respuesta inflamatoria. Sin embargo, el proceso final de la organización se efectúa según el patrón ya descrito.

## Factores que influyen en la aparición de un infarto

Una oclusión vascular puede tener consecuencias variables, desde mínimas o nulas, hasta la muerte del tejido o, incluso, la del individuo. *Los principales factores que influyen en esa variabilidad son: 1) las condiciones de la circulación local, 2) la velocidad con que se produce la oclusión, 3) la vulnerabilidad de cada tejido a la hipoxia, y 4) el contenido de oxígeno en la sangre.*

- **Condiciones del riego sanguíneo.** El factor que más importancia tiene para determinar si una oclusión vascular produce una lesión es la existencia o ausencia de otros vasos capaces de mantener el riego sanguíneo. Los pulmones, por ejemplo, poseen una doble circulación: la pulmonar y la bronquial; por tanto, la obstrucción de una pequeña arteriolar pulmonar no tiene consecuencias en personas por lo demás sanas y con una circulación bronquial íntegra. De igual modo, el hígado, que recibe su sangre por dos vías (la arteria hepática y la vena porta), es bastante insensible a una oclusión localizada, lo mismo que una mano y un antebrazo, gracias al doble riego arterial que, por las arterias radial y cubital, les suministran la sangre. En cambio, la circula-

ción arterial esplénica y renal son terminales, y la obstrucción de esos vasos suele causar un infarto.

- **Velocidad con que aparece la oclusión.** Las oclusiones que se producen lentamente es menos probable que produzcan infartos porque dan tiempo a que se desarrolle la circulación colateral. Así, se sabe que hay pequeñas anastomosis interarteriolas, por las que normalmente circula muy poca sangre, que conectan entre sí a las tres arterias coronarias principales del corazón. Si se ocluye sólo una de ellas (p. ej., por una placa aterosclerótica obliterante), el flujo de sangre a través de esa *circulación colateral* puede aumentar lo suficiente para impedir que aparezca un infarto, aunque la arteria coronaria principal termine ocluyéndose del todo.
- **Vulnerabilidad a la hipoxia.** La sensibilidad de un tejido a la hipoxia influye en la posible aparición de un infarto. Las neuronas sufren daños irreversibles cuando se les priva de su riego sanguíneo durante 3 a 4 minutos solamente. Las células miocárdicas, aunque resisten más que las neuronas, son también bastante sensibles y se destruyen con sólo 20 a 30 minutos de isquemia. En cambio, los fibroblastos del miocardio son viables incluso después de muchas horas de isquemia (Capítulo 13).
- **Contenido de oxígeno en la sangre.** La presión parcial de oxígeno en la sangre también determina la evolución de una oclusión vascular. La obstrucción parcial de un vaso pequeño, que produciría un infarto tisular en un paciente que padeciera anemia o cianosis, carecería en cambio de efectos nocivos si la tensión de oxígeno fuera normal. Según esto, la insuficiencia cardíaca congestiva con afectación del riego sanguíneo y de la ventilación podría causar un infarto si sobreviene un bloqueo que, en otras condiciones, sería intrascendente.



Figura 5-19

Infarto renal antiguo, reemplazado ya por una gran cicatriz fibrosa de la corteza.

## SHOCK

El shock, o *colapso cardiovascular*, es la vía final común de varios fenómenos clínicos potencialmente mortales, tales como: hemorragias graves, traumatismos o quemaduras extensas, grandes infartos de miocardio, embolia pulmonar masiva o sepsis microbianas. Independientemente del proceso patológico subyacente, *el shock es un estado de hipoperfusión generalizada causado por la disminución del gasto cardíaco o del volumen sanguíneo circulatorio eficaz*. El resultado final es la *hipotensión arterial, seguida de reducción de la perfusión tisular y de hipoxia celular*. Al principio los efectos hipóxicos y metabólicos de la hipoperfusión producen únicamente una lesión celular reversible, pero la persistencia del estado de shock conduce finalmente a lesiones tisulares irreversibles, que pueden culminar con la muerte del paciente.

Pueden distinguirse tres clases de shock (Tabla 5-3). Los mecanismos que subyacen en el shock cardiogénico y el shock hipovolémico son bastante sencillos: consisten básicamente en una *reducción del gasto cardíaco*. En cambio, el shock séptico es mucho más complicado y se estudiará después con más detalle.

- *El shock cardiogénico* se debe al fallo de la bomba miocárdica. Puede deberse a una lesión intrínseca del miocardio (infarto), a arritmias ventriculares, compresión extrínseca (taponamiento cardíaco; Capítulo 13) o a obstrucción del tracto de salida (p. ej., embolia pulmonar).
- *El shock hipovolémico* es secundario a pérdidas del volumen de sangre o del plasma. Pueden producirlo las hemorragias, las pérdidas hídricas por quemaduras graves, o los traumatismos.
- *El shock séptico* se debe a una infección microbiana generalizada. Lo más frecuente es que aparezca durante una infección por gramnegativos (*shock endotóxico*), pero también pueden producirlo las infecciones por agentes grampositivos y por hongos.

Con menos frecuencia, el shock se presenta como un accidente de la anestesia o tras una lesión de la médula espinal (*shock neurógeno*), que provocan la pérdida del tono vascular

y un remanso de sangre en la periferia. El *shock anafiláctico*, que comienza como una reacción de hipersensibilidad generalizada mediada por la IgE, se acompaña de vasodilatación y aumento de la permeabilidad en los vasos de la circulación general (Capítulo 6). En estos casos, la extensa vasodilatación produce un aumento brusco de la capacitancia del lecho vascular, que queda insuficientemente relleno por el volumen de sangre circulante normal. Los resultados son: hipotensión, hipoperfusión tisular y anoxia celular.

**Patogenia del shock séptico.** El shock séptico tiene una mortalidad del 25 al 75 %, siendo la primera causa de muerte en las unidades de cuidados intensivos, y dando cuenta en EE.UU. de unas 100 000 muertes anuales. Además, los datos que se publican sobre la incidencia de los cuadros de sepsis está aumentando enormemente (p. ej., se ha observado un incremento de más del doble entre los años 1979 y 1987), debido en parte al perfeccionamiento de las medidas utilizadas para el sostén de la vida en los pacientes de alto riesgo, a las técnicas médicas cada vez más invasoras y al creciente número de pacientes inmunodeprimidos (como consecuencia de la quimioterapia, los inmunosupresores o la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH])<sup>40</sup>. El shock séptico se debe a la diseminación y desarrollo de una infección inicialmente localizada (p. ej., un absceso, peritonitis, neumonía) que penetra en la corriente sanguínea.

La mayoría de los casos de shock séptico (un 70 % aproximadamente) se deben a bacilos gramnegativos productores de endotoxinas (Capítulo 9); de ahí el término de *shock endotóxico*. Las endotoxinas son lipopolisacáridos (LPS) de la pared bacteriana que quedan libres cuando las paredes celulares se destruyen (p. ej., durante la respuesta inflamatoria). El LPS consta de un núcleo tóxico de ácidos grasos (*lipido A*) y una cubierta de polisacáridos complejos (que contiene los antígenos O), que son exclusivos de cada especie bacteriana. También pueden desencadenar el shock séptico unas moléculas análogas que se encuentran en las paredes de las bacterias grampositivas y los hongos.

Todos los efectos celulares y las consecuencias hemodinámicas resultantes del shock séptico pueden reproducirse inyectando LPS solamente. El LPS, después de formar un complejo con una proteína sanguínea circulante, se une a las

**Tabla 5-3. LAS TRES CLASES PRINCIPALES DE SHOCK**

Tipo de shock	Ejemplos clínicos	Mecanismos principales
Cardiogénico	Infarto de miocardio Rotura ventricular Arritmias Taponamiento cardíaco Embolia pulmonar	Fallo de la bomba cardíaca debido a lesión miocárdica intrínseca, a compresión extrínseca o a obstrucción del tracto de salida
Hipovolémico	Hemorragias Pérdidas de líquido, p. ej., vómitos, diarrea, quemaduras o traumatismos	Volumen insuficiente de sangre o plasma
Séptico	Infecciones microbianas amobladoras Shock endotóxico Sepsis por grampositivos Sepsis por hongos Superantígenos	Vasodilatación periférica y remansos sanguíneos; activación/lesión endotelial; lesiones inducidas por los leucocitos; coagulación intravascular diseminada; activación de la cascada de citocinas



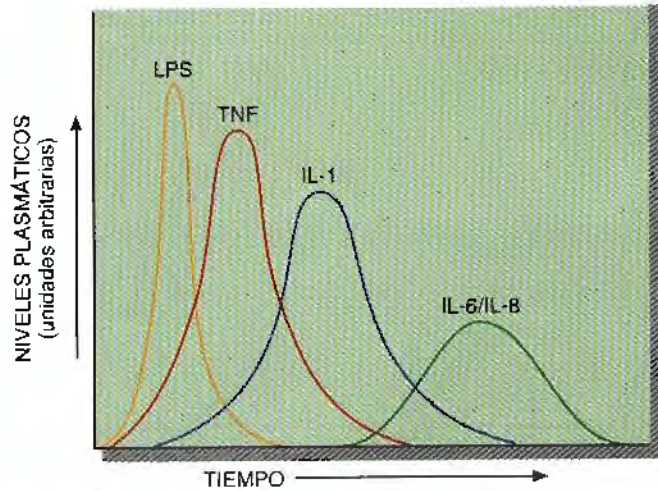


Figura 5-20

Cascada de citocinas en la sepsis. Tras la liberación del lipopolisacárido (LPS) se producen varias oleadas seguidas del factor de necrosis tumoral (TNF), de interleucina-1 (IL-1), y de secreción de IL-6. (Modificado de Abbas AK, y cols.: *Inmunología celular y molecular*, 3.<sup>a</sup> ed. McGraw-Hill/Interamericana, 1999.)

moléculas CD14 de los leucocitos (especialmente de los monocitos y macrófagos), de las células endoteliales y de otras clases de células. Según la dosis, el complejo formado por el LPS y la proteína puede activar directamente a las células de la pared vascular y a los leucocitos, o poner en marcha una cascada de mediadores de citocinas, que propagan el estado patológico<sup>41-43</sup>.

A dosis bajas, el LPS sirve preferentemente para activar a los monocitos y macrófagos, con efectos que se supone que potencian su capacidad para eliminar a las bacterias invasoras. El LPS también puede activar directamente al complemento, lo que contribuye igualmente a la erradicación local de las bacterias. Los fagocitos mononucleares responden al LPS produciendo TNF, que a su vez favorece la síntesis de IL-1. Ambos, el TNF y la IL-1, actúan sobre las células endoteliales haciendo que formen más citocinas (p. ej., IL-6 e IL-8), además de inducir las moléculas de adhesión (Capítulo 3). Así pues, la liberación inicial de LPS provoca una cascada circunscrita de citocinas (Fig. 5-20), dirigidas indudablemente a aumentar la respuesta inflamatoria aguda local y a favorecer la eliminación de la infección.

En las infecciones moderadamente graves y, por tanto, cuando hay niveles mayores de LPS (y aumento secundario de la cascada de citocinas), se vuelven importantes los efectos secundarios inducidos por las citocinas (p. ej., el óxido nítrico y el factor activador de las plaquetas; Capítulo 3). Además, pueden empezar a observarse los efectos generales del TNF y de la IL-1, tales como fiebre y mayor síntesis de los reactantes de fase aguda (Capítulo 3; Fig. 5-21). A dosis mayores, el LPS también produce lesión de las células endoteliales, y ésta a su vez desencadena la cascada de la coagulación. Finalmente, a concentraciones todavía mayores de LPS sobreviene el síndrome del shock séptico (Fig. 5-21); esa misma citocina y los mediadores secundarios producen ahora a gran concentración:

- Vasodilatación generalizada (hipotensión).
- Disminución de la contractilidad miocárdica.
- Lesión y activación extensas del endotelio, que producen adhesión leucocitaria generalizada y lesiones alveolocapilares del pulmón (*síndrome de dificultad respiratoria del adulto*; Capítulo 16).
- Activación del sistema de la coagulación, que acaba produciendo CID.

La hipoperfusión consecutiva a los efectos combinados de la extensa vasodilatación, el fallo de la bomba miocárdica y la CID provocan el *fracaso funcional de muchos órganos*, como el hígado, los riñones y el sistema nervioso central entre otros (llamado también *síndrome de la reacción inflamatoria generalizada*)<sup>41,42</sup>. El paciente suele fallecer salvo que la infección subyacente (y el exceso de LPS) sean dominados rápidamente. En algunos modelos experimentales, se ha comprobado que varias sustancias, como los CD14 solubles o anticuerpos dirigidos contra la proteína de unión a los LPS, los anticuerpos o antagonistas de la IL-1 o del TNF (o sus receptores), o los inhibidores farmacológicos de varios mediadores secundarios (p. ej., óxido nítrico o prostaglandinas), ejercen cierto papel protector frente al shock séptico, pero todavía no se ha probado que sean lo bastante beneficiosos clínicamente en las enfermedades humanas<sup>42-44</sup>.

Hay un grupo interesante de proteínas bacterianas, llamadas *superantígenos*, que producen también un cuadro clínico similar al del shock séptico. (Entre ellas, la *toxina-1 del síndrome del shock tóxico*, elaborada por los estafilococos y responsable del *síndrome del shock tóxico*)<sup>45</sup>. Los superantígenos son activadores policlonales de los linfocitos T, que producen cascadas de citocinas inflamatorias parecidas a las que ocurren en los pasos finales del shock séptico. Sus acciones son capaces de causar diversas manifestaciones clínicas, que van desde una erupción difusa hasta la vasodilatación, hipotensión y la muerte<sup>46</sup>.

**Fases del shock.** El shock es un proceso dinámico que, si no se corrige, conduce a la muerte. Salvo que la agresión sea masiva y rápidamente mortal (p. ej., una hemorragia masiva por rotura de un aneurisma aórtico), el shock tiende a pasar (aunque de un modo algo artificial) por tres fases. Unos breves comentarios pueden ayudar a integrar los fenómenos fisiopatológicos y clínicos que sucesivamente se producen durante la evolución del shock. Dichos fenómenos han sido demostrados más claramente en el shock hipovolémico, aunque también son comunes a las otras formas del shock:

1. Una primera *fase no progresiva*, durante la cual se activan de forma refleja los mecanismos compensadores y se mantiene el riego sanguíneo de los órganos vitales.
2. Una *fase progresiva*, caracterizada por hipoperfusión tisular y porque comienzan a empeorar la descompensación circulatoria y los trastornos metabólicos, la acidosis entre ellos.
3. Una *fase irreversible*, que se pone en marcha después de que el organismo ha sufrido lesiones celulares y tisulares tan intensas que, aunque se corrija el fracaso hemodinámico, ya no es posible la supervivencia.

En la *fase no progresiva*, la primera del shock, hay *varios mecanismos neurohumorales* que ayudan a mantener el gasto cardíaco y la presión arterial. Entre ellos se encuentran los re-

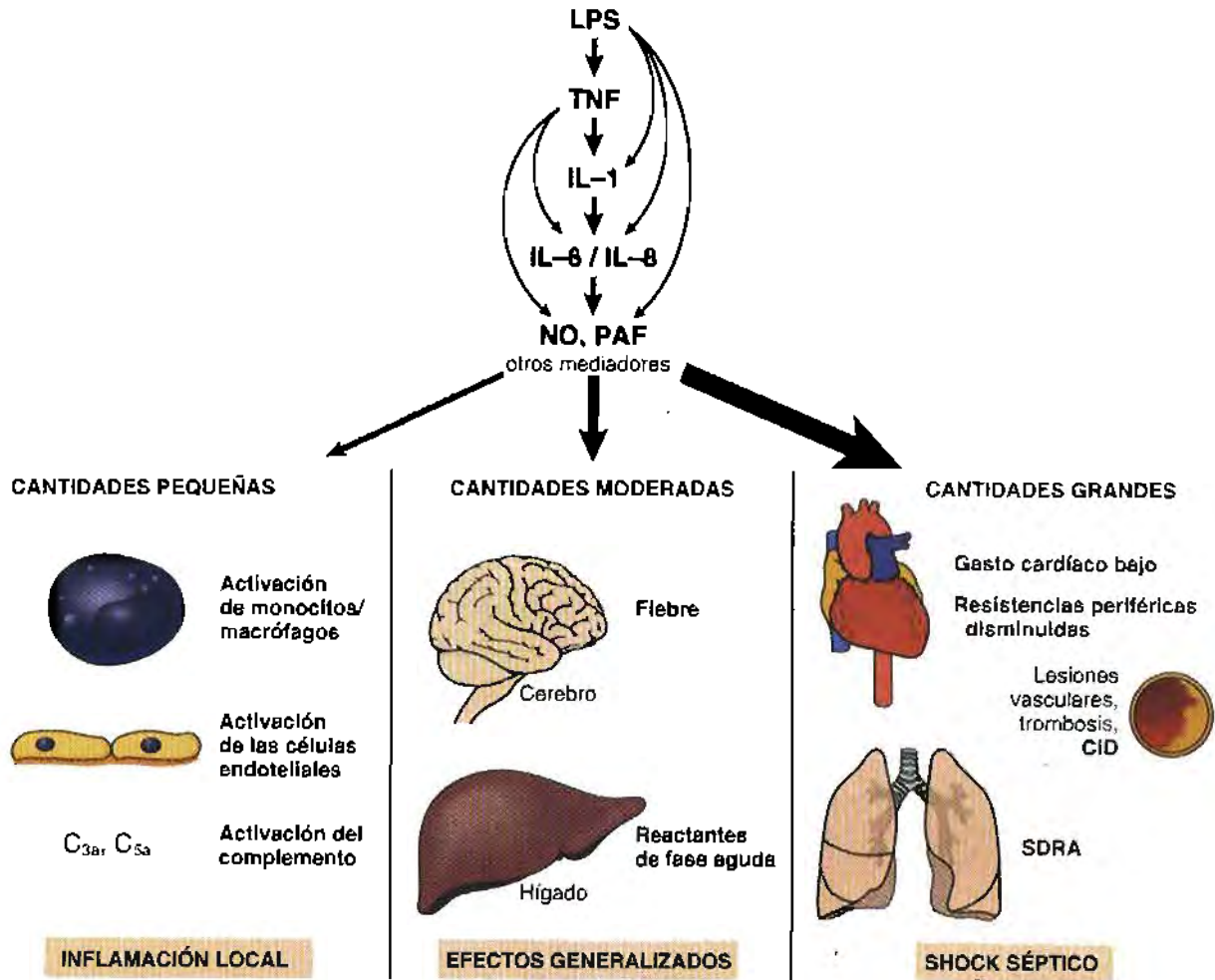


Figura 5-21

Efectos del lipopolisacárido (LPS) y de las moléculas efectoras inducidas secundariamente. El LPS inicia la cascada de las citocinas descrita en la Figura 5-20. Además, el LPS y los diversos factores pueden estimular la producción subsiguiente de citocinas. Los efectores secundarios importantes son el óxido nítrico (NO) y el factor activador de las plaquetas (PAF). A concentraciones bajas, sólo se observan efectos inflamatorios locales. Con concentraciones moderadas, aparecen fenómenos más generales además de los efectos vasculares locales. A elevadas concentraciones, se observa el síndrome de shock séptico. CID = coagulación intravascular diseminada; SDRA = síndrome de dificultad respiratoria del adulto. (Modificado de Abbas AK, y cols.: *Inmunología celular y molecular*, 3.ª ed. McGraw-Hill/Interamericana, 1999.)

flejos barorreceptores, la liberación de catecolaminas, la activación del sistema renina-angiotensina, la liberación de hormona antidiurética y la estimulación simpática generalizada. Las consecuencias finales son: *taquicardia, vasoconstricción periférica y retención renal de líquidos*. La vasoconstricción cutánea, por ejemplo, es responsable de la característica frialdad y palidez cutáneas del shock bien desarrollado (aunque el shock séptico, al principio puede producir *vasodilatación* periférica, y manifestarse por tanto por una piel caliente, bien perfundida). Los vasos coronarios y cerebrales son menos sensibles a esta reacción simpática compensadora, y por eso su calibre, el aporte de sangre y la liberación de oxígeno a sus respectivos órganos vitales se mantiene con bastante normalidad.

Si las causas subyacentes no se corrigen, el shock pasa insensiblemente a la *fase progresiva, en la que ya existe hipoxia tisular difusa*. En esta situación de déficit de oxígeno persis-

tente, la respiración intracelular aerobia es sustituida por la glucólisis anaerobia, que se acompaña de una producción excesiva de ácido láctico. La *acidosis láctica metabólica resultante hace que descienda el pH tisular y se anortigüen las respuestas vasomotoras*: las arteriolas se dilatan y la sangre comienza a estancarse en la microcirculación. Este remanso periférico no sólo disminuye el gasto cardíaco, sino que deja a las células endoteliales expuestas a sufrir lesiones anóxicas que seguidamente se acompañan de CID. Ante la extensa hipoxia tisular, los órganos vitales se afectan y empiezan a fracasar; *clínicamente, el paciente puede presentar confusión y disminución de la diuresis*.

Si no se actúa, el proceso entra finalmente en fase irreversible. La extensa lesión celular se refleja en la liberación de las enzimas lisosomales, que agravan todavía más el estado de shock. La contractilidad miocárdica empeora, debido en parte a la síntesis de óxido nítrico. Si la isquemia intestinal permite

la penetración de la flora del intestino en la circulación, puede sobreañadirse un shock endotóxico. En este momento, *el paciente presenta una anulación completa de la función renal por necrosis tubular aguda* (Capítulo 21) y, aunque se apliquen medidas heroicas, la espiral de acontecimientos clínicos demoledores acaba casi inevitablemente con la muerte.

**MORFOLOGÍA.** Las alteraciones celulares y tisulares inducidas por el shock se corresponden esencialmente con las lesiones causadas por la anoxia (Capítulo 1); como el shock se caracteriza por el **fracaso de muchos órganos y aparatos**, las lesiones celulares pueden aparecer en cualquier tejido, pero son especialmente evidentes en el cerebro, pulmones, riñones, suprarrenales y tubo digestivo.

El **cerebro** puede presentar la llamada encefalopatía isquémica, que se estudia en el Capítulo 30. El **corazón** puede sufrir una necrosis por coagulación, localizada o difusa, o puede mostrar hemorragias subendocárdicas o una **necrosis con bandas de contracción** (Capítulo 13). Estas lesiones no tienen valor para diagnosticar el shock (es decir, también pueden verse en casos de reperfusión cardíaca tras una lesión irreversible o después de la administración de catecolaminas), pero suelen ser mucho más extensas en los estados de shock. Los **riñones** muestran normalmente extensas lesiones tubulares debidas a la isquemia (**necrosis tubular aguda**; Capítulo 21), de modo que la oliguria, la anuria y los trastornos electrolíticos constituyen los principales problemas clínicos. Es raro que los **pulmones** se afecten en el shock hipovolémico puro, porque estos órganos resisten bien la hipoxia. Pero cuando el shock se debe a traumatismos o a una sepsis bacteriana, pueden aparecer lesiones alveolares difusas (Capítulo 16): el llamado **pulmón de shock**. Las lesiones de las **suprarrenales** en el shock son las que se observan en todas las formas de estrés; lo esencial es la desaparición de los lípidos que contienen normalmente las células de la corteza. Esto no indica agotamiento suprarrenal, sino más bien que las células vacuoladas, relativamente inactivas, se transforman en células metabólicamente activas que utilizan los lípidos depositados en ellas para sintetizar los esteroides. El **tubo digestivo** puede presentar hemorragias y necrosis dispersas por la mucosa, lo que se llama **enteropatía hemorrágica**. En el **hígado** pueden aparecer cambios grasos y, si hay déficit de perfusión intenso, necrosis hemorrágica central (Capítulo 19).

A excepción de la pérdida de neuronas y miocitos, prácticamente todas las lesiones tisulares pueden volver a la normalidad si el paciente sobrevive. La mayoría de los pacientes que han sufrido lesiones irreversibles debidas a un shock grave fallecen antes de que los tejidos se puedan recuperar.

**Evolución clínica.** Las manifestaciones clínicas dependen del agente nocivo desencadenante. En el shock hipovolémico y cardiogénico, *el paciente presenta hipotensión arterial, pulso rápido y débil, taquipnea, y piel fría, sudorosa y cianótica*. Sin embargo, en el shock séptico, *la piel puede estar inicialmente caliente y sonrosada por la vasodilatación periférica*. La primera amenaza para la vida deriva de la catástrofe

subyacente que ha precipitado el estado de shock (p. ej., infarto de miocardio, hemorragia intensa o infección bacteriana incontrolada). Sin embargo, las lesiones cardíacas, cerebrales y pulmonares secundarias al estado de shock empeoran rápidamente el problema. Además, los trastornos electrolíticos y la acidosis metabólica agravan más la situación. Si el paciente sobrevive a las complicaciones iniciales, entra en *una segunda fase dominada por la insuficiencia renal* y marcada por una oliguria progresiva y un grave desequilibrio hidroelectrolítico.

El pronóstico depende de la causa del shock y de su duración. Así, un 80 a 90 % de los pacientes jóvenes y sanos que padecen un shock hipovolémico sobreviven cuando el tratamiento es adecuado, mientras que el shock cardiogénico asociado a un infarto de miocardio extenso y el shock séptico por gramnegativos conllevan unos índices de mortalidad de hasta el 75 %, incluso aplicando los mejores cuidados terapéuticos actualmente disponibles.

## REFERENCIAS

1. Abraham WT, Schrier RW: Body fluid volume regulation in health and disease. *Adv Intern Med* 39:23, 1994.
2. Bick RL, Murano G: Physiology of hemostasis. *Clin Lab Med* 14:677, 1994.
3. Wu KK, Thiagarajan P: Role of endothelium in thrombosis and hemostasis. *Ann Rev Med* 47:315, 1996.
4. Lijnen HR, Collen D: Endothelium in hemostasis and thrombosis. *Prog Cardiovasc Dis* 39:343, 1997.
5. Tans G, et al: Regulation of thrombin formation by activated protein C: effect of the factor V Leiden mutation. *Semin Hematol* 34:244, 1997.
6. Lijnen HR, Collen D: Mechanisms of physiological fibrinolysis. *Baillieres Clin Haematol* 8:277, 1995.
7. Packham MA: Roles of platelets in thrombosis and hemostasis. *Can J Physiol Pharmacol* 72:278, 1994.
8. Cruz MA, et al: Interaction of the von Willebrand factor (vWF) with collagen: localization of the primary collagen-binding site by analysis of recombinant vWF A domain polypeptides. *J Biol Chem* 270:10822, 1995.
9. Harker LA, et al: Antithrombotic strategies targeting thrombin activities, thrombin receptors, and thrombin generation. *Thromb Haemostas* 78:736, 1997.
10. Caen JP, Rosa JP: Platelet-vessel wall interaction: from bedside to molecules. *Thromb Haemost* 74:18, 1995.
11. Hoffman M, et al: Cellular interactions in hemostasis. *Haemostasis* 26 (suppl 1):12, 1996.
12. Semeraro N, Colucci M: Tissue factor in health and disease. *Thromb Haemost* 78:759, 1997.
13. Esmon CT: Possible involvement of cytokines in diffuse intravascular coagulation and thrombosis. *Baillieres Clin Haematol* 7:453, 1994.
14. Wiman B: Plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) in plasma: its role in thrombotic disease. *Thromb Haemost* 74:71, 1995.
15. Levi M, et al: The cytokine-mediated imbalance between coagulant and anticoagulant mechanism in sepsis and endotoxaemia. *Eur J Clin Invest* 27:3, 1997.
16. Pearson TA, et al: Epidemiology of thrombotic-hemostatic factors and their association with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 65 (suppl 5): S1674, 1997.
17. Resnick N, Gimbrone MA Jr: Hemodynamic forces are complex regulators of endothelial gene expression. *FASEB J* 9:874, 1995.
18. Macik BG, Ortel TL: Clinical and laboratory evaluation of the hypercoagulable states. *Clin Chest Med* 16:375, 1995.
19. Harpel PC, et al: Homocysteine and hemostasis: pathogenic mechanisms predisposing to thrombosis. *J Nutr* 126 (suppl 4):1285S, 1996.
20. Poort SR, et al: A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 88:3698, 1996.
21. Lidegaard O, Milsom J: Oral contraceptives and thrombotic diseases: impact of new epidemiological studies. *Contraception* 53:135, 1996.

22. Green KB, Silverstein RL: Hypercoagulability in cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 10:499, 1996.
23. Aster RH: Heparin induced thrombocytopenia and thrombosis. *N Engl J Med* 332:1374, 1995.
24. Chakravarty K, et al: Antibody to cardiolipin in stroke: association with mortality and functional recovery in patients without systemic lupus erythematosus. *QJM* 79:397, 1991.
25. Ames P et al: Clinical and therapeutic aspects of the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 4:S23, 1995.
26. Shapiro SS: The lupus anticoagulant/antiphospholipid syndrome. *Ann Rev Med* 47:533, 1996.
27. Petri M: Pathogenesis and treatment of the antiphospholipid antibody syndrome. *Med Clin North Am* 81:151, 1997.
28. Drenkard C, et al: Influence of the antiphospholipid syndrome in the survival of patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 21:1067, 1994.
29. Rosendaal FR: Risk factors for venous thrombosis: prevalence, risk, and interactions. *Semin Hematol* 34:171, 1997.
30. Hardaway RM, Williams CH: Disseminated intravascular coagulation: an update. *Compr Ther* 22:737, 1996.
31. Perrier A: Noninvasive diagnosis of pulmonary embolism. *Haematologica* 82:328, 1997.
32. Cohen AT, et al: The changing pattern of venous thromboembolic disease. *Haemostasis* 26:65, 1996.
33. Goldhaber SZ: Venous thrombosis: prevention, treatment, and relationship to paradoxical embolus. *Cardiol Clin* 12:505, 1994.
34. Cina G, et al: Epidemiology, pathophysiology and natural history of venous thromboembolism. *Rays* 21:315, 1996.
35. Dudley TM, Elliot CG: Pulmonary embolism from amniotic fluid, fat, and air. *Prog Cardiovasc Dis* 36:447, 1994.
36. Johnson MJ, Lucas GL: Fat embolism syndrome. *Orthopedics* 19:41, 1996.
37. King MB, Harmon KR: Unusual forms of pulmonary embolism. *Clin Chest Med* 3:561, 1994.
38. Madsen J, et al: Diving physiology and pathophysiology. *Clin Physiol* 14:597, 1994.
39. Martin RW: Amniotic fluid embolism. *Clin Obstet Gynecol* 39:101, 1996.
40. Hoffman WD, et al: Anti-endotoxin therapies in septic shock. *Ann Intern Med* 120:771, 1994.
41. Parrillo JE: Mechanisms of disease: pathogenetic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med* 328:1471, 1993.
42. Ognibene FO: Pathogenesis and innovative treatment of septic shock. *Adv Intern Med* 42:313, 1997.
43. Glauser MP: The inflammatory cytokines: new developments in the pathophysiology and treatment of septic shock. *Drugs* 52 (suppl 2):9, 1996.
44. Natanson C: Anti-inflammatory therapies to treat sepsis and septic shock: a reassessment. *Crit Care Med* 25:1095, 1997.
45. Johnson HM, et al: Superantigens: structure and relevance to human disease. *Proc Soc Exp Biol Med* 212:99, 1996.
46. Stevens DL: The toxic shock syndromes. *Infect Dis Clin North Am* 10:727, 1996.



# Trastornos genéticos

## MUTACIONES

### TRASTORNOS MENDELIANOS

#### PATRONES DE TRANSMISIÓN DE LOS TRASTORNOS MONOGÉNICOS

- Trastornos autosómicos dominantes
- Trastornos autosómicos recesivos
- Trastornos ligados al cromosoma X

#### BASES BIOQUÍMICAS Y MOLECULARES DE LOS TRASTORNOS MONOGÉNICOS (MENDELIANOS)

- Defectos enzimáticos y sus consecuencias
- Defectos de los receptores y de los sistemas de transporte
- Alteraciones de la estructura, función o cantidad de proteínas no enzimáticas
- Reacciones adversas a los fármacos determinados genéticamente

#### TRASTORNOS ASOCIADOS A DEFECTOS DE LAS PROTEÍNAS ESTRUCTURALES

- Síndrome de Marfan
- Síndromes de Ehlers-Danlos

#### TRASTORNOS ASOCIADOS A DEFECTOS DE LAS PROTEÍNAS DE LOS RECEPTORES

- Hipercolesterolemia familiar

#### TRASTORNOS ASOCIADOS A DEFECTOS ENZIMÁTICOS

- Enfermedades de depósito lisosómico
- Enfermedad de Tay-Sachs (Gangliosidosis GM<sub>2</sub>): Déficit de la subunidad  $\alpha$  de la hexosaminidasa
- Enfermedad de Niemann-Pick: tipos A y B
- Enfermedad de Gaucher
- Mucopolisacaridosis
- Enfermedades por depósito de glucógeno (Glucogenosis)
- Alcaptonuria (Ocronosis)

#### TRASTORNOS ASOCIADOS A DEFECTOS DE LAS PROTEÍNAS REGULADORAS DEL CRECIMIENTO CELULAR

- Neurofibromatosis: tipos 1 y 2

#### TRASTORNOS DE HERENCIA MULTIFACTORIAL

#### CARIOTIPO NORMAL

#### TRASTORNOS CITOGENÉTICOS

- TRASTORNOS CITOGENÉTICOS QUE AFECTAN A LOS AUTOSOMAS
- Trisomía 21 (síndrome de Down)
- Otras trisomías
- Síndrome de delección cromosómica 22q11

#### TRASTORNOS CITOGENÉTICOS QUE AFECTAN A LOS CROMOSOMAS SEXUALES

- Síndrome de Klinefelter
- Síndrome XYY
- Síndrome de Turner
- Mujeres multi-X
- Hermafroditismo y pseudohermafroditismo

#### TRASTORNOS MONOGÉNICOS CON HERENCIA NO CLÁSICA

#### MUTACIONES POR REPETICIÓN DE TRIPLETES: SÍNDROME DEL CROMOSOMA X FRÁGIL

Otras enfermedades por repetición inestable de nucleótidos

#### MUTACIONES DE LOS GENES MITOCONDRIALES: NEUROPATÍA ÓPTICA HEREDITARIA DE LEBER

#### IMPRIMACIÓN DEL GENOMA

Síndrome de Prader-Willi y síndrome de Angelman

#### MOSAICISMO GONADAL

#### DIAGNÓSTICO MOLECULAR

#### DIAGNÓSTICO DE LAS ENFERMEDADES GENÉTICAS

#### DIAGNÓSTICO DIRECTO DEL GEN

#### DIAGNÓSTICO INDIRECTO DEL DNA: ANÁLISIS DE LIGAMIENTOS

Los trastornos genéticos son mucho más frecuentes de lo que se supone. Se calcula que la frecuencia de las enfermedades hereditarias a lo largo de toda la vida es de 670 por 1000<sup>1</sup>. En esta cifra se incluyen no sólo los trastornos genéticos «clásicos», sino también el cáncer y las enfermedades vasculares, las dos causas que más muertes producen en el mundo occidental. Ambas tienen componentes genéticos importantes. Las

enfermedades cardiovasculares, como la aterosclerosis y la hipertensión, se deben a interacciones complejas entre los genes y el ambiente, y hoy se sabe que la mayoría de los cánceres son consecuencia de la acumulación de mutaciones en las células somáticas (Capítulo 8).

Las enfermedades hereditarias que se observan en la práctica clínica representan solamente la punta de un iceberg, es de-

cir, aquellas que, con errores genotípicos menos extremos, permiten el desarrollo embrionario completo y el nacimiento de un ser vivo. Se calcula que el 50 % de los abortos espontáneos que ocurren durante los primeros meses del embarazo tienen una anomalía cromosómica demostrable; además, hay numerosos errores menos importantes y otros muchos que siguen escapando a nuestras posibilidades de identificación. Alrededor del 1 % de los recién nacidos son portadores de una anomalía cromosómica grave, y un 5 % aproximadamente de las personas menores de 25 años padecen una enfermedad seria que tiene un componente hereditario importante ¿Cuántas mutaciones más permanecen ocultas?

La contestación a esta pregunta quizá pueda darse en un futuro no demasiado lejano gracias al Proyecto del genoma humano. Hacia el año 2005, este proyecto intentará descifrar la secuencia completa de los 3000 millones de pares de bases del DNA humano. Dentro de este fondo común de nucleótidos se encuentra el código genético de los 100 000 genes humanos que tenemos aproximadamente y sus elementos reguladores. Gracias a este laborioso esfuerzo multinacional se aclarará la «arquitectura genética» de los seres humanos y se obtendrá la tabla periódica de los biólogos<sup>2</sup>.

Gran parte de los progresos de la genética médica derivan de los avances espectaculares logrados por la biología molecular, entre ellos las técnicas del DNA recombinante. Los detalles de estas técnicas son bien conocidos y no se repetirán aquí, pero merecen citarse algunos ejemplos del impacto que han tenido en medicina las técnicas del DNA recombinante.

- **Bases moleculares de la enfermedad humana.** En general, se han utilizado dos técnicas para aislar y caracterizar los genes afectados (Fig. 6-1). El método de la *clonación clásica o funcional* se ha empleado con éxito para estudiar varios errores congénitos del metabolismo, como la fenilcetonuria y los trastornos de la síntesis de la hemoglobina. Se sabe que todas estas enfermedades hereditarias tienen en común un gen cuyo producto y su correspondiente proteína son anormales. Cuando se conoce la proteína alterada, se pueden emplear varios métodos para aislar el gen normal, clonarlo y averiguar finalmente los cambios moleculares que le afectan en los pacientes que padecen la enfermedad. Como en muchos procesos patológicos habituales causados por un solo gen, como ocurre en la fibrosis quística, no había pistas sobre la naturaleza del producto del gen defectuoso, en esos casos se utilizó otra técnica llamada de *clonación posicional*, o del «gen candidato». Para empezar, en esta estrategia se hace caso omiso de las pistas bioquímicas del fenotipo y, en su lugar, se procura adscribir topográficamente el fenotipo de la enfermedad a un lugar de un determinado cromosoma. Esta localización cartográfica se consigue si la enfermedad se asocia a un cambio citogenético característico (p. ej., el síndrome del cromosoma X frágil, que se expone más adelante) o si se realizan análisis de ligamientos. En este último método, se averigua la localización aproximada del gen por su ligamiento a «genes marcadores» que son conocidos y que se encuentran muy cerca del locus de la enfermedad. Una vez localizado dentro de unos límites bastante estrechos, el siguiente paso consiste en clonar varios fragmentos del DNA del segmento del genoma que interesa. Seguidamente, se puede utilizar la expresión del DNA clonado *in vitro*, y la identificación de los productos proteínicos

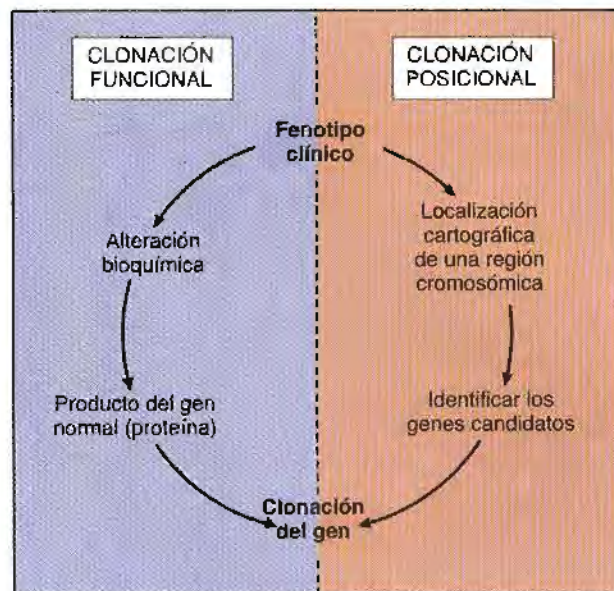


Figura 6-1

Representación esquemática de las estrategias que se utilizan en la clonación funcional y posicional. La clonación posicional comienza al relacionar el fenotipo clínico con las alteraciones bioquímico-proteínicas, seguidas por el aislamiento del gen mutante. La clonación posicional, llamada también método del gen candidato, comienza averiguando la localización (cartografía) y efectuando la clonación del gen alterado mediante análisis de los ligamientos genéticos, sin conocer el producto del gen. La identificación del producto del gen y del mecanismo por el que produce la enfermedad van seguidos del aislamiento del gen mutante.

para reconocer la proteína anómala codificada por los genes mutantes. Este método se ha usado satisfactoriamente en varias enfermedades, como la fibrosis quística, la neurofibromatosis, la distrofia muscular de Duchenne (proceso hereditario caracterizado por debilidad muscular progresiva), la poliquistosis renal y la enfermedad de Huntington.

Otro método eficaz para estudiar la patogenia molecular de las enfermedades humanas (tanto hereditarias como adquiridas) consiste en crear modelos de la enfermedad en los roedores (ratón, rata). Se pueden obtener dos clases de ratones mutantes: los transgénicos y los de genes inactivados o «no expresados»<sup>3,4</sup>. En los primeros, se introduce un DNA humano clonado molecularmente en la línea de células germinales de unos ratones adecuados inyectándolo en el óvulo. La descendencia transgénica expresa el DNA humano y, muchas veces, presenta la enfermedad humana. Así, por ejemplo, los ratones transgénicos del *c-myc* humano, un gen asociado al cáncer, desarrollan tumores y proporcionan un modelo de ratón útil para estudiar la carcinogénesis (Capítulo 8). En el otro modelo de ratón, «se inactivan» las dos copias de un gen del ratón, sustituyendo los genes normales por genes inactivos. Por ejemplo, se pueden hacer desaparecer los dos alelos del gen del receptor de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), y el ratón resultante, desprovisto entonces del receptor de las LDL, padece hipercolesterolemia y aterosclerosis, imitando a lo que ocurre en la enfermedad humana de la hipercolesterolemia familiar (véase más adelante).

- **Producción de agentes humanos biológicamente activos.** Actualmente se puede obtener una serie de agentes biológicamente activos ultrapurificados en cantidades prácticamente ilimitadas, introduciendo el gen necesario en bacterias u otras células apropiadas que se mantienen en cultivos de tejidos. Algunos productos de uso clínico que ya se han obtenido por ingeniería genética son el activador del plasminógeno tisular para tratar los procesos trombóticos, la hormona del crecimiento para combatir los estados de déficit de esta hormona, la eritropoyetina para corregir la anemia de las nefropatías, y los factores de crecimiento y diferenciación mieloides (factor estimulador de las colonias de granulocitos-macrófagos, factor estimulador de las colonias de granulocitos), que aumentan la producción de monocitos y neutrófilos en los cuadros de hipofunción medular.
- **Terapéutica génica.** Todavía no se ha conseguido tratar las enfermedades genéticas mediante la transferencia de células somáticas portadoras del gen normal, pero esta solución ya se vislumbra en el horizonte. Ha despertado mucho interés el trasplante de los pacientes con células hematopoyéticas precursoras a las que se ha transferido el gen normal clonado. El primer intento de terapéutica génica en el hombre ha sido el realizado en los pacientes con inmunodeficiencia secundaria a la ausencia de la enzima adenosina desaminasa (ADA). Cuando el gen de la ADA se transfiere a las células linfoides y se expresa en ellas, se consigue que los niveles de esa enzima *in vivo* se normalicen y que desaparezca el estado de inmunodeficiencia que caracteriza a los pacientes con déficit de ADA. Otra estrategia, que se está ensayando en los pacientes de fibrosis quística, consiste en introducir el gen normal en las células somáticas del paciente utilizando como vector a un virus inofensivo<sup>5</sup>.
- **Diagnóstico clínico.** Se está comprobando la extraordinaria utilidad de las sondas moleculares en el diagnóstico de las enfermedades, sean o no genéticas (p. ej., infecciosas). Al final de este capítulo se detallan las aplicaciones diagnósticas de la técnica del DNA recombinante.

Con estos datos sobre las conquistas logradas por la genética humana, podemos volver a la clasificación tradicional de las enfermedades humanas en tres grupos: 1) las de origen ambiental, 2) las determinadas genéticamente, y 3) aquellas que dependen de factores genéticos y ambientales. La obesidad podría pertenecer al primer grupo; pero incluso aquí, con el descubrimiento de los genes que controlan la saciedad y el metabolismo energético (Capítulo 10), es evidente que la hipernutrición (y todos los procesos en mayor o menor grado) está condicionada por el genotipo. Al tercer grupo que acabamos de mencionar pertenecen muchas de las enfermedades importantes del hombre, como la úlcera péptica, la diabetes mellitus, la aterosclerosis, la esquizofrenia y la mayoría de los cánceres, procesos todos donde es evidente que lo hereditario y lo adquirido desempeñan papeles importantes.

Se sale del alcance de este libro efectuar una revisión de la genética humana normal. Pero conviene recordar algunos conceptos fundamentales que nos han permitido conocer las enfermedades hereditarias. Sin embargo, primero hay que aclarar algunos términos de uso habitual: *hereditario*, *familiar* y *congénito*. Los procesos hereditarios son, por definición, los que derivan de uno de los padres y se transmiten por la línea de las células germinales de generación en generación y que,

por tanto, son familiares. El término *congénito* indica simplemente «nacido con». Algunas enfermedades congénitas no son hereditarias, como ocurre por ejemplo con la sífilis congénita. Y no todas las enfermedades hereditarias son congénitas; por ejemplo, la enfermedad de Huntington sólo aparece después del tercer o cuarto decenio de la vida.

## MUTACIONES

Se puede definir una *mutación* como un cambio permanente del DNA. Las mutaciones que afectan a las células germinales se transmiten a la descendencia y pueden producir enfermedades hereditarias. Se comprende que las mutaciones que se originan en las células somáticas no den lugar a enfermedades hereditarias, pero son importantes en la génesis del cáncer y de algunas malformaciones congénitas.

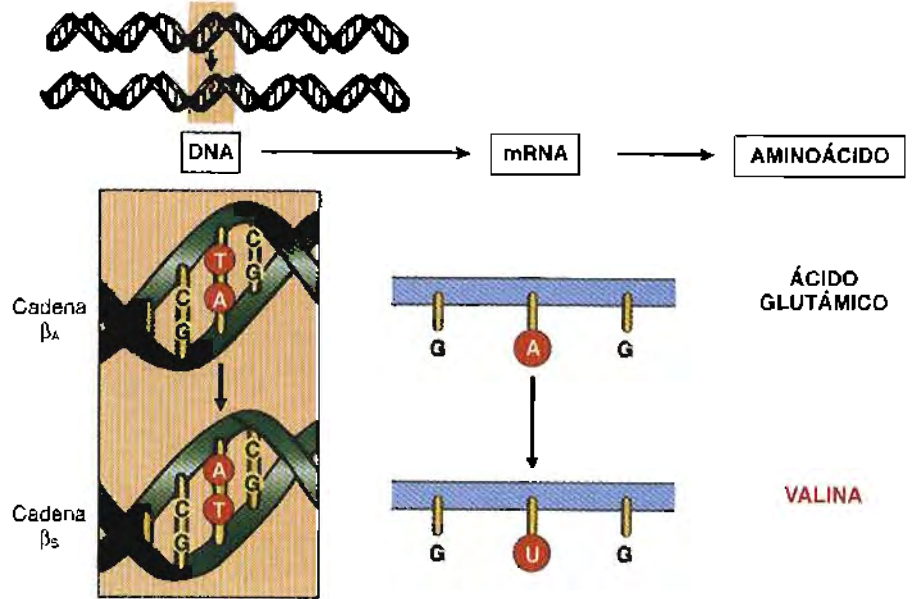
Basándose en la extensión del cambio genético, se pueden distinguir tres clases de mutaciones<sup>6</sup>: las *mutaciones genómicas*, que consisten en ganancia o pérdida de cromosomas completos, y que dan lugar a trisomías o monosomías. Las *mutaciones cromosómicas*, que se deben a reordenamientos de material genético y que producen cambios estructurales visibles en los cromosomas. Las mutaciones causantes de cambios en el número o estructura de los cromosomas se transmiten sólo raras veces porque la mayoría de ellas son incompatibles con la vida. La inmensa mayoría de las mutaciones asociadas a enfermedades hereditarias son *mutaciones génicas* a nivel submicroscópico. Así, pueden verse deleciones parciales o completas que afectan a un gen o, más a menudo, a una sola base. Por ejemplo, una sola base de nucleótido puede ser *sustituida* por otra base distinta, produciendo una *mutación puntual* (Fig. 6-2). Con menor frecuencia, puede ocurrir una *inserción* o una *deleción* de uno o dos pares de bases del DNA, seguidas de alteración en el marco de lectura de la cadena del DNA, y entonces se llaman *mutaciones del marco de lectura* (Figs. 6-3 y 6-4). Las consecuencias de las mutaciones varían dependiendo de algunos factores, como la clase de mutación y el lugar del genoma afectado por ellas. Los detalles de cada mutación se estudian en este texto junto a los correspondientes procesos patológicos. Aquí se revisarán brevemente algunos principios básicos relativos a los efectos de las mutaciones de los genes.

- **Mutaciones puntuales en las secuencias codificadoras:** Una mutación puntual (sustitución de una sola base) puede alterar el código genético en un triplete de bases y provocar la sustitución de un aminoácido por otro en el producto del gen. Como estas mutaciones alteran el significado del código genético, se suelen llamar *mutaciones de sentido erróneo*. Un buen ejemplo de ellas es la mutación falciforme que afecta a la cadena  $\beta$  de la globina en la molécula de la hemoglobina (Capítulo 14). Aquí el triplete de nucleótidos CTC (o GAG del RNA mensajero [mRNA]), que codifica al ácido glutámico, es sustituido por el triplete CAC (o GUG en el mRNA), que codifica la valina (véase Fig. 6-2). La sustitución de este único aminoácido altera las propiedades físicoquímicas de la hemoglobina, dando lugar a la anemia de células falciformes (drepanocitosis). La mutación puntual, además de sustituir un aminoácido por otro, puede cambiar el codón de un aminoácido por el de terminación de una cadena, el llamado *codón de detención* o *pa-*



Figura 6-2

Representación esquemática de una mutación puntual que provoca el cambio de una sola pareja de bases en el DNA. En el ejemplo que se ilustra, un cambio de CTC por CAC altera el significado de código genético (el GAG se convierte en GUG en la cadena opuesta), provocando la sustitución del ácido glutámico por valina en la cadena polipeptídica. Este cambio, que afecta al el sexto aminoácido de la cadena de la globina  $\beta$  normal ( $\beta_A$ ), convierte a ésta en la globina  $\beta$  de la anemia de células falciformes ( $\beta_S$ ).



rada (mutación sin sentido). Volviendo al ejemplo de la globina  $\beta$ , si una mutación puntual afecta al codón de la glutamina (CAG), cuando C es sustituido por U aparece un codón de detención (UAG) (Fig. 6-5). Este cambio provoca la terminación prematura de la traducción del gen de la globina  $\beta$ , y la rápida degradación del péptido como que se forma. Los individuos afectados carecen de cadenas de la globina  $\beta$  y presentan una forma grave de anemia llamada talasemia  $\beta^0$  (Capítulo 14).

- **Mutaciones de las secuencias no codificadoras.** Las mutaciones que no afectan a los exones también pueden acarrear efectos nocivos. Como es bien sabido, la transcripción del DNA comienza y está regulada por secuencias promotoras y amplificadoras que se encuentran por encima o por debajo del gen. Las deleciones o mutaciones puntuales de estas secuencias reguladoras pueden dificultar la unión de los factores de transcripción y causar de esa manera una intensa disminución o la ausencia completa de la transcripción. Tal es el caso de ciertas formas de anemias hemolíticas hereditarias. Además, las mutaciones puntuales dentro de un intrón producen cortes y empalmes defectuosos de las secuencias inter-

medias. Esto, a su vez, impide el procesamiento normal de los transcritos mRNA iniciales y no se pueden formar transcritos mRNA maduros. Debido a ello, la traducción no puede efectuarse, y el producto del gen no se sintetiza.

- **Deleciones e inserciones.** Las pequeñas deleciones o inserciones de una secuencia codificadora producen modificaciones en el marco de lectura de la cadena del DNA; por eso se llaman *mutaciones por desplazamiento del marco* (véanse Figs. 6-3 y 6-4). Si el número de pares de bases afectado es de tres o un múltiplo de tres, no hay pauta para la lectura (Fig. 6-6), y entonces se sintetiza una proteína anormal que carece de uno o más aminoácidos.
- **Mutaciones por repetición de tres nucleótidos.** Estas mutaciones pertenecen a un grupo especial pues se caracterizan por la amplificación de una secuencia de tres nucleótidos. La secuencia concreta de nucleótidos que resulta amplificada difiere según los distintos procesos patológicos, pero casi todas ellas contienen los nucleótidos guanina (G) y citosina (C). Por ejemplo, en el síndrome del cromosoma X frágil, prototipo de este grupo de procesos, existe un gen llamado *FMR-1* que contiene 250 a 4000 repeticiones en tándem de la secuencia CGG. En las personas normales, el número de repeticiones es pequeño: 29 en promedio. Se supone que las repeticiones de las secuencias de tres nucleótidos impiden la expresión normal del gen *FMR-1* y provocan retraso mental. Otro hecho característico de las mutaciones por repetición de tres nucleótidos es que son dinámicas (es decir, que la amplificación aumenta durante la gametogénesis). Estos hechos, que se expondrán después con más detalle, influyen en el tipo de herencia y en las manifestaciones fenotípicas de las enfermedades causadas por esta clase de mutaciones.

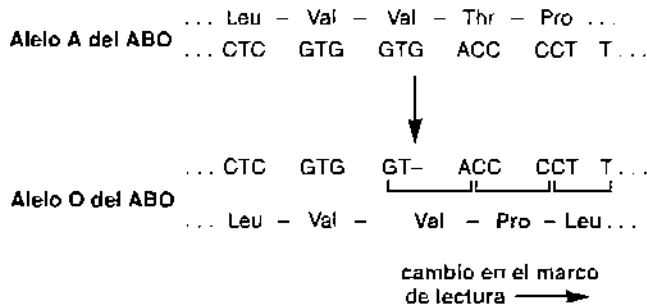


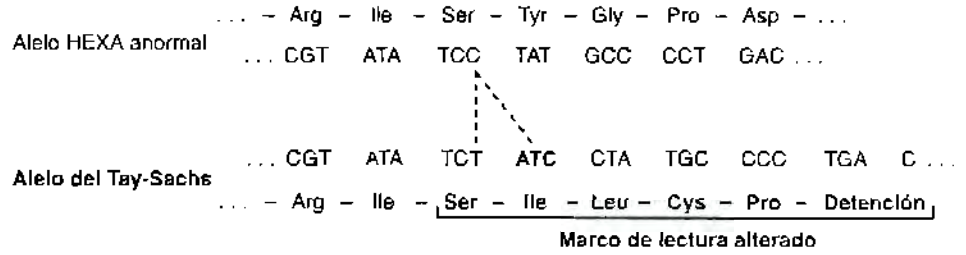
Figura 6-3

Delección de una sola base en el locus del ABO (glucosiltransferasa), provocando una mutación del marco de lectura responsable del alelo O (De Thompson MW et al: Thompson and Thompson Genetics in Medicine, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1991, p 134.)

Resumiendo, las mutaciones pueden interferir la síntesis de las proteínas a distintos niveles. La transcripción puede quedar anulada por una delección de los genes y por mutaciones puntuales de las secuencias promotoras. El procesamiento anormal del mRNA puede deberse a mutaciones que afecten a los intrones o a las uniones/sitios de empalme, o a ambos. La traducción se altera si dentro de un exón aparece un codón de

Figura 6-4

La inserción de cuatro bases en el gen de la hexosaminidasa A de la enfermedad de Tay-Sachs provoca una mutación del marco de lectura. Esa mutación es la principal causa de la enfermedad de Tay-Sachs que padecen los judíos ashkenazis (De Thompson MW, et al; Thompson and Thompson Genetics in Medicine, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1991, p 135.)



detención (mutación de terminación de la cadena). Finalmente, algunas mutaciones puntuales pueden provocar la formación de proteínas anormales sin alterar ningún paso de la síntesis proteica.

Las mutaciones aparecen espontáneamente durante la replicación del DNA. Algunas influencias ambientales, como las radiaciones, sustancias químicas y los virus, aumentan la tasa de las llamadas mutaciones espontáneas. El poder mutágeno de los agentes ambientales está relacionado con su actividad cancerígena, por lo que se estudiará en el Capítulo 8, Neoplasias.

Dejando este tema, prestamos atención nuevamente a los tres grupos principales de trastornos genéticos: 1) entidades relacionadas con genes mutantes con intensos efectos, 2) enfermedades de herencia multifactorial (poligénica), y 3) trastornos cromosómicos. Al primer grupo pertenecen muchos procesos que son bastante raros, como las enfermedades por depósito y los errores congénitos del metabolismo, consecuencia todos ellos de la mutación de un solo gen que tiene muchas consecuencias. Como la mayoría de estas entidades sigue el modelo clásico de la herencia mendeliana, se llaman también *trastornos mendelianos*. El segundo grupo comprende algunas de las enfermedades más frecuentes del ser humano, como la hipertensión y la diabetes mellitus, y se llaman *multifactoriales* porque dependen de factores genéticos y ambientales a la vez. El componente genético consiste en la suma de los pequeños efectos causados por numerosos genes; y la contribución ambiental, que puede ser mayor o menor, es necesaria en algunos casos para que la enfermedad se exprese. El tercer grupo lo componen enfermedades secundarias a mutaciones genómicas o cromosómicas y que, por tanto, se asocian a cambios de número o a alteraciones estructurales de los cromosomas.

A estas categorías clásicas puede añadirse un grupo heterogéneo de *trastornos de un solo gen con patrones de herencia no clásica*, en el que se incluyen trastornos secundarios a mutaciones de los tripletes de repetición, aquellos que se producen por mutaciones en el DNA mitocondrial, y aquellos en los que la transmisión se ve influida por imprimería genómica o mosaicismos gonadales. Las enfermedades de este grupo están causadas por mutaciones en un solo gen, pero no siguen el patrón de herencia mendeliano. Se exponen más adelante, en este mismo capítulo.

## TRASTORNOS MENDELIANOS

Todos los trastornos mendelianos son la consecuencia de mutaciones expresadas de un solo gen que produce grandes consecuencias. No es necesario que detallemos aquí las leyes de Mendel, pues todos los estudiantes de biología, y posiblemente todos los guisantes, las conocen desde muy jóvenes. Haremos solamente unos comentarios de interés médico.

El número de trastornos mendelianos conocidos ha aumentado en proporciones monumentales. En una edición reciente de *La herencia mendeliana en el hombre*, su autor, McKusick<sup>7</sup>, ha citado más de 5000 procesos que siguen las leyes de Mendel\*. Se calcula que toda persona es portadora de cinco a ocho genes nocivos. La mayoría de ellos son recesivos y por eso no tienen efectos fenotípicos serios. Alrededor del 80 al 85 % de esas mutaciones son familiares. El resto corresponden a mutaciones nuevas, adquiridas *de novo*, por el sujeto afectado.

Algunas mutaciones autosómicas expresan el efecto nocivo parcialmente en los heterocigotos y plenamente en los homocigotos. La anemia de células falciformes se debe a la sustitución de la hemoglobina normal (HbA) por hemoglobina S (HbS). Cuando una persona es homocigótica para el gen mutante, toda la hemoglobina es de tipo anormal HbS, e incluso a tensiones normales de oxígeno en la atmósfera, el trastorno se expresa plenamente (es decir, se produce la falciformación de todos los hematíes y aparece la anemia hemolítica). En un heterocigoto, sólo una parte de la hemoglobina es HbS (el resto sigue siendo HbA) y, por tanto, la falciformación de los hematíes y, posiblemente, la hemólisis sólo ocurre cuando el sujeto se expone a una tensión baja de oxígeno. Esto se conoce como *rasgo falciforme*, para distinguirlo de la anemia plenamente desarrollada de células falciformes.

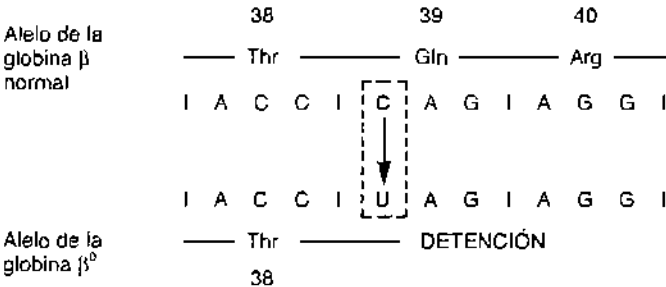


Figura 6-5

Mutación puntual que provoca la terminación prematura de la síntesis de una cadena. Secuencia parcial del mRNA de la cadena de la globina β mostrando los codones de los aminoácidos 38 al 40. Una mutación puntual en el codón 39 (C → U) cambia el codón de la glutamina (Gln) por un codón de terminación y, seguidamente, se detiene la síntesis de la proteína en el aminoácido 38.

\* Hay una versión instalada de este libro en World Wide Web (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Ominu/>).

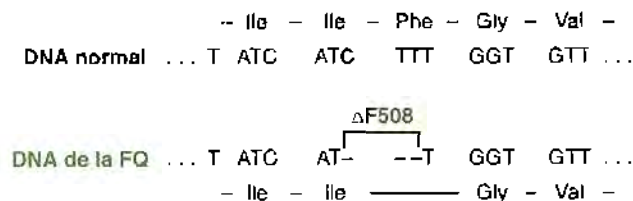


Figura 6-6

La delección de tres bases en el alelo de la fibrosis quística (FQ) común da lugar a la síntesis de una proteína que ha perdido el aminoácido 508 (fenilalanina). Como la delección es un múltiplo de tres, no existe mutación del marco de lectura. (De Thompson MW, et al: Thompson and Thompson Genetics in Medicine, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1991, p 135.)

Aunque la expresión de los genes suele describirse como dominante o recesiva, hay casos en que los dos alelos de una pareja de genes se expresan por completo en el heterocigoto (proceso que se llama *codominancia*). Los antígenos de histocompatibilidad y de grupos sanguíneos son unos buenos ejemplos de herencia codominante.

Un solo gen mutante puede provocar muchos efectos finales (es lo que se llama *pleiotropismo*) y, a la inversa, las mutaciones de varios loci genéticos pueden producir un mismo rasgo heredado (*heterogeneidad genética*). La anemia de células falciformes puede servir como ejemplo de pleiotropismo. En este proceso hereditario, la mutación puntual de un gen no sólo da lugar a la HbS que predispone a la hemólisis de los hematíes, sino que además los hematíes anormales tienden a obstruir los pequeños vasos y a provocar, por ejemplo, fibrosis esplénica, infartos de varios órganos y lesiones óseas. Las numerosas alteraciones de los distintos órganos diana dependen, todas ellas, del defecto principal en la síntesis de la hemoglobina. Por otro lado, la sordera infantil grave, una entidad clínica aparentemente homogénea, se debe a una cualquiera de las 16 clases distintas de mutaciones autosómicas recesivas que pueden causarla. El conocimiento de la heterogeneidad genética no sólo es importante para el consejo genético, sino también para comprender la patogenia de algunos procesos frecuentes, como la diabetes mellitus.

## Patrones de transmisión de los trastornos monogénicos

Las mutaciones que afectan a un solo gen siguen habitualmente uno de estos tres patrones de herencia: autosómica dominante, autosómica recesiva y ligada al cromosoma X. Las reglas generales que rigen la transmisión de los procesos monogénicos son bien conocidas y no se repetirán aquí; se resumen únicamente algunos hechos destacados. Los procesos monogénicos que siguen un modelo de herencia no tradicional se describirán más adelante.

### TRASTORNOS AUTOSÓMICOS DOMINANTES

Los trastornos autosómicos dominantes se manifiestan en el estado heterocigótico, donde al menos uno de los padres del caso índice suele estar afectado; el proceso afecta tanto a varones como a mujeres, y ambos pueden transmitirlo.

Cuando una persona afectada contrae matrimonio con otra no afectada, todos los hijos tienen una posibilidad entre dos (50 %) de padecer la enfermedad. Además de esta norma general, los procesos autosómicos dominantes se caracterizan por lo siguiente:

- Algunos pacientes con un proceso autosómico dominante no tienen padres afectados, y la enfermedad que padecen se debe a mutaciones nuevas que afectaron al óvulo o al espermatozoide del que proceden. Sus hermanos no están afectados ni están más expuestos a sufrir la enfermedad. La proporción de pacientes que padece la enfermedad como consecuencia de una mutación nueva depende de los efectos de la enfermedad sobre la capacidad de reproducción. Si una enfermedad reduce mucho la capacidad reproductora, cabe esperar que la mayoría de los casos se deban a mutaciones nuevas. Parece que las células germinales de los padres que son relativamente mayores sufren muchas mutaciones nuevas.
- Las manifestaciones clínicas pueden ser modificadas por una penetrancia disminuida y una expresividad variable. Algunos individuos heredan el gen mutante pero son fenotípicamente normales. Es lo que se llama *penetrancia reducida*. La penetrancia se expresa en términos matemáticos: así, una penetrancia del 50 % indica que la mitad de los portadores del gen expresan el rasgo. Al contrario que la penetrancia, si un rasgo aparece en todos los individuos que llevan el gen mutante, pero ese rasgo se expresa de forma diferente en unos u otros, el fenómeno se llama *expresividad variable*. Por ejemplo, las manifestaciones de la neurofibromatosis de tipo I van desde unas manchas café con leche en la piel hasta abundantes tumores cutáneos y deformidades esqueléticas. Los mecanismos subyacentes de la penetrancia reducida y de la expresividad variable no se conocen del todo, pero lo más probable es que se deban al efecto de otros genes o a factores ambientales capaces de modificar la expresión fenotípica del alelo mutante. Por ejemplo, el fenotipo de un paciente con anemia de células falciformes (debida a la mutación del locus de la globina  $\beta$ ) depende en parte del genotipo del locus de la globina  $\alpha$ , porque este último influye en la cantidad total de hemoglobina que se forma (Capítulo 14). Ejemplo de la influencia de los factores ambientales es la hipercolesterolemia familiar. La expresión de esta enfermedad bajo la forma de una aterosclerosis está condicionada por el aporte dietético de lípidos (véase más adelante).
- En muchos casos se retrasa la edad de comienzo: los síntomas y signos del proceso no aparecen hasta la edad adulta (como en la enfermedad de Huntington).

La mejor manera de revisar los mecanismos bioquímicos de los procesos autosómicos dominantes es tener en cuenta la naturaleza de la mutación y la clase de proteína alterada. La mayoría de las mutaciones dan lugar a una síntesis disminuida del producto de un gen o a la formación de una proteína inactiva. La consecuencia de estas *mutaciones con pérdida de función* depende de la clase de proteína alterada. Si la mutación afecta a una proteína que actúa como una enzima, los heterocigotos suelen ser normales. Gracias a que puede compensarse hasta un 50 % de la actividad enzimática que se pierde, las mutaciones de genes que codifican proteínas de carácter enzimático no se manifiestan por una herencia de tipo autosómico

dominante. En cambio, hay dos clases importantes de proteínas no enzimáticas que se alteran en los procesos autosómicos dominantes:

1. Proteínas que actúan regulando las complejas vías metabólicas que están sujetas a inhibición por un mecanismo de retroalimentación: los receptores de membrana, como el receptor de la LDL, nos proporcionan un ejemplo adecuado; en la hipercolesterolemia familiar (que se expone con detalle más adelante) la pérdida del 50 % de los receptores de las LDL produce una elevación secundaria del colesterol, que predispone a la aterosclerosis de los heterocigotos afectados.
2. Proteínas estructurales esenciales, como el colágeno y los componentes del citoesqueleto de la membrana de los hematíes (p. ej., la espectrina). No se conocen bien los mecanismos bioquímicos que hacen que una reducción del 50 % de las concentraciones de esas proteínas produzcan un fenotipo anormal. En algunos casos, especialmente cuando un gen codifica una subunidad de una proteína multimérica, el producto del alelo mutante puede interferir el ensamblaje de un multímero funcionalmente normal. Por ejemplo, la molécula de colágeno es un trímero formado por tres cadenas de colágeno dispuestas en espiral. Cada una de esas tres cadenas debe ser normal para que se mantenga el ensamblaje y la estabilidad de la molécula de colágeno. Aunque sólo exista una cadena de colágeno mutante, no pueden formarse los trímeros normales y, por tanto, aparece un déficit intenso de colágeno. En este caso, el alelo mutante se llama *dominante negativo*, porque disminuye el funcionamiento de un alelo normal. Un ejemplo de este efecto son algunas formas de la osteogénesis imperfecta, caracterizada por un déficit intenso de colágeno y por anomalías esqueléticas graves (Capítulo 28).

Menos frecuentes que las mutaciones con pérdida de función son las mutaciones con *ganancia de funciones*. Como su nombre indica, en este tipo de mutaciones, la proteína producida por un alelo mutante adquiere propiedades que normalmente no posee la proteína nativa. La transmisión de los trastornos debidos a mutaciones por ganancia de función es casi siempre de tipo autosómico dominante, como ocurre con la enfermedad de Huntington (Capítulo 30). En esta enfermedad, la mutación por repetición de tres nucleótidos que afecta al gen de Huntington (véase más adelante) da lugar a una proteína anormal. Dicha proteína mutante, la huntingtina, es tóxica para las neuronas, y por eso incluso los heterocigotos presentan déficit neurológicos.

En resumen, hay dos clases de mutaciones y dos grupos de proteínas que intervienen en la patogenia de las enfermedades autosómicas dominantes. Las mutaciones con pérdida de función más frecuentes son las que afectan a las proteínas reguladoras y a las subunidades de las proteínas estructurales multiméricas, actuando estas últimas a través de un efecto negativo dominante. Las mutaciones con ganancia de funciones son menos frecuentes; confieren propiedades tóxicas a las proteínas normales y por eso afectan a la función de otras proteínas codificadas por el gen mutante.

En la Tabla 6-1 se citan los trastornos autosómicos dominantes más frecuentes. Muchos de ellos se estudian en los capítulos que les corresponden, y algunos que no se describen en otra parte se comentan al final de este capítulo porque son ejemplos de algunos principios importantes de la genética.

Tabla 6-1. TRASTORNOS AUTOSÓMICOS DOMINANTES

Sistema	Trastorno
Nervioso	Enfermedad de Huntington Neurofibromatosis* Distrofia miotónica Esclerosis tuberosa
Urinario	Poliquistosis renal
Gastrointestinal	Poliposis coli familiar
Hematopoyético	Esfereocitosis hereditaria Enfermedad de von Willebrand
Esquelético	Síndrome de Marfan* Síndrome de Ehlers-Danlos (algunas variedades)* Osteogénesis imperfecta Acondroplasia
Metabólico	Hipercolesterolemia familiar* Porfiria aguda intermitente

\* Estudiados en este capítulo. Hay otros procesos que se describen en los correspondientes capítulos de este texto.

## TRASTORNOS AUTOSÓMICOS RECESIVOS

La herencia autosómica recesiva es la que produce el mayor número de procesos mendelianos. Como los procesos autosómicos recesivos sólo aparecen cuando los dos alelos del locus de un determinado gen son mutantes, estos procesos presentan las siguientes características: 1) el rasgo no suele afectar a los padres, pero los hermanos pueden padecer la enfermedad; 2) los hermanos tienen una posibilidad entre cuatro de resultar afectados (es decir, el riesgo de repetición del proceso es del 25 % en cada nacimiento); y 3) si el gen mutante es poco frecuente entre la población, hay muchas probabilidades de que el probando sea el producto de un matrimonio consanguíneo. A diferencia de las enfermedades autosómicas dominantes, los trastornos autosómicos recesivos suelen caracterizarse por los siguientes rasgos:

- La expresión del defecto tiende a ser más uniforme que en los procesos autosómicos dominantes.
- Es frecuente la penetrancia completa.
- El proceso suele ser de comienzo precoz.
- Aunque los procesos recesivos pueden deberse a mutaciones nuevas, es raro descubrirlos clínicamente. Como el individuo con una mutación nueva es un heterocigoto asintomático, pueden transcurrir varias generaciones antes de que los descendientes de esa persona formen pareja con otros heterocigotos y tengan una descendencia afectada por la enfermedad.
- En muchos casos, las proteínas enzimáticas están alteradas y han perdido su función. Los heterocigotos sintetizan las mismas cantidades de enzima normal que de enzima defectuosa. En general, el «margen de seguridad» natural permite que las células que contienen la mitad solamente de la dotación habitual de la enzima funcionen normalmente.

Entre los trastornos autosómicos recesivos se encuentran casi todos los errores congénitos del metabolismo. Más adelante se comentan las diversas consecuencias de las carencias enzimáticas. Los procesos patológicos más frecuentes se citan en la Tabla 6-2. La mayoría de ellos se describen en otra parte; y algunos modelos, en este mismo capítulo.

Tabla 6-2. TRASTORNOS AUTOSÓMICOS RECESIVOS

Sistema	Trastorno
Metabólico	Fibrosis quística Fenilcetonuria Galactosemia Homocistinuria Enfermedades por depósito lisosómico* Déficit de $\alpha_1$ -antitripsina Enfermedad de Wilson Hemocromatosis Enfermedades por depósito de glucógeno*
Hematopoyético	Anemia de células falciformes Talasemias
Endocrino	Hiperplasia suprarrenal congénita
Esquelético	Síndrome de Ehlers-Danlos (algunas variedades)* Alcaptonuria*
Nervioso	Atrofias musculares neurogénicas Ataxia de Friedreich Atrofia muscular espinal

\* Se estudian en este capítulo. Otros muchos se exponen en otra parte del texto.

## TRASTORNOS LIGADOS AL CROMOSOMA X

Todos los trastornos ligados al sexo están ligados al cromosoma X, siendo recesivos casi todos ellos. El único gen asignado con seguridad plena al cromosoma Y es el gen determinante de los testículos; los varones que presentan mutaciones de los genes ligados a Y, involucrados en la espermatogénesis, suelen ser estériles y por tanto no existe herencia ligada al cromosoma Y. Como se verá después, hay algunos genes más, homólogos del cromosoma X, que han sido cartografiados en el cromosoma Y, pero no se ha descrito ningún trastorno causado por las mutaciones de esos genes.

La herencia recesiva ligada al cromosoma X explica un pequeño número de procesos patológicos bien conocidos. La mayor parte del cromosoma Y no es homóloga del cromosoma X, así que los genes mutantes de X no se aparean con los alelos de Y. Por eso se dice que el varón es *hemigigótico* para los genes mutantes ligados a X, cuando esos procesos se manifiestan en el varón. Otros rasgos que caracterizan a estos procesos son los siguientes:

- Un varón afectado no transmite la enfermedad a sus hijos, pero todas sus hijas son portadoras. Los hijos de una mujer heterocigota tienen, por supuesto, una probabilidad entre dos de recibir el gen mutante.
- La mujer heterocigota no suele expresar plenamente el cambio fenotípico debido al alelo normal de la pareja. Sin embargo, debido a la inactivación aleatoria de uno de los cromosomas X de la mujer, las mujeres tienen un porcentaje variable de células con un cromosoma X mutante activo. Por eso, existe una remota posibilidad de que el alelo normal esté inactivado en la mayoría de las células, y permita la expresión completa en la mujer de los procesos heterocigóticos ligados a X. Mucho más frecuente es que el alelo normal esté inactivado sólo en algunas células y que, entonces, la mujer heterocigota exprese parcialmente la enfermedad. Un ejemplo de ello es el *déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD)*. Este déficit enzimático,

que se transmite por el cromosoma X, predispone a la hemólisis en los pacientes que toman ciertos fármacos (Capítulo 14), y se manifiesta principalmente en el varón. Las mujeres pueden tener cierto número de hematíes procedentes de células de la médula ósea que llevan el alelo normal inactivado. Esos hematíes tienen la misma tendencia a hemolizarse que los hematíes del varón hemigigoto. Por tanto, la mujer no sólo es la portadora de este rasgo, sino que también es sensible a la reacción hemolítica inducida por los fármacos. Sin embargo, como el porcentaje de hematíes defectuosos que tienen las mujeres heterocigotas depende de la inactivación aleatoria de uno de los cromosomas X, la gravedad de las crisis hemolíticas es casi siempre menor en las mujeres heterocigotas que en los varones hemigigotos. La mayoría de los procesos ligados al cromosoma X y que se citan en la Tabla 6-3 se estudian en otro lugar de este texto.

Hay solamente algunos procesos *dominantes ligados al cromosoma X*. Están causados por alelos dominantes anormales situados en el cromosoma X. Una mujer heterocigota afectada transmite estos procesos a la mitad de sus hijos y a la mitad de sus hijas, y un padre afectado los transmite a todas sus hijas pero a ninguno de sus hijos, siempre que la madre no esté afectada. El raquitismo resistente a la vitamina D es un ejemplo de este tipo de herencia.

## Bases bioquímicas y moleculares de los trastornos monogénicos (mendelianos)

Los trastornos mendelianos se deben a alteraciones de un solo gen. El defecto genético puede dar lugar a la formación de una proteína anormal o a una síntesis disminuida del producto del gen. Como se mencionó anteriormente, las mutaciones pueden alterar la síntesis de las proteínas modificando la transcripción, el procesamiento del mRNA o la traducción. Los efectos de la mutación sobre el fenotipo pueden deberse directamente a la proteína anormal codificada por el gen mutante, o indirectamente, a las interacciones de la proteína mutante con otras proteínas normales. Por ejemplo, todas las

Tabla 6-3. TRASTORNOS RECESIVOS LIGADOS AL CROMOSOMA X

Sistema	Enfermedad
Musculosquelético	Distrofia muscular de Duchenne
Sanguíneo	Hemofilias A y B Enfermedad granulomatosa crónica Déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
Inmunitario	Agammaglobulinemia Síndrome de Wiskott-Aldrich
Metabólico	Diabetes insípida Síndrome de Lesch-Nyhan
Nervioso	Síndrome de la X frágil*

\* Se estudia en este capítulo.

formas del síndrome de Ehlers-Danlos (SED) (que se describe más adelante) se asocian a alteraciones del colágeno. En algunas formas (p. ej., el tipo IV), hay mutación en uno de los genes del colágeno, pero en otras (p. ej., el tipo VII), los genes del colágeno son normales, y la mutación se halla en el gen que codifica la lisil hidroxilasa, una enzima esencial para los enlaces cruzados del colágeno. En estos pacientes, la debilidad del colágeno es secundaria al déficit de lisil hidroxilasa.

Los procesos monogénicos pueden alterar la producción de prácticamente cualquier proteína por diversos mecanismos (Tabla 6-4). Hasta cierto punto, el tipo de herencia de la enfermedad está relacionado con la clase de proteína afectada por la mutación, como ya se dijo antes y repetimos seguidamente. Centrándonos en lo que interesa, los mecanismos que intervienen en los trastornos monogénicos pueden dividirse en cuatro grupos: 1) defectos enzimáticos y sus consecuencias; 2) defectos de los receptores de membrana y de los sistemas de transporte; 3) alteraciones de la estructura, función o cantidad de proteínas no enzimáticas; y 4) mutaciones que producen reacciones no habituales a los fármacos.

## DEFECTOS ENZIMÁTICOS Y SUS CONSECUENCIAS

Las mutaciones pueden provocar la síntesis de una enzima defectuosa con actividad reducida, o una cantidad menor de la enzima normal. En cualquier caso, la consecuencia es una inhibición o bloqueo metabólico. En la Figura 6-7 se ofrece un ejemplo de una reacción enzimática donde el sustrato se transforma por la acción de enzimas intracelulares, señaladas con 1, 2 y 3, en un producto final, pasando por los productos intermedios 1 y 2. En este modelo, el producto final ejerce un papel regulador, por retroalimentación, sobre la enzima 1. También existe otra vía menos importante que produce cantidades pequeñas de  $M_1$  y  $M_2$ . Las consecuencias bioquímicas de un déficit enzimático en esta clase de reacción pueden ser cualquiera de las tres siguientes:

1. *Acumulación del sustrato* que, según el punto bloqueado, puede acompañarse de la acumulación de uno o más productos intermedios. Es más, la mayor concentración del intermedio 2 puede estimular la segunda vía (alternativa) y

**Tabla 6-4. BASES BIOQUÍMICAS Y MOLECULARES DE ALGUNOS PROCESOS MENDELIANOS**

Clase/función de la proteína	Ejemplo	Lesión molecular	Enfermedad	
<b>Enzima</b>	Fenilalanina hidroxilasa	Mutación del sitio de empalme: menor cantidad	Fenilcetonuria	
	Hexosaminidasa	Mutación del sitio de empalme o mutación de la pauta de lectura con codón de detención: menor cantidad	Enfermedad de Tay-Sachs	
	Adenosina desaminasa	Mutaciones puntuales: menor actividad de la proteína sintetizada	Inmunodeficiencia combinada grave	
<b>Inhibidor enzimático</b>	$\alpha_1$ -antitripsina	Mutaciones de sentido equivocado: secreción disminuida por el hígado al suero	Emfisema y hepatopatía	
<b>Receptor</b>	Receptor de las lipoproteínas de baja densidad	Deleciones, mutaciones puntuales: reducción de la síntesis, del transporte a la superficie celular, o de la unión del receptor a la lipoproteína de baja densidad	Hipercolesterolemia familiar	
	Receptor de la vitamina D	Mutaciones puntuales; fallo de la señalización normal	Raquitismo resistente a la vitamina D	
<b>Transporte</b>	De oxígeno	Hemoglobina	Deleciones: menor cantidad Procesamiento anormal del mRNA: menor cantidad Mutaciones puntuales: estructura anormal	Talasemia $\alpha$ Talasemia $\beta$ Depranocitosis
		De iones	Regulador de la conductancia a través de la membrana en la fibrosis quística	Deleciones y otras mutaciones
<b>Estructural</b>	Extracelular	Colágeno	Deleciones o mutaciones puntuales que producen menor cantidad de colágeno normal o cantidades normales de un colágeno mutante	Osteogénesis imperfecta; síndromes de Ehlers-Danlos
		Fibrilina	Mutaciones de sentido equivocado	Síndrome de Marfan
	De la membrana celular	Distrofina	Delección con síntesis disminuida	Distrofia muscular de Duchenne/Becker
		Espectrina, ankirina o proteína 4.1	Heterogénea	Esferocitosis hereditaria
<b>Hemostasia</b>	Factor VIII	Deleciones, inserciones, mutaciones sin sentido y otras: síntesis escasa o anormal del factor VIII	Hemofilia A	
<b>Regulación del crecimiento</b>	Proteína Rb Neurofibromina	Delección Heterogénea	Retinoblastoma hereditario Neurofibromatosis tipo I	

causar un exceso de los productos  $M_1$  y  $M_2$ . En tales casos, pueden aparecer lesiones tisulares si el precursor o los productos intermedios de la vía alternativa son tóxicos a elevadas concentraciones. Por ejemplo, en la galactosemia, el déficit de galactosa-1-fosfato uridiltransferasa (Capítulo 10) provoca la acumulación de galactosa y la lesión tisular secundaria. El déficit de fenilalanina hidroxilasa (Capítulo 10) produce acumulación de fenilalanina. La acumulación excesiva de sustratos complejos dentro de los lisosomas como consecuencia del déficit de las enzimas de la degradación es responsable de un grupo de procesos llamados *enfermedades de depósito lisosómico*.

2. *Un defecto enzimático puede causar un bloqueo metabólico con producción de menor cantidad de un producto final que puede ser indispensable para el funcionamiento normal del organismo.* Por ejemplo, el déficit de melanina puede deberse a la carencia de tirosinasa, que es necesaria para la síntesis de la melanina a partir de su precursor, la tirosina. Esto da lugar a una afección llamada *albinismo*. Si el producto final es un inhibidor, por el mecanismo de la retroalimentación, de las enzimas que intervienen en las primeras reacciones (en la Fig. 6-7 se observa que el producto inhibe a la enzima 1), el déficit del producto final puede favorecer la formación excesiva de productos intermedios y de sus catabolitos, algunos de los cuales pueden ser lesivos a elevadas concentraciones. Un ejemplo excelente de enfermedad en la que opera este mecanismo subyacente es el síndrome de Lesch-Nyhan (Capítulo 28).
3. *Falta de inactivación de un sustrato lesivo para los tejidos.* El mejor ejemplo es el déficit de  $\alpha_1$ -antitripsina ( $\alpha_1$ -AT). Los pacientes con déficit hereditario de  $\alpha_1$ -AT en el suero no son capaces de inactivar la elastasa de los neutrófilos en los pulmones. La actividad de esta proteasa da lugar a la

destrucción de la elastina de las paredes de los alvéolos pulmonares provocando finalmente un enfisema pulmonar (Capítulo 16).

## DEFECTOS DE LOS RECEPTORES Y DE LOS SISTEMAS DE TRANSPORTE

Hay muchas sustancias con efectos biológicos que tienen que atravesar activamente la membrana celular. Este transporte a través de la membrana se consigue generalmente mediante dos mecanismos: por endocitosis mediada por un receptor, o gracias a una proteína de transporte. Un ejemplo de defecto genético del sistema de transporte mediado por receptores es el de la hipercolesterolemia familiar, en donde una síntesis o funcionamiento escasos de los receptores de las LDL provoca un transporte defectuoso de esas lipoproteínas al interior de las células y, secundariamente, una síntesis excesiva de colesterol por la acción de mecanismos intermedios complejos. En la fibrosis quística, hay un defecto del transporte de los iones de cloro en las glándulas exocrinas, en los conductos de las glándulas sudoríparas, en los pulmones y el páncreas. Por mecanismos mal conocidos, el escaso transporte del cloro provoca lesiones graves en los pulmones y el páncreas (Capítulo 10).

## ALTERACIONES DE LA ESTRUCTURA, DE LA FUNCIÓN O DE LA CANTIDAD DE PROTEÍNAS NO ENZIMÁTICAS

Es frecuente que los defectos hereditarios responsables de alteraciones de las proteínas no enzimáticas produzcan muchos efectos secundarios, como ocurre en la anemia de células falciformes. Todas las hemoglobinopatías, de las que la anemia de células falciformes es el mejor ejemplo, se caracterizan por defectos estructurales de la molécula de la globina. A diferencia de las hemoglobinopatías, las talasemias se deben a mutaciones de los genes de la globina que afectan a la cantidad de cadenas de globina que se sintetizan. En las talasemias hay menos cantidad de cadenas de globina  $\alpha$  o de globina  $\beta$  estructuralmente normales (Capítulo 14). Otros ejemplos de proteínas estructurales que son genéticamente defectuosas son el colágeno, la espcurina y la distrofina que, respectivamente, dan lugar a la osteogénesis imperfecta (Capítulo 28), la esferocitosis hereditaria (Capítulo 14) y las distrofias musculares (Capítulo 29).

## REACCIONES ADVERSAS A LOS FÁRMACOS DETERMINADAS GENÉTICAMENTE

Algunos déficit enzimáticos determinados genéticamente sólo se descubren cuando el individuo afectado toma ciertos medicamentos. Este campo especial de la genética, llamado *farmacogenética*, tiene una considerable importancia clínica<sup>8</sup>. El ejemplo clásico de un trastorno causado por un fármaco en los individuos susceptibles es el que ocurre en el déficit de la enzima G6PD. En circunstancias normales, este déficit no produce nada anormal, pero al administrar, por ejemplo, el antipalúdico primaquina, se produce una anemia hemolítica intensa (Capítulo 14).

Después de esta visión general de las bases bioquímicas de los trastornos hereditarios monogénicos, describiremos algunos ejemplos que se han seleccionado teniendo en cuenta el defecto subyacente.

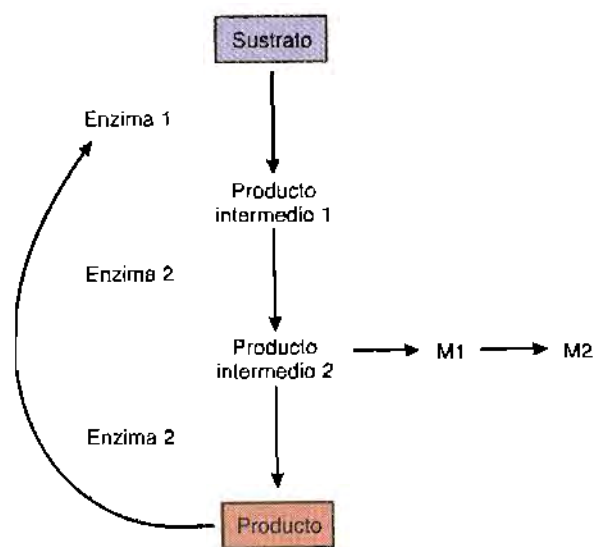


Figura 6-7

Esquema de una posible vía metabólica en la que un sustrato se convierte en un producto final mediante una serie de reacciones enzimáticas.  $M_1$ ,  $M_2$  = productos de una vía secundaria.

## Trastornos asociados a defectos de las proteínas estructurales

En la Tabla 6-4 se citan algunas enfermedades que están causadas por mutaciones de los genes que codifican las proteínas estructurales. Muchas de ellas se estudian en otra parte del texto. Aquí se describen tan sólo el síndrome de Marfan y los síndromes de Ehlers-Danlos, porque ambos afectan al tejido conjuntivo y, por tanto, se manifiestan en muchos órganos y sistemas.

### SÍNDROME DE MARFAN

El síndrome de Marfan es un *trastorno de los tejidos conectivos del organismo que produce principalmente alteraciones esqueléticas, oculares y del sistema cardiovascular*<sup>9</sup>. Se calcula que su prevalencia oscila entre 1 por 10 000 a 1 por 20 000. Un 70 a 85 % de los casos aproximadamente son familiares y se transmiten con carácter autosómico dominante. El resto son formas esporádicas y se deben a mutaciones recientes.

**Patogenia.** El síndrome de Marfan se debe a un defecto hereditario de la glucoproteína extracelular llamada *fibrilina*. Como se señaló en el Capítulo 4, la fibrilina es el principal componente de las microfibrillas que forman la matriz extracelular. Estas fibrillas forman un andamiaje sobre el que se deposita la tropoelastina que debe formar las fibras elásticas. Aunque las microfibrillas están muy repartidas por todo el cuerpo, abundan especialmente en la aorta, los ligamentos y las zónulas ciliares del cristalino que mantienen fijo a éste; estos tejidos son los que principalmente resultan afectados en el síndrome de Marfan.

La fibrilina se presenta en dos formas homólogas: fibrilina 1 y fibrilina 2, que son codificadas por genes distintos: FBN1 y FBN2, situados en los cromosomas 15q21 y 5q3, respectivamente. Las mutaciones del FBN1 producen el síndrome de Marfan, mientras que las mutaciones del gen relacionado FBN2 son menos frecuentes y dan lugar a la *aracnodactilia con contracturas congénitas*, un proceso autosómico dominante caracterizado por alteraciones esqueléticas. El análisis de las mutaciones ha revelado que en los pacientes con síndrome de Marfan existen más de 70 mutaciones distintas del gen FBN1<sup>10</sup>. La mayoría de ellas son mutaciones de sentido equivocado que dan lugar a la producción de una fibrilina 1 anormal. En los heterocigotos, se supone que la fibrilina 1 mutante destruye el ensamblaje de las microfibrillas normales, posiblemente al interactuar con los productos del alelo normal. Este mecanismo de acción, como se señaló anteriormente, se llama *dominante negativo*. La importancia de la fibrilina 1 en el mantenimiento de la integridad estructural de la matriz extracelular se ha confirmado obteniendo ratones en los que el FBN1 ha sido inactivado. Estos ratones presentan lesiones estructurales de la aorta que son similares a las observadas en el síndrome de Marfan<sup>11</sup>.

**MORFOLOGÍA.** Las **alteraciones esqueléticas** son la manifestación más llamativa del síndrome de Marfan. Normalmente, el paciente suele tener una estatura sorprendentemente alta y unos miembros muy

largos, lo mismo que los dedos de las manos y los pies que, además, son afilados. Como la estatura elevada depende sobre todo de la porción inferior del cuerpo, el cociente vértex-pubis/pubis-suelo es bastante inferior al que le corresponde por la edad, raza y sexo. Los ligamentos de las articulaciones de manos y pies son laxos, y esto da la impresión de unas articulaciones que gozan de doble movimiento; generalmente, el paciente se puede tocar la muñeca con el pulgar realizando una hiperextensión de ese dedo. Suele haber dolicocefalia (cráneo alargado), siendo muy prominentes las eminencias frontales y los rebordes supraorbitarios. Como Abraham Lincoln tenía muchos de estos rasgos físicos, se sospecha que pudo haber padecido el síndrome de Marfan. A veces, existen algunas deformidades de la columna, como cifosis, escoliosis, rotación, o deslizamiento de las vértebras dorsales o lumbares. Clásicamente, el tórax es deforme, manifestándose por un *pectus excavatum* (con esternón muy hundido) o un tórax en quilla.

Las **lesiones oculares** adoptan muchas formas. La más característica es la subluxación bilateral (generalmente hacia arriba o hacia abajo) del cristalino, conocida como **ectopia lentis**. Esta anomalía es tan rara en las personas que no padecen este trastorno que su hallazgo debe hacer sospechar siempre de un síndrome de Marfan.

Las **lesiones cardiovasculares** son las que más amenazan la vida en este proceso. Las dos más frecuentes son el prolapso de la válvula mitral y, más importante aún, la dilatación de la aorta ascendente debida a necrosis quística de la media. En el estudio histológico, los cambios de la media son prácticamente idénticos a los que ofrece este mismo proceso cuando no se asocia al síndrome de Marfan (véase la sección sobre disección aórtica, Capítulo 13). **La pérdida del sostén de la capa media provoca dilatación progresiva del anillo valvular aórtico y de la raíz de la aorta, que origina una insuficiencia aórtica grave.** La debilidad de la media predispone también a desgarros de la íntima, seguidos de un hematoma intramural que separa las capas de la media produciendo una disección aórtica. Después de dejar separadas las capas de la media a una distancia considerable, a veces hacia la raíz de la aorta o hacia las arterias ilíacas, la hemorragia a veces rompe la pared aórtica. Esta catástrofe es la causa de la muerte de un 30 a 45 % de estos individuos.

Las lesiones de la válvula mitral son más frecuentes, pero su importancia clínica es menor que la de las lesiones aórticas. Al perder su tejido conjuntivo de sostén, las valvas mitrales se vuelven blandas y ondulantes, formando la llamada **válvula flácida** (Capítulo 13). Las lesiones valvulares, unidas al alargamiento de las cuerdas tendinosas, suelen producir regurgitación mitral. La tricúspide y, raras veces, las válvulas aórticas pueden presentar lesiones parecidas. La ecocardiografía facilita mucho el reconocimiento de las alteraciones cardiovasculares y, por tanto, es sumamente valiosa para diagnosticar el síndrome de Marfan. Muchas muertes por este proceso se deben a la rotura de una disección aórtica, seguida en orden de frecuencia por la insuficiencia cardíaca.



Aunque las lesiones que acaban de describirse son típicas del síndrome de Marfan, hay que insistir en que existen muchas variaciones en la expresión clínica de este trastorno hereditario. Los pacientes con lesiones oculares o cardiovasculares muy acusadas pueden tener pocas alteraciones esqueléticas, mientras que otros con cambios importantes del hábito corporal puede que no tengan lesiones oculares. La variabilidad de la expresión clínica puede darse dentro de una misma familia, pero la variabilidad entre unas familias y otras es mucho más acusada y más frecuente. Por eso, el diagnóstico clínico del síndrome de Marfan debe basarse en unos criterios bien definidos<sup>12</sup>.

Para explicar la expresión variable del síndrome de Marfan se ha lanzado la hipótesis de que este proceso puede ser genéticamente heterogéneo. Sin embargo, con una sola excepción, todos los estudios realizados hasta la fecha indican que la causa de esta enfermedad está en las mutaciones del gen *FBN1*, situado en el cromosoma 15q21.1<sup>13</sup>. De ahí que la mejor manera de explicar la expresividad variable sea atribuyéndola a las mutaciones de unos alelos situados en el mismo locus. Como en las distintas familias del síndrome de Marfan se han encontrado tantas mutaciones diferentes del gen *FBN1*, no es posible el diagnóstico genético directo en este proceso. Sin embargo, la enfermedad se puede diagnosticar antes de que aparezcan los síntomas analizando los polimorfismos de longitud de los fragmentos de restricción (RFLP). Más adelante se describen los principios básicos de estos dos métodos diagnósticos por medio del DNA.

## SÍNDROMES DE EHLERS-DANLOS

Los síndromes de Ehlers-Danlos (SED) comprenden un grupo clínico y genéticamente heterogéneo de trastornos que se deben a algún defecto de la síntesis o la estructura del colágeno<sup>14</sup>. Otros procesos causados por mutaciones que alteran la síntesis del colágeno son: la osteogénesis imperfecta (Capítulo 28), el síndrome de Alport (Capítulo 21) y la epidermolísis ampollosa (Capítulo 27).

La herencia de los SED se produce siguiendo tres modelos mendelianos. Esto no debe extrañar, porque la biosíntesis del colágeno es un proceso complejo que puede alterarse por errores genéticos capaces de afectar a cualquiera de los numerosos genes o enzimas estructurales del colágeno, necesarios para las modificaciones posteriores a la transcripción del colágeno. Como las alteraciones del colágeno son fundamentales en la patogenia de los SED, es preciso revisar la estructura y la síntesis del colágeno (Capítulo 4). Hay al menos 14 clases genéticamente distintas de colágeno, que tienen una distribución algo característica en los tejidos<sup>15</sup>. Como se verá seguidamente, la heterogeneidad clínica y las diversas formas de transmisión de los SED se pueden explicar, hasta cierto punto, basándose en la clase específica de colágeno implicado y en la naturaleza de los defectos moleculares.

Teniendo en cuenta las manifestaciones clínicas y el tipo de herencia, se distinguen al menos 10 variedades de SED. Se sale del ámbito de este libro estudiar cada forma por separado, y el lector interesado debe consultar las excelentes revisiones que las describen detalladamente<sup>15</sup>. Aquí, en cambio, resumiremos primero las manifestaciones clínicas más importantes y comunes a la mayoría de las variedades de este proceso, y luego estableceremos una correlación entre algunas manifesta-

ciones clínicas y los defectos moleculares de la síntesis o la estructura del colágeno que constituyen la base de estos procesos.

Como cabría esperar, los tejidos ricos en colágeno, como la piel, ligamentos y articulaciones, resultan afectados en la mayoría de las variedades de SED. Como las fibras de colágeno anormal carecen de la suficiente resistencia elástica, *la piel se vuelve hiperextensible, y las articulaciones adquieren gran movilidad*. Gracias a esto, el paciente puede realizar contorsiones grotescas, como doblar el pulgar hacia atrás hasta tocar el antebrazo y flexionar la rodilla hacia adelante hasta formar casi un ángulo recto. Se cree que la mayoría de los contorsionistas padecen alguna forma de SED. La predisposición a las luxaciones articulares es, sin embargo, uno de los precios que hay que pagar por este virtuosismo. *La piel es extraordinariamente distensible, sumamente frágil y muy sensible a los traumatismos*. Las agresiones poco importantes producen grandes defectos y la reparación quirúrgica o cualquier intervención se realiza con muchas dificultades al faltar la resistencia elástica normal. *El defecto fundamental del tejido conjuntivo puede causar graves complicaciones de los órganos internos*, entre ellas: la rotura del colon y de las grandes arterias (SED de tipo IV), la fragilidad del globo ocular con estallido de la córnea y desprendimiento de retina (SED de tipo VI) y la hernia diafragmática (SED de tipo I).

Sólo se conocen las bases bioquímicas y moleculares de estas alteraciones en algunas formas de SED, que se describen brevemente porque ofrecen algunas ideas sobre la sorprendente heterogeneidad clínica de los SED. Probablemente, la forma mejor caracterizada es el tipo VI, *la variedad autosómica recesiva más frecuente de los SED*. Se debe a mutaciones del gen que codifica la lisil hidroxilasa, una enzima necesaria para hidroxilar los residuos de lisina durante la síntesis del colágeno. Los pacientes afectados tienen niveles escasos de esta enzima. Como la hidroxilasa es esencial para el entrecruzamiento de las fibras colágenas, el déficit de lisil hidroxilasa provoca la formación de un colágeno que carece de la estabilidad estructural normal. En este proceso sólo se afecta el colágeno de los tipos I y III, mientras que la hidroxilación de los tipos II, IV y V es normal. No se conoce bien la base molecular de esta diferencia de hidroxilación.

*El SED de tipo IV se debe a alteraciones del colágeno de tipo III*. Genéticamente esta forma es heterogénea, pues hay al menos tres clases distintas de mutaciones que afectan al gen pro  $\alpha 1$  del colágeno de tipo III y que pueden dar lugar a esta variedad. Algunas de ellas alteran la velocidad de síntesis de las cadenas pro  $\alpha 1$  (III), otras afectan a la secreción del procolágeno de tipo III, y otras por último dan lugar a la síntesis de un colágeno de tipo III estructuralmente anormal. Algunos alelos mutantes se comportan como dominantes negativos (véase la descripción de los procesos autosómicos dominantes), y por eso producen efectos fenotípicos graves. Estos estudios moleculares aportan una base racional para conocer la forma de transmisión y las manifestaciones clínicas que caracterizan a esta variedad. En primer lugar, como el SED IV se debe a mutaciones que afectan a una proteína estructural (y no a una proteína enzimática), cabría esperar una herencia de tipo autosómico dominante. En segundo lugar, como se sabe que los vasos sanguíneos y el intestino son ricos en colágeno de tipo III, una alteración de este colágeno justificaría las complicaciones graves (p. ej., la rotura espontánea) que sufren estos órganos.

En el SED de tipo VII, el defecto fundamental radica en la conversión del procolágeno de tipo I en colágeno. Este paso consiste en una separación de los péptidos no colágenos que se encuentran en los extremos amino y carboxiterminales de la molécula de procolágeno. Esto se logra mediante peptidasas aminoterminales y carboxiterminales específicas. Se ha probado que el defecto de conversión del procolágeno en colágeno que existe en el SED de tipo VII se debe a mutaciones de uno de los dos genes del colágeno de tipo I (es decir,  $\alpha 1$  [I] o  $\alpha 2$  [I]). La consecuencia es que se forman cadenas de pro 1 (I) o de pro 2 (I) estructuralmente anormales que impiden la separación de los péptidos aminoterminales. Los pacientes con un solo alelo mutante tienen únicamente un 50 % de cadenas de colágeno de tipo I anormales, pero como estas cadenas dificultan la formación de las espirales de colágeno normal, los heterocigotos padecen también la enfermedad.

Finalmente, merece citarse brevemente el SED de tipo IX porque es un ejemplo de cómo los oligoelementos metálicos pueden afectar al tejido conjuntivo. En esta variedad, el principal defecto radica en el metabolismo del cobre. Estos pacientes tienen elevadas concentraciones intracelulares de cobre, pero los niveles séricos de cobre y ceruloplasmina son bajos. Se ha demostrado que la base molecular de este trastorno es una mutación que altera la proteína fijadora del cobre. La consecuencia es que disminuye la actividad de la enzima lisil oxidasa dependiente del cobre, que es esencial para la formación de enlaces cruzados en las fibras de colágeno y elastina. Como los genes que codifican la proteína fijadora del cobre se encuentran en el cromosoma X, esta variedad de SED (al contrario que la mayoría de las demás) se hereda con carácter recesivo ligado a X.

Resumiendo, el nexo común de los SED es alguna alteración del colágeno; sin embargo, estos procesos son muy heterogéneos. A nivel molecular se han descrito muchos defectos, que varían desde las mutaciones de los genes estructurales del colágeno hasta los que afectan a enzimas responsables de modificaciones postranscripcionales del mRNA. Esta heterogeneidad molecular explica la expresión de los SED como un grupo de trastornos clínicamente heterogéneos con distintos modelos de herencia.

## Trastornos asociados a defectos de las proteínas de los receptores

### HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

La hipercolesterolemia familiar es una «enfermedad de los receptores» causada por una mutación del gen que codifica a los receptores de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), y que interviene en el transporte y el metabolismo del colesterol. La consecuencia del trastorno de los receptores es que desaparece la regulación por retroalimentación del metabolismo del colesterol y que, al elevarse los niveles de colesterol, se desarrolla una aterosclerosis prematura, que conlleva un riesgo muy elevado de infarto de miocardio<sup>16</sup>.

La hipercolesterolemia familiar es posiblemente el trastorno mendeliano más frecuente. Los heterocigotos con un gen mutante, que representan alrededor de 1 de cada 500 individuos, tienen al nacer cifras de colesterol en plasma del doble al triple de lo normal, lo que origina xantomas tendinosos y

aterosclerosis prematura en la vida adulta (Capítulo 12). Los homocigotos, con doble cantidad del gen mutante, están mucho más afectados y pueden tener niveles de colesterol en plasma cinco a seis veces superiores a lo normal. Estas personas tienen xantomas cutáneos y aterosclerosis coronaria, cerebral y periférica a edades muy tempranas. El infarto de miocardio puede aparecer antes de los 20 años. En estudios a gran escala se ha observado que un 3 a 6 % de los supervivientes de un infarto de miocardio tienen hipercolesterolemia familiar.

Para comprender este proceso es preciso que repasemos brevemente el metabolismo y transporte normal del colesterol. Un 7 %, aproximadamente, del colesterol del organismo circula en el plasma, preferentemente en forma de LDL. Como puede suponerse, el nivel del colesterol en plasma depende de su síntesis y su catabolismo. En la Figura 6-8 se observa que el hígado desempeña un papel esencial en estos dos procesos. El primer paso de esta compleja secuencia es la secreción por el hígado de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), que pasan a la sangre. Las partículas de VLDL son ricas en triglicéridos, aunque contienen menos cantidad de ésteres de colesterol. Cuando una partícula de VLDL llega a los capilares del tejido adiposo o muscular, es separada por la lipoproteína

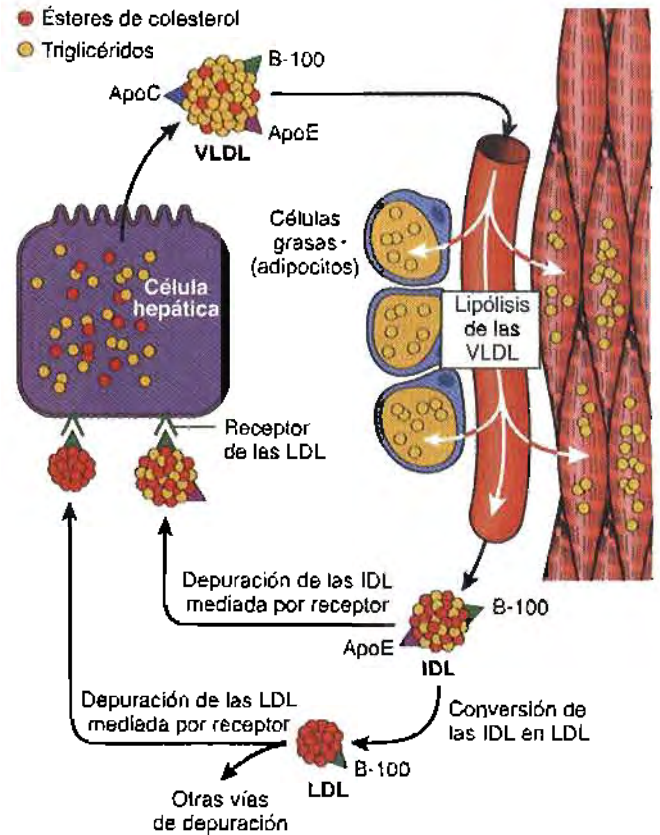


Figura 6-8

Esquema en el que se representa el metabolismo de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y el papel del hígado en su síntesis y depuración. La lipólisis de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) por acción de la lipoproteína lipasa en los capilares produce la liberación de triglicéridos, que se depositan en las células grasas y se utilizan como fuente de energía en los músculos esqueléticos.

lipasa, un proceso que permite extraer de la sangre a la mayoría de los triglicéridos. La molécula resultante, llamada *lipoproteína de densidad intermedia (IDL)*, pierde parte de sus triglicéridos y aumenta su contenido en ésteres de colesterol, pero conserva dos de las tres apoproteínas (B-100 y E) que se encuentran en la partícula original de VLDL (Fig. 6-8). Estas partículas de IDL, una vez liberadas por el endotelio capilar, siguen dos caminos. Un 50 % aproximadamente de las IDL recién formadas son captadas rápidamente por el hígado gracias a un transporte mediado por receptores. El receptor encargado de fijar las IDL a la membrana de los hepatocitos reconoce a ambas apoproteínas: B-100 y E. Sin embargo, se le llama *receptor de LDL* porque también participa en el aclaramiento hepático de las LDL, como se verá más adelante. En los hepatocitos, las IDL se reciclan convirtiéndose en VLDL. Las partículas de IDL no captadas por el hígado sufren otro proceso metabólico, que elimina a la mayoría de los triglicéridos y de la apoproteína E restante, dando lugar a LDL ricas en colesterol. Hay que recalcar que las IDL son la fuente inmediata y más importante de las LDL del plasma. Al parecer, hay dos mecanismos capaces de retirar las LDL del plasma, uno mediado por un receptor de las LDL, y otro por un receptor de las LDL oxidadas (receptor de residuos), que se describe más adelante. Aunque muchas células, como fibroblastos, linfocitos, células

musculares lisas, hepatocitos y células de la corteza suprarrenal, poseen receptores con gran afinidad por las LDL, un 70 % aproximadamente de las LDL del plasma parece que son depuradas por el hígado, gracias a un proceso de transporte relativamente sofisticado (Fig. 6-9). El primer paso consiste en la unión de las LDL a los receptores de la superficie celular, que se encuentran agrupados en regiones especializadas de la membrana citoplásmica llamadas *fositas cubiertas*. Después de esa unión, las fositas cubiertas que contienen las LDL unidas al receptor se invaginan (o «internalizan») formando vesículas cerradas, y luego difunden al interior de la célula y se fusionan con los lisosomas. Una vez allí, las LDL se separan de su receptor, que es reciclado y devuelto a la superficie. En los lisosomas, la molécula de LDL se degrada enzimáticamente; la porción apoproteína se hidroliza dando aminoácidos, mientras que los ésteres de colesterol se descomponen dejando libre al colesterol. Este colesterol libre atraviesa, a su vez, la membrana lisosómica y pasa al citoplasma, donde se utiliza para la síntesis de la membrana celular y como regulador de la homeostasis del colesterol. Los tres procesos siguientes dependen de este colesterol intracelular liberado:

- El colesterol *impide* la síntesis intracelular de colesterol inhibiendo la acción de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril

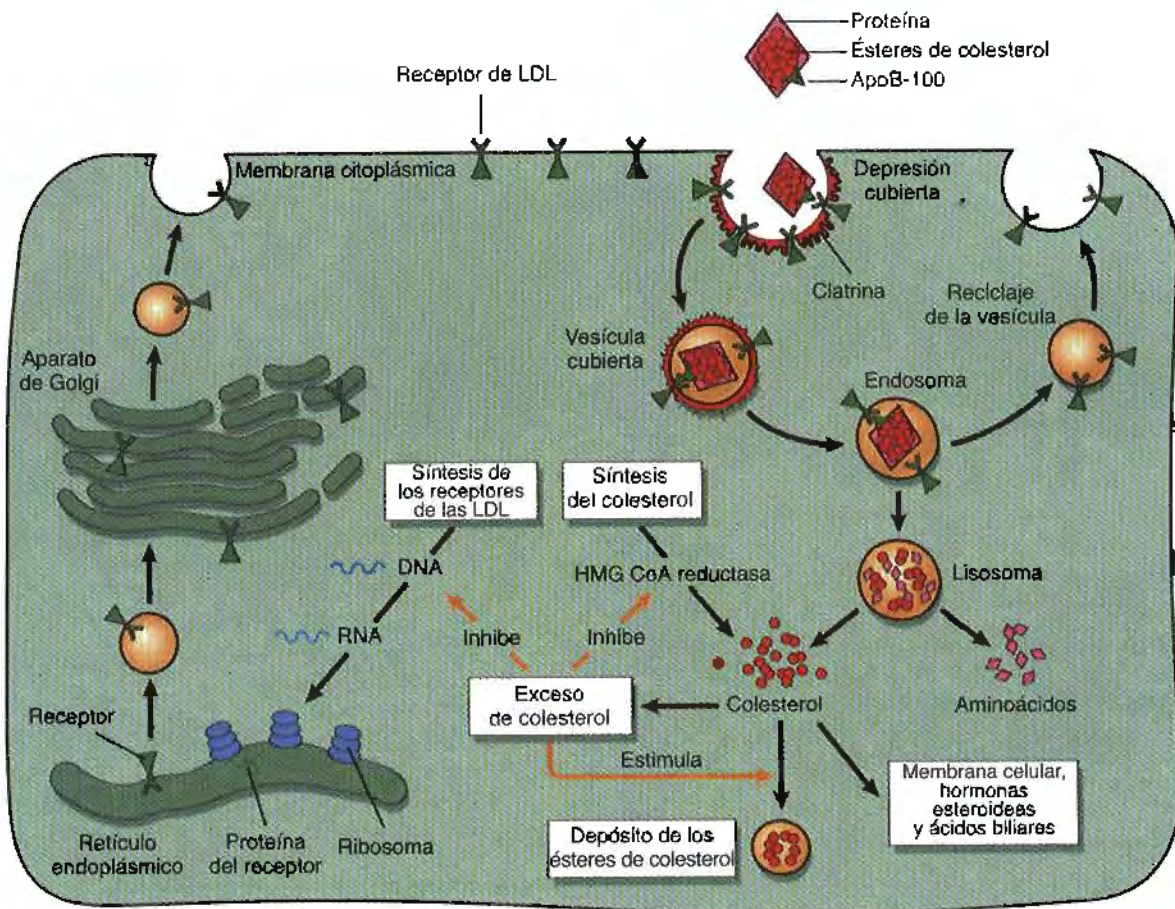


Figura 6-9

Vía del receptor de las LDL y regulación del metabolismo del colesterol.

coenzima A (HMG CoA) reductasa, que es la enzima limitante de la síntesis del colesterol.

- El colesterol *activa* a la acilcoenzima A: colesterol acil-transferasa, que favorece la esterificación y el depósito del exceso de colesterol.
- El colesterol *inhibe* la síntesis de receptores de las LDL, protegiendo así a las células de una acumulación excesiva de colesterol.

Como se señaló anteriormente, la hipercolesterolemia familiar se debe a mutaciones del gen que especifica al receptor de las LDL. Los heterocigotos con hipercolesterolemia familiar poseen solamente un 50 % del número normal de receptores de LDL de alta afinidad, puesto que sólo tienen un gen normal. Como consecuencia de este defecto del transporte, disminuye el catabolismo de las LDL por la vía dependiente de los receptores, y los niveles de colesterol en plasma aumentan aproximadamente al doble. Los homocigotos carecen prácticamente de receptores de LDL normales en su células y tienen unos niveles circulantes de LDL mucho mayores. Además de la depuración defectuosa de las LDL, tanto los homocigotos como los heterocigotos presentan un aumento de la síntesis de LDL. El mecanismo de síntesis excesiva de LDL que contribuye a la hipercolesterolemia también se debe a la falta de receptores de las LDL (véase Fig. 6-8). Recuérdese que la IDL, el precursor inmediato de las LDL del plasma, utiliza también los receptores hepáticos de las LDL (apoproteína B-100 y receptores E) para realizar su transporte al interior del hígado. En la hipercolesterolemia familiar, al disminuir el transporte hepático de las IDL, se desvía una mayor proporción de las IDL del plasma hacia el fondo común de las LDL del plasma.

El transporte de las LDL mediante receptores de limpieza de desechos parece estar, en parte al menos, a cargo de las células del sistema mononuclear fagocítico. Los monocitos y los macrófagos poseen receptores para las LDL de composición química alterada (p. ej., acetilados u oxidados). Normalmente, la cantidad de LDL transportada por el sistema de limpieza de desechos es menor que la mediada por los mecanismos dependientes de receptores de las IDL. Sin embargo, ante una hipercolesterolemia, hay un considerable aumento de los movimientos del colesterol-LDL, mediados por receptores de retirada de desechos, por parte de las células del sistema mononuclear fagocítico y, posiblemente, por las paredes vasculares. Este aumento es responsable de la aparición de los xantomas y contribuye a la patogenia de la aterosclerosis prematura.

Se ha comprobado que la genética molecular de la hipercolesterolemia familiar es sumamente compleja. En el hombre, el gen receptor de las LDL, situado en el cromosoma 19, es sumamente largo: contiene 18 exones y 5 dominios que cubren una distancia de alrededor de 45 kb. Se conocen más de 150 mutaciones que afectan a las LDL y que consisten en inserciones, deleciones, así como mutaciones sin sentido y de sentido equivocado. Se han clasificado en cinco grupos (Fig. 6-10): las *mutaciones de tipo I* son bastante raras y pueden causar ausencia completa de la síntesis de la proteína del receptor (alelo nulo). Las *mutaciones de tipo II* son bastante frecuentes; codifican las proteínas del receptor que se acumulan en el retículo endoplásmico porque no pueden trasladarse al complejo de Golgi. Las *mutaciones de tipo III* afectan a la región de unión a las LDL del receptor; las proteínas codifica-

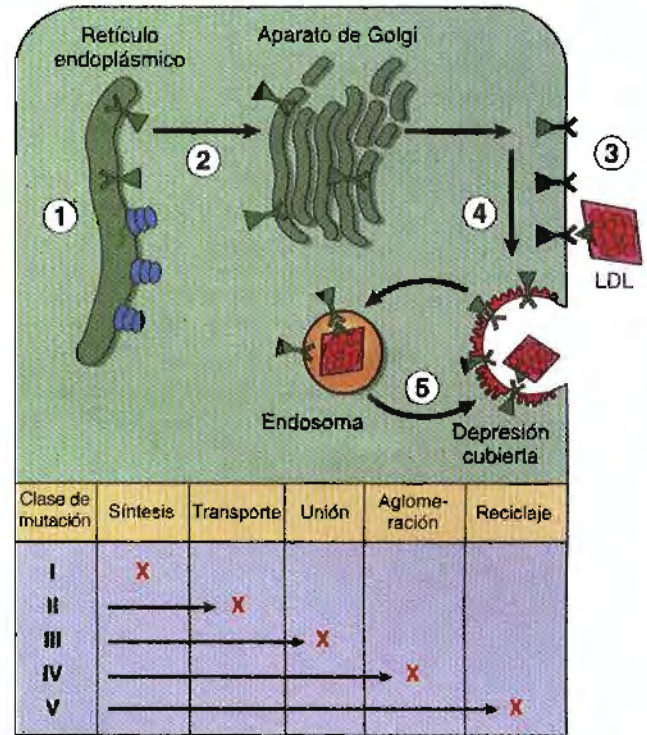


Figura 6-10

Clasificación de las mutaciones del receptor de las LDL basada en la función anormal de la proteína mutante. Estas mutaciones alteran la síntesis del receptor durante su transporte por el retículo endoplásmico hasta el complejo de Golgi, la unión a los ligandos de la apoproteína, la aglomeración en las depresiones cubiertas y el proceso de reciclaje en los endosomas. Cada una de esas mutaciones es heterogénea a nivel del DNA. (Modificado con autorización de Hobb HH, et al: The LDL receptor locus in familial hypercholesterolemia: mutational analysis of a membrane protein. Annu Rev Genet 24:133-170, 1990. © 1990 by Annual Reviews.)

das pasan a la superficie celular pero no se unen al receptor o lo hacen escasamente. En las *mutaciones de tipo IV* se codifican proteínas que se sintetizan y trasladan eficazmente a la superficie celular, se unen normalmente a las LDL, pero no se encuentran en las fositas o invaginaciones cubiertas y, por tanto, las LDL no son internalizadas. Las *mutaciones de tipo V* codifican proteínas que se expresan en la superficie celular, y pueden fijar a las LDL e internalizarlas, pero los pasos ácido-dependientes de separación del receptor y unión a las LDL no se producen. Los receptores quedan atrapados en el endosoma, donde son degradados y, por tanto, no se reciclan y no vuelven a la superficie celular.

Tras el descubrimiento del papel esencial de los receptores de LDL en la homeostasis del colesterol, se han podido diseñar racionalmente algunos fármacos que reducen el colesterol del plasma aumentando el número de receptores de las LDL<sup>17</sup>. Una estrategia cuya eficacia está comprobada se basa en la propiedad de ciertos fármacos (estatinas) de impedir la síntesis intracelular del colesterol inhibiendo a la enzima HMG CoA reductasa. Esto, a su vez, favorece la síntesis de receptores de las LDL (véase Fig. 6-9). En la actualidad, se está intentando crear y desarrollar una terapia génica para este proceso. Con esa finalidad, se han obtenido ratones con recepto-

res inactivados, los cuales, al igual que los pacientes con hipercolesterolemia familiar, tienen niveles elevados de colesterol y aterosclerosis acelerada<sup>18</sup>. Introduciendo en el paciente genes íntegros del receptor de las LDL por medio de vectores virales se consigue que disminuyan los niveles de colesterol, y se obtiene un modelo útil en la terapia génica.

## Trastornos asociados a defectos enzimáticos

### ENFERMEDADES DE DEPÓSITO LISOSÓMICO

Los lisosomas son componentes esenciales del «aparato digestivo intracelular», pues poseen una batería de enzimas hidrolíticas dotadas de dos propiedades especiales: pueden actuar en el medio ácido de los lisosomas y forman un grupo especial de proteínas secretorias que, a diferencia de casi todas las demás, son secretadas en una organela intracelular, pero no en los líquidos extracelulares. Esta última propiedad exige un procesamiento especial, que tiene lugar en el aparato de Golgi y que revisamos brevemente. Al igual que las demás proteínas secretorias, las enzimas lisosómicas (o hidrolasas ácidas, como a veces se las llama) se sintetizan en el retículo endoplásmico y se trasladan al aparato de Golgi. Una vez allí, sufren varias modificaciones postraduccionales, una de las cuales merece especial mención. Consiste esa modificación en la fijación de los grupos manosa-6-fosfato terminales a algunas cadenas laterales de los oligosacáridos. Los residuos de manosa fosforilados pueden considerarse como «las señas de un destinatario» y son reconocidas por los receptores específicos que están situados en la superficie interna de la membrana de Golgi. Las enzimas lisosómicas se unen a esos receptores y se separan, por tanto, de otras muchas proteínas secretorias situadas dentro del complejo de Golgi. Seguidamente, pequeñas vesículas llenas de enzimas unidas a los receptores abandonan el aparato de Golgi y se fusionan con los lisosomas. Por tanto, las enzimas se dirigen hacia sus moradas intracelulares, y las vesículas vuelven al complejo de Golgi (Fig. 6-11). Como se verá más adelante, los errores genéticamente determinados de este notable mecanismo de clasificación selectiva pueden dar lugar a una forma de enfermedad de depósito lisosómico.

Las hidrolasas ácidas de los lisosomas catalizan el desdoblamiento de diversas macromoléculas complejas. Estas grandes moléculas pueden proceder del recambio metabólico de las organelas intracelulares (autofagia) o pueden adquirirse del exterior de las células por fagocitosis (heterofagia). En el déficit hereditario de una enzima funcional lisosómica, el catabolismo del sustrato resulta incompleto y provoca la acumulación del metabolito insoluble parcialmente degradado dentro de los lisosomas. Las organelas donde se acumulan estas macromoléculas incompletamente digeridas se agrandan y su número aumenta lo bastante para dificultar el funcionamiento celular normal, dando lugar a las llamadas *enfermedades de depósito lisosómico* (Fig. 6-12). Cuando se descubrió este grupo de enfermedades se pensó que se deberían exclusivamente a mutaciones causantes de una síntesis reducida de las enzimas lisosómicas («síndromes por falta de enzimas»). Pero en los años siguientes, las investigaciones sobre la patología molecular de las enfermedades de depósito lisosómico han logrado descubrir otros defectos<sup>19</sup>. Algunos de ellos son:

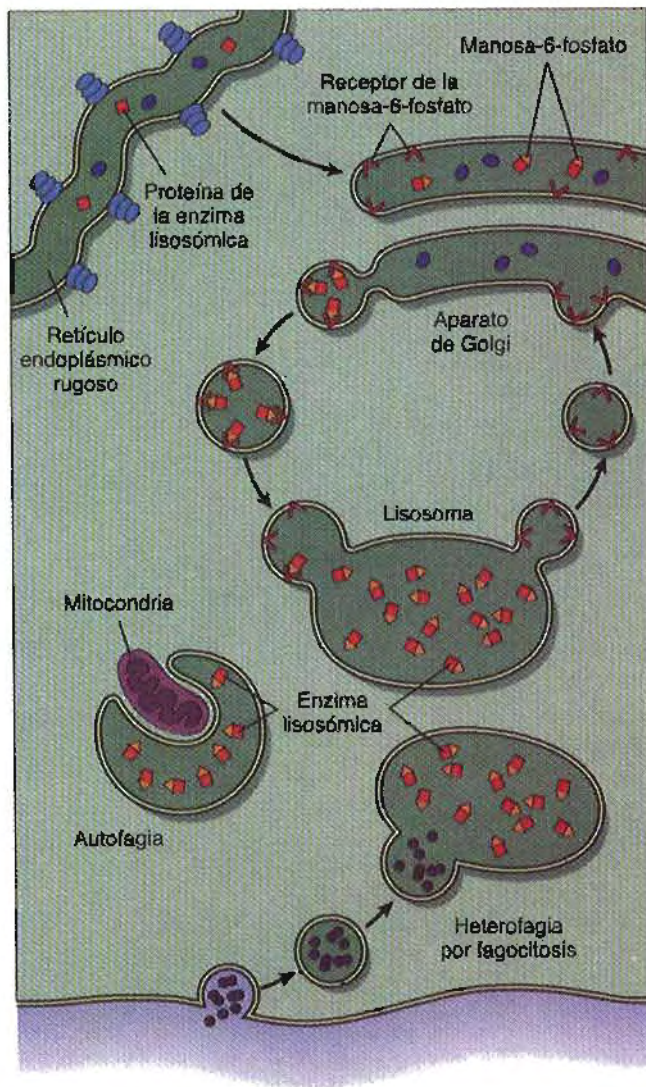


Figura 6-11

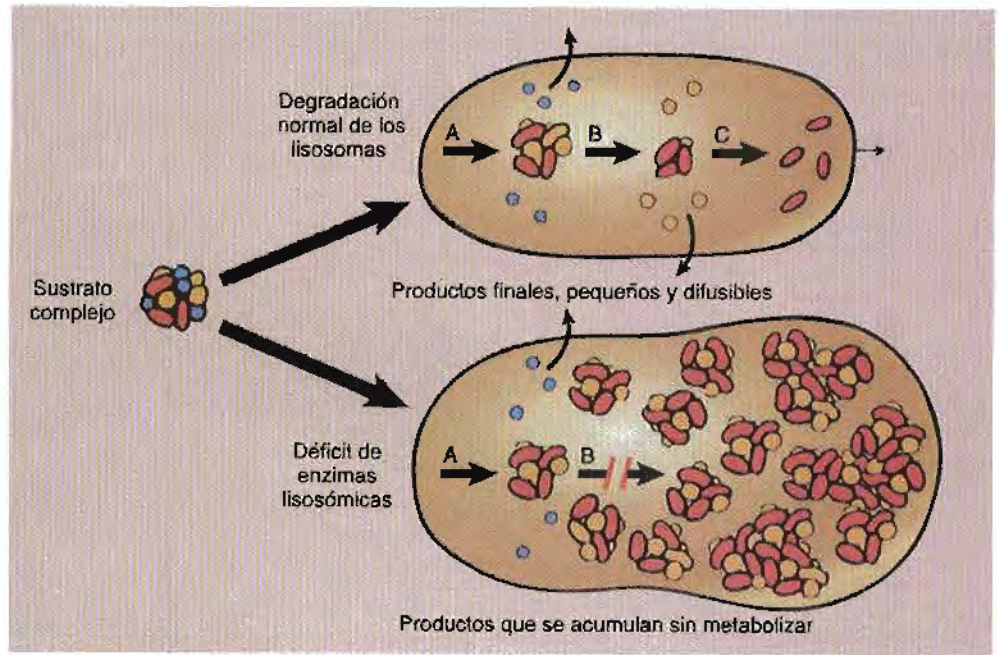
Síntesis y transporte intracelular de las enzimas lisosómicas.

- La síntesis de una proteína catalíticamente inactiva que presenta una reacción inmunológica cruzada con la enzima normal: en tal caso, los niveles de esa enzima, determinados por radioinmunoanálisis, son aparentemente normales.
- Defectos del procesamiento postraduccionales de la proteína enzimática: a este grupo pertenece el déficit de unión al «marcador» manosa-6-fosfato, cuya ausencia impide a la enzima seguir su camino correcto hacia el lisosoma. En lugar de ello, la enzima es secretada fuera de la célula.
- Falta de un activador de la enzima o de una proteína protectora.
- Ausencia de una proteína activadora del sustrato: en algunos casos, faltan o son defectuosas las proteínas que reaccionan con el sustrato y facilitan su hidrólisis.
- Falta de una proteína transportadora, necesaria para la salida del material digerido de los lisosomas.

Por tanto, es evidente que el concepto de enfermedades de depósito lisosómico se ha ampliado e incluye ahora la ausencia de cualquier proteína esencial para la función normal de los lisosomas.

Figura 6-12

Dibujo esquemático que ilustra la patogenia de las enfermedades por depósito lisosómico. En el ejemplo escogido, un sustrato complejo es degradado normalmente por una serie de enzimas lisosómicas (A, B y C) hasta formar un producto final soluble. Si hay déficit o funcionamiento anormal de una de las enzimas (p. ej., la B), el catabolismo es incompleto y los productos intermedios insolubles se acumulan en los lisosomas.



Las enfermedades de depósito lisosómico comprenden varios procesos característicos y diferenciables (Tabla 6-5). En general, la distribución del material acumulado y, por tanto, los órganos afectados, depende de dos factores relacionados entre sí: 1) el sitio donde se encuentra la mayoría de la sustancia que va a ser degradada, y 2) el lugar donde se produce normalmente la mayor parte de esa degradación. Por ejemplo, el cerebro es rico en gangliósidos y, por tanto, una hidrólisis defectuosa de los gangliósidos, como ocurre en las gangliosidosis  $GM_1$  y  $GM_2$ , hace que se depositen principalmente en el interior de las neuronas y aparezcan síntomas neurológicos. Los defectos de la degradación de los mucopolisacáridos afectan prácticamente a todos los órganos porque los mucopolisacáridos están ampliamente distribuidos por el organismo. Como las células del sistema mononuclear fagocítico son especialmente ricas en lisosomas y participan en la degradación de diversos sustratos, es frecuente que los órganos en los que abundan las células fagocitarias, como el bazo y el hígado, aumenten de tamaño en algunas enfermedades de depósito lisosómico. El número cada vez mayor de procesos de esta clase puede dividirse racionalmente en varios grupos, basándose en la naturaleza bioquímica del metabolito que se acumula, lo que permite formar subgrupos tales como las glucogenosis, las esfingolipidosis (lipidosis), las mucopolisacaridosis (MPS) y las mucopolisacáridosis (Tabla 6-5). Sólo una de las numerosas glucogenosis existentes se debe al déficit de una enzima lisosómica, y por eso este grupo de enfermedades de depósito se estudiará más adelante. Ahora nos ocuparemos de los procesos más frecuentes que pertenecen al resto de los grupos.

**Enfermedad de Tay-Sachs (Gangliosidosis  $GM_2$ : déficit de la subunidad  $\alpha$  de la hexosaminidasa)**

Las gangliosidosis  $GM_2$  son tres enfermedades de depósito lisosómico causadas por la incapacidad para catabolizar los gangliósidos  $GM_2$ . La degradación de estos gangliósidos requiere tres polipéptidos que se codifican en tres loci distintos

(Fig. 6-13). Las consecuencias fenotípicas de las mutaciones que afectan a estos genes son bastante parecidas, porque se deben a la acumulación de los gangliósidos  $GM_2$ . Sin embargo, el defecto enzimático subyacente es diferente en cada una de ellas. La enfermedad de Tay-Sachs, la forma más frecuente de gangliosidosis  $GM_2$ , se debe a mutaciones que afectan al locus de la subunidad  $\alpha$  que está situado en el cromosoma 15, y provoca un déficit intenso de hexosaminidasa A. Esta enfermedad es especialmente prevalente entre los judíos, sobre todo en los originarios de Europa oriental (ashkenazis), en quienes se ha descrito una frecuencia de portadores de 1 por cada 30 personas<sup>20</sup>.

**MORFOLOGÍA.** Prácticamente en ninguno de los tejidos examinados, incluidos los leucocitos y el plasma, se encuentra hexosaminidasa A; así que los gangliósidos  $GM_2$  se acumulan en muchos tejidos (p. ej., corazón, hígado, bazo), pero el cuadro clínico está dominado por la afectación de las neuronas del sistema nervioso central, autónomo y de las neuronas de la retina. En el examen histológico, las neuronas aparecen balonizadas y ocupadas por vacuolas citoplásmicas que, en realidad, son lisosomas muy distendidos y repletos de gangliósidos (Fig. 6-14A). Las tinciones de la grasa, como *oil-red O* y *Sudán negro B*, son positivas. Con el microscopio electrónico pueden verse varias clases de inclusiones citoplásmicas, entre las que destacan las formaciones en espiral situadas en el interior de los lisosomas e integradas por membranas dispuestas en capas de cebolla (Fig. 6-14B). Con el tiempo, hay destrucción progresiva de las neuronas, proliferación de la microglia y depósito de lípidos complejos en los fagocitos del tejido cerebral. Algo parecido ocurre en el cerebelo y en las neuronas de los ganglios basales, del tronco encefálico, de la médula espinal, de los ganglios de las raíces dorsales, así como en las neuronas del sistema nervioso autónomo. Las células gan-

Tabla 6-5. ENFERMEDADES POR DEPÓSITO LISOSÓMICO

Enfermedad	Déficit enzimático	Principales metabolitos que se acumulan
<b>Glucogenosis</b> Tipo 2: enfermedad de Pompe	$\alpha$ -1,4-Glucosidasa (glucosidasa lisosómica)	Glucógeno
<b>Esfingolipidosis</b> Gangliosidosis GM <sub>1</sub> Tipo 1: infantil, generalizado Tipo 2: juvenil	$\beta$ -galactosidasa de gangliósidos GM <sub>1</sub>	Gangliósido GM <sub>1</sub> , oligosacáridos ricos en galactosa
Gangliosidosis GM <sub>2</sub> Enfermedad de Tay-Sachs Enfermedad de Sandhoff Gangliosidosis GM <sub>2</sub> (var. AB)	Subunidad $\alpha$ de la hexosaminidasa Subunidad $\beta$ de la hexosaminidasa Activador de la proteína de gangliósidos	Gangliósidos GM <sub>2</sub> Gangliósidos GM <sub>2</sub> , globósidos Gangliósidos GM <sub>2</sub>
<b>Sulfatidosis</b> Leucodistrofia metacromática Déficit múltiple de sulfatasas	Arisulfatasa A Arisulfatasas A, B y C; sulfatasa de esteroides; sulfatasa de N-heparán	Sulfátidos Sulfátidos, sulfato de esteroides, heparán sulfato, dermatán sulfato
Enfermedad de Krabbe Enfermedad de Fabry Enfermedad de Gaucher Enfermedad de Niemann-Pick: tipos A y B	Galactosil-ceramidasa $\alpha$ -Galactosidasa A Glucocerebrosidasa Esfingomielinasa	Galactocerebrósidos Tribexósido de ceramida Glucocerebrósidos Esfingosilina
<b>Mucopolisacaridosis (MPS)</b> MPS I (Hurler) MPS II (Hunter)	$\alpha$ -L-Iduronidasa Sulfatasa de L-Iduronosulfato	Dermatán sulfato, heparán sulfato
<b>Mucopolidosis (ML)</b> Enfermedad de las células I (ML II) y polidistrofia pseudo-Hurler	Déficit de enzimas fosforilazantes esenciales para la formación del marcador de reconocimiento del fosfato de manosa-6-fosfato; las hidrolasas ácidas que carecen de ese marcador no pueden pasar a los lisosomas, y se segregan fuera de la célula	Mucopolisacáridos, glucolípidos
<b>Otras enfermedades de los carbohidratos complejos</b> Fucosidosis	$\alpha$ -Fucosidasa	Esfingolípidos ricos en fucosa y fragmentos de glucoproteína
Manosidosis Aspartilglucosaminuria	$\alpha$ -Manosidasa Hidrolasa de amida de aspartilglucosamina	Oligosacáridos ricos en manosa Aspartil-2-desoxi-2-acetamido-glucosilamina
<b>Otras enfermedades por depósito lisosómico</b> Enfermedad de Wolman Déficit de fosfato ácido	Lipasa ácida Fosfatasa ácida lisosómica	Ésteres de colesterol, triglicéridos Ésteres de fosfato

gliconares de la retina están igualmente repletas de gangliósidos GM<sub>2</sub>, sobre todo en los bordes de la mácula. Así aparece una **mancha rojo cereza** en la mácula, que corresponde a una coloración más intensa de lo normal de la coroides macular, y que contrasta con la palidez producida por las células ganglionares hinchadas del resto de la retina. Este hallazgo es típico de la enfermedad de Tay-Sachs y de otras enfermedades de depósito que afectan a las neuronas.

Se conocen más de 30 alelos del locus de la subunidad  $\alpha$ , cada uno de los cuales está asociado a un grado variable de déficit de la enzima y, debido a eso, se expresa clínicamente de forma variable. El alelo más frecuente es el que lleva una

inserción de 4 pares de bases en la secuencia de codificación, y que causa la formación de un codón de detención en los pasos ulteriores de la síntesis de las proteínas. Estos pacientes tienen un déficit intenso de hexosaminidasa A. Los lactantes afectados parecen normales al nacer, pero empiezan a tener síntomas y signos unos 6 meses después. Hay deterioro mental y motor inexorable, que comienza por incoordinación motora y obnubilación mental, y que empeora hasta provocar flaccidez muscular, ceguera y demencia progresiva. A veces, al comienzo de la enfermedad aparecen las manchas rojo cereza en el fondo de ojo de casi todos los pacientes, que son características aunque no patognomónicas. Al cabo de 1 a 2 años, el paciente llega un estado vegetativo completo, verdaderamente dramático, que va seguido de la muerte a la edad de 2 a 3 años.

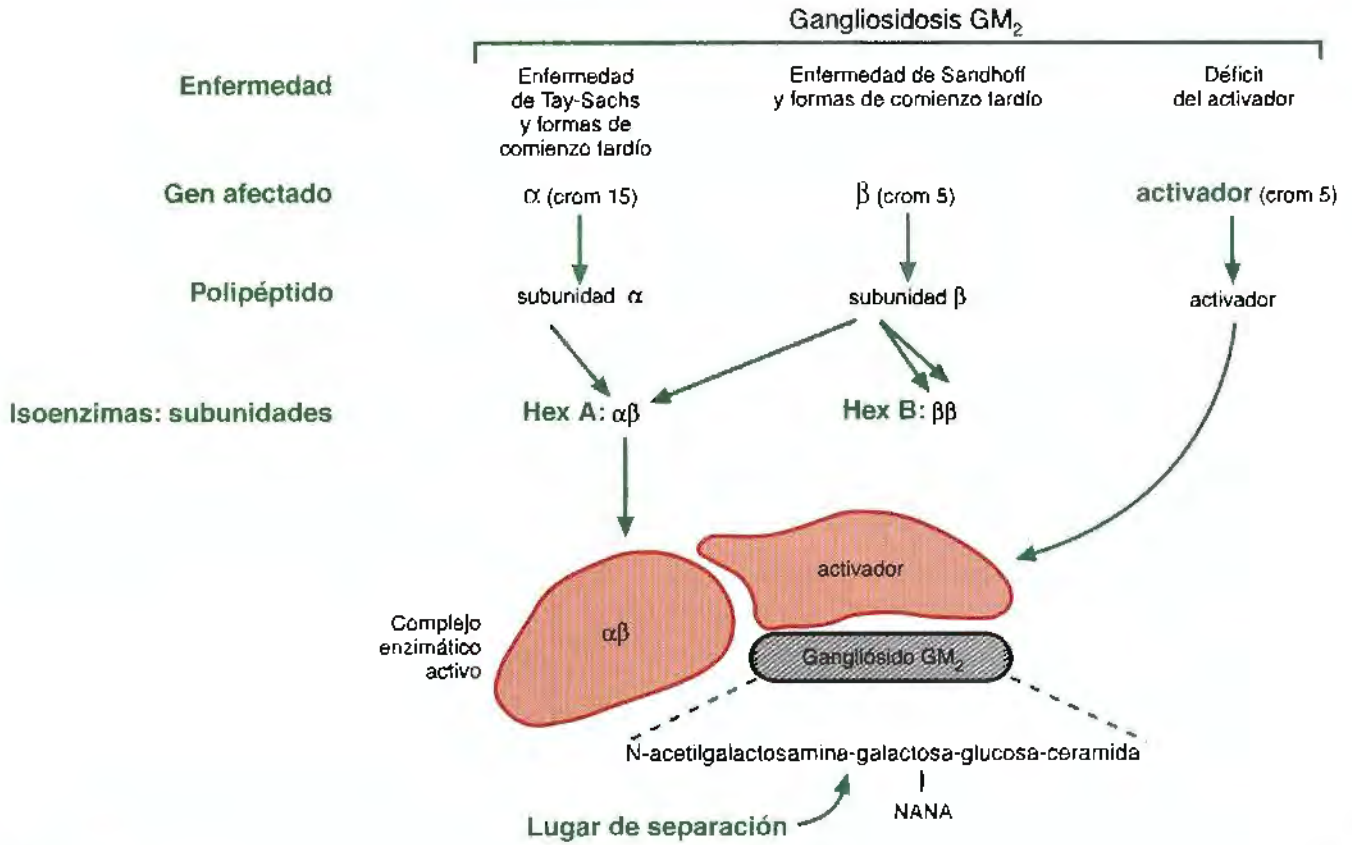


Figura 6-13

Sistema de los tres genes necesarios para que actúe la hexosaminidasa A y enfermedades que aparecen como consecuencia del defecto de cada uno de esos genes. La función de la proteína activadora consiste en unirse al sustrato (gangliósido) y en presentarlo a la enzima (Modificado de Sandhoff K, et al: The GM<sub>2</sub> gangliosidos. In Scriver CR, et al (eds): The Metabolic Basis of Inherited Disease, 6th ed. Now York, McGraw-Hill, 1989, p 1824.)

Actualmente, se puede hacer el diagnóstico prenatal y la identificación de los portadores mediante análisis enzimáticos y del DNA<sup>21</sup>. Las manifestaciones clínicas de las otras dos formas de gangliosidosis GM<sub>2</sub> (véase Fig. 6-13), la enfermedad de Sandhoff, debida al déficit de la subunidad β, y la producida por el déficit del activador de las GM<sub>2</sub>, se parecen a las de la enfermedad de Tay-Sachs.

#### Enfermedad de Niemann-Pick: tipos A y B

Los tipos A y B de la enfermedad de Niemann-Pick son dos procesos afines que se caracterizan por la acumulación en los lisosomas de esfingomiélinas como consecuencia de un déficit hereditario de esfingomiélinasa. Antiguamente, estos dos procesos se reunían con una afección distinta, llamada *enfermedad de Niemann-Pick de tipo C*<sup>22</sup>, donde existe un defecto primario en la esterificación y el transporte intracelular del colesterol. Se ha clonado el gen mutante, localizado en 18q11-12, pero se desconoce la base molecular del trastorno del metabolismo del colesterol<sup>23</sup>. Todas estas formas son raras, así que nuestros comenariarios se van a limitar en gran parte al déficit de esfingomiélinasa de tipo A, que representa del 75 al 80 % de todos los casos. Es la forma infantil, caracterizada por la extensa afectación neurológica, la intensa acumulación visceral de esfingomiélinas, y la consunción progresiva con muerte precoz

en los 3 primeros años de la vida. Para ofrecer una perspectiva sobre las diferencias existentes entre las variedades de la enfermedad de Niemann-Pick, basta señalar que en el tipo B, por ejemplo, los pacientes presentan organomegalia, pero en general no tienen afectación del sistema nervioso central, y suelen llegar a la edad adulta. Al igual que en la enfermedad de Tay-Sachs, los tipos A y B de la enfermedad de Niemann-Pick son frecuentes en los judíos ashkenazis.

**MORFOLOGÍA.** En la forma infantil clásica de tipo A, una mutación de sentido equivocado produce un déficit casi completo de esfingomiélinasa. La esfingomiélinasa es un componente ubicuo de las membranas (incluidas las de las organelas) celulares, y como el déficit enzimático impide la degradación de este lípido, la esfingomiélinasa se acumula progresivamente en los lisosomas, especialmente en las células del sistema mononuclear fagocítico. Las células afectadas, debido a la distensión de los lisosomas, repletos de esfingomiélinas y colesterol, aumentan de tamaño y alcanzan a veces 90 mm de diámetro. Aparecen innumerables vacuolas pequeñas de tamaño bastante uniforme, que proporcio-



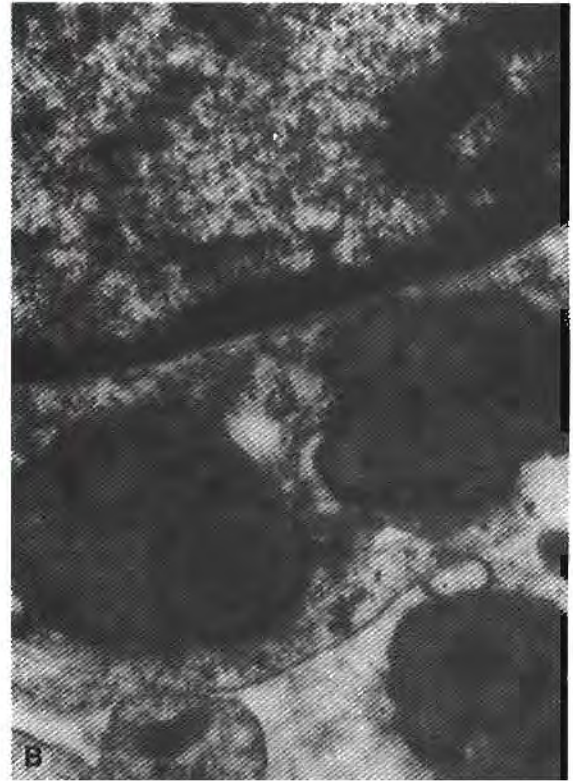
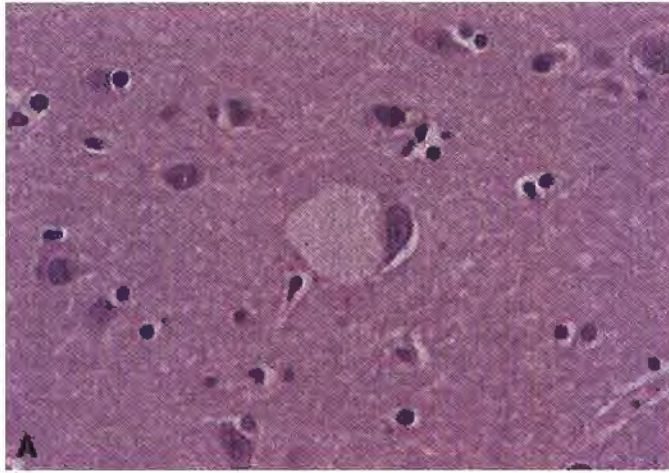


Figura 6-14

Células ganglionares en la enfermedad de Tay-Sachs. A, Con el microscopio óptico se observa una gran neurona con una evidente vacuola de lípidos. (Cortesía del Dr. Arthur Weinberg, Department of Pathology, University of Texas, Southwestern Medical Center, Dallas, TX.) B, Imagen parcial de una neurona con el microscopio electrónico que presenta lisosomas muy marcados en forma de ovillo. Arriba se observa parte del núcleo. (Microfotografía electrónica por cortesía del Dr. Joe Rutledge, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX.)

nan un aspecto esponjoso al citoplasma (Fig. 6-15). En los cortes por congelación del tejido en fresco, las vacuolas se tiñen con los colorantes de la grasa, como el Sudán negro B y el *oil red O*. Mediante microscopía electrónica se confirma que las vacuolas son lisosomas hinchados secundariamente, y suelen contener cuerpos membranosos citoplásmicos parecidos por su aspecto a las láminas concéntricas de mielina. A veces, los lisosomas adoptan la forma de una empalizada de láminas paralelas, dando lugar a los llamados cuerpos cebra.

Los fagocitos espumosos cargados de lípidos se encuentran en el bazo, hígado, ganglios linfáticos, amígdalas, aparato digestivo y en los pulmones. La afectación del bazo produce habitualmente una esplenomegalia masiva, que supone a veces hasta 10 veces el peso del bazo normal, pero la hepatomegalia no suele ser tan acusada. Todos los ganglios linfáticos presentan en general un aumento de tamaño de moderado a intenso.

La afectación cerebral y ocular merecen especial atención. Las circunvoluciones cerebrales están encochadas y los surcos ensanchados. La afectación neuronal es difusa, alcanzando a todas las zonas del sistema nervioso. La lesión histológica predominante es la vacuolización y balonamiento de las neuronas que, con el tiempo, causan la muerte de las células y la pérdida de sustancia cerebral. De un tercio a la mitad de los afectados presenta una mancha retiniana de color rojo cereza, de aspecto y origen parecidos a la de la enfermedad de Tay-Sachs, salvo que aquí el metabolito acumulado es la esfingomielin.

Al nacer ya puede haber manifestaciones clínicas, pero es casi seguro que son evidentes a los 6 meses de edad. Los lactantes suelen tener un típico abdomen prominente, debido a la hepatoesplenomegalia. Una vez aparecen los síntomas, van seguidos de retraso progresivo del crecimiento, vómitos, fiebre y adenopatías generalizadas, además de un deterioro creciente de la función psicomotora. La muerte llega como una liberación, generalmente durante el primer o segundo año de vida.

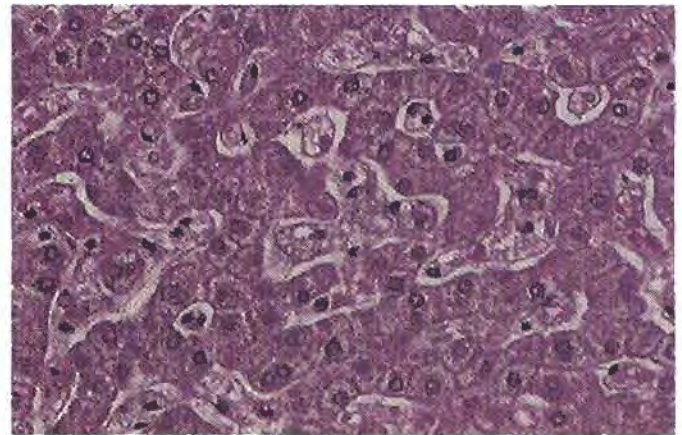


Figura 6-15

Hígado en la enfermedad de Niemann-Pick. Hepatocitos y células de Kupffer de aspecto esponjoso y vacuolado debido al depósito de lípidos. (Cortesía del Dr. Arthur Weinberg, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX.)

El diagnóstico se confirma por análisis bioquímicos determinando la actividad de la esfingomielinasa en biopsias de hígado o de la médula ósea. El gen de la esfingomielinasa ha sido clonado, y se puede identificar a los portadores y a los individuos afectados por los tipos A y B por análisis con sondas de DNA.

### Enfermedad de Gaucher

La *enfermedad de Gaucher* es un grupo de trastornos autosómicos recesivos causado por las mutaciones del gen que codifica la glucocerebrosidasa<sup>24</sup>. Este proceso es la enfermedad de depósito lisosómico más frecuente. El gen afectado codifica la cerebrosidasa, una enzima que normalmente separa residuos de glucosa de la ceramida. Como consecuencia de ello, los glucocerebrósidos se acumulan en las células fagocitarias principalmente pero, en algunas formas, también en el sistema nervioso central. Los glucocerebrósidos se forman constantemente en el catabolismo de los glucolípidos, procedentes sobre todo de las membranas celulares de los leucocitos y hematies viejos. Se distinguen tres subtipos clínicos de la enfermedad de Gaucher. El más frecuente, que da cuenta del 99 % de los casos, es el *tipo I*, o forma crónica no neuronopática, en el que *el depósito de glucocerebrósidos se limita a los fagocitos mononucleares de todo el cuerpo sin afectar al cerebro. En esta forma predominan las manifestaciones esplénicas y esqueléticas*. Esta afección aparece principalmente en judíos de origen europeo. Los pacientes tienen niveles bajos, pero detectables, de actividad de la glucocerebrosidasa. Existe una reducción, aunque no importante, de la esperanza de vida. El *tipo II*, o enfermedad de Gaucher neuronopática aguda, es la *forma cerebral aguda del lactante, que no tiene predilección por la raza judía. En los tejidos de estos pacientes no existe prácticamente ninguna actividad glucocerebrosidasa detectable*. También hay hepatoesplenomegalia en esta forma de la enfermedad de Gaucher, pero el cuadro clínico está dominado por las alteraciones progresivas del sistema nervioso central que conducen a la muerte prematuramente. A veces se distingue una tercera forma, el *tipo III*, que es intermedia entre los tipos I y II. Suele tratarse de pacientes jóvenes que tienen las manifestaciones generales características del tipo I, pero además presentan una afectación progresiva del sistema nervioso central, que suele comenzar hacia el segundo o tercer decenio de la vida. Estas formas peculiares tienen carácter familiar, y se deben a distintas mutaciones alélicas del gen estructural de la enzima.

**MORFOLOGÍA.** En todas las formas de enfermedad de Gaucher, los glucocerebrósidos se acumulan en enormes cantidades dentro de las células fagocitarias de todo el cuerpo. Estos fagocitos hinchados, conocidos como **células de Gaucher**, se encuentran en el bazo, hígado, médula ósea, ganglios linfáticos, amígdalas, timo y placas de Peyer. Pueden verse células parecidas en los tabiques alveolares y espacios aéreos del pulmón. A diferencia de las enfermedades por depósito de lípidos ya estudiadas, las células de Gaucher rara vez presentan vacuolas, y en su lugar tienen un citoplasma fibrilar que se ha comparado al papel de seda arrugado (Fig. 6-16). Las células de Gaucher suelen ser grandes y miden a veces has-

ta 100  $\mu\text{m}$  de diámetro; tienen uno o más núcleos oscuros y excéntricos. La tinción con el ácido peryódico de Schiff (PAS) suele ser intensamente positiva. Con el microscopio electrónico, se descubre que el aspecto fibrilar del citoplasma se debe a unos lisosomas alargados, estrados y cargados de lípidos, que se depositan formando pilas de doble capa<sup>25</sup>.

Al acumularse las células de Gaucher se producen varias lesiones anatómicas macroscópicas. En la variedad de tipo I, el bazo aumenta de tamaño, llegando a veces a pesar 10 kg. Su aspecto es uniformemente pálido o tiene una superficie moteada debida a acumulaciones focales de células de Gaucher. Hay adenopatías pequeñas a moderadas en todo el cuerpo. Las células de Gaucher que se acumulan en la médula ósea pueden causar pequeñas erosiones óseas localizadas, o grandes masas blandas de color gris y aspecto tumoral que producen deformidades esqueléticas o destruyen el hueso en cantidad suficiente para provocar fracturas. En los pacientes con afectación cerebral, las células de Gaucher aparecen en los espacios de Virchow-Robin, y las arteriolas están rodeadas de células adventiciales hinchadas. No hay depósito de lípidos en las neuronas, pero éstas aparecen arrugadas y sufren una destrucción progresiva. Se supone que los lípidos que se acumulan en las células fagocitarias que rodean a los vasos sanguíneos producen, de algún modo, efectos tóxicos sobre el tejido nervioso.

La evolución clínica de la enfermedad de Gaucher depende del tipo clínico. Los síntomas y signos del tipo I aparecen por vez primera en la vida adulta, y se deben a la esplenomegalia o a la afectación ósea. Lo más frecuente es que haya pancitopenia o trombocitopenia secundarias a hiperesplenismo. Si los espacios medulares se ensanchan mucho, aparecen fracturas patológicas y dolores óseos. Aunque la enfermedad tiene un curso progresivo en el adulto, es compatible con una larga vida. En los tipos II y III, predominan los trastornos funcionales del sistema nervioso central, con convulsiones y deterioro mental progresivo, pero también se afectan otros órganos, como el hígado, el bazo y los ganglios linfáticos.

Los homocigotos pueden diagnosticarse determinando la actividad de la glucocerebrosidasa en los leucocitos de la sangre periférica o en los extractos de fibroblastos cutáneos cultivados. Como hay una superposición considerable entre las concentraciones de la enzima en los sujetos normales y en los heterocigotos, la identificación de los portadores no puede hacerse mediante esos análisis. En cambio, para detectar a los heterocigotos se puede utilizar, en principio, la identificación de las mutaciones específicas. Ahora bien, como hay más de 30 mutaciones alélicas que pueden causar la enfermedad de Gaucher, tampoco se puede utilizar una sola prueba genética.

Como ocurre con todas las enfermedades de depósito lisosómico, el tratamiento de la enfermedad de Gaucher es difícil. La terapéutica sustitutiva con enzimas recombinantes es eficaz pero sumamente cara. Como el defecto fundamental reside en las células fagocitarias mononucleares que derivan de las células primitivas de la médula ósea, se ha intentado como solución el trasplante de médula ósea. En el futuro, los esfuerzos se dirigirán a corregir el déficit enzimático median-

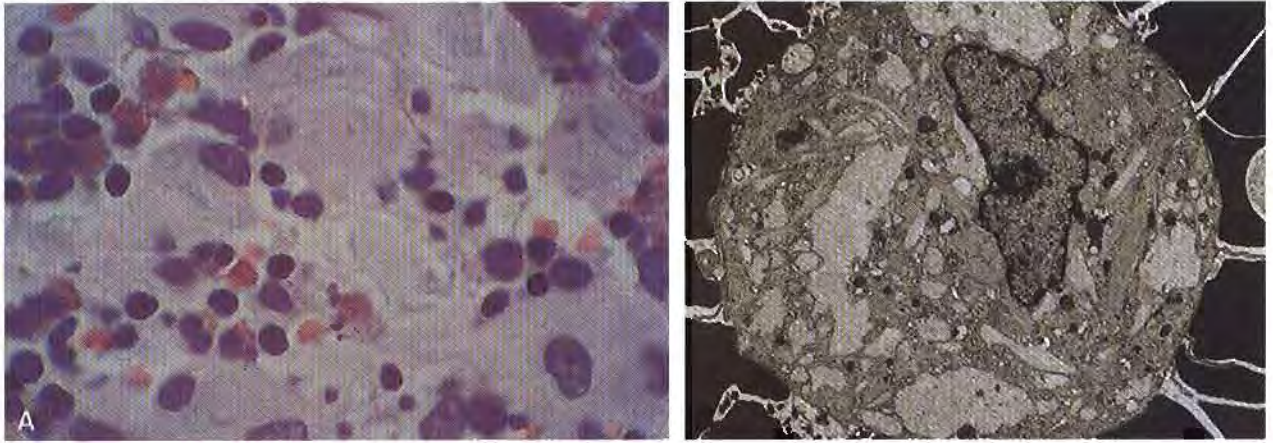


Figura 6-16

Médula ósea en la enfermedad de Gaucher. A. Células de Gaucher con abundante citoplasma granular cargado de lípidos. B. Microfotografía electrónica de las células de Gaucher con los lisosomas distendidos y alargados. (Cortesía del Dr. Mathew Frieze, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX.)

te una transferencia del gen normal de la glucocerebrosidasa a las células del paciente. Se ha obtenido un modelo de la enfermedad de Gaucher en el ratón mediante la rotura selectiva (inactivación) del gen de la glucocerebrosidasa murina<sup>26</sup>. Posiblemente se compruebe la utilidad de este modelo animal en el diseño de una terapéutica génica para la enfermedad de Gaucher.

### Mucopolisacaridosis

Las mucopolisacaridosis (MPS) son un grupo de síndromes íntimamente relacionados que se deben a déficit determinados genéticamente de las enzimas lisosómicas que intervienen en la degradación de los mucopolisacáridos (glucosaminoglucanos). Desde el punto de vista químico, los mucopolisacáridos son carbohidratos complejos de cadena larga que se unen a las proteínas y forman los proteoglicanos. Abundan en la sustancia fundamental del tejido conjuntivo. Los glucosaminoglucanos que se acumulan en las MPS son: el dermatán sulfato, heparán sulfato, queratán sulfato y condroitín sulfato<sup>27</sup>. Las enzimas que intervienen en la degradación de estas moléculas actúan separando a los azúcares terminales de las cadenas de polisacáridos que se encuentran a lo largo de un polipéptido o proteína central. Cuando la separación del azúcar terminal no puede realizarse, el resto de la cadena polisacárida no puede seguir degradándose, y esas cadenas se acumulan en los lisosomas de diversos tejidos y órganos del cuerpo, produciendo alteraciones somáticas y neurológicas graves.

Se han descrito varias formas clínicas de MPS, clasificadas numéricamente desde la MPS I a la MPS VII. Cada una de ellas se debe al déficit de una enzima distinta. Todas las MPS, salvo una, se heredan con carácter autosómico recesivo; la excepción, conocida como *síndrome de Hunter*, es recesiva ligada al cromosoma X. Dentro de cada grupo (p. ej., la MPS I, que se caracteriza por el déficit de  $\alpha$ -1-iduronidasa), existen subgrupos que se deben a alelos mutantes diferentes situados en el mismo locus genético. Así, la intensidad del déficit enzimático y la gravedad del cuadro clínico suelen variar incluso dentro del mismo grupo.

En general, las MPS son trastornos que afectan a muchos órganos, entre ellos: hígado, bazo, corazón y vasos sanguíneos. La mayoría de ellos se asocian a *rasgos faciales toscos, opacidades corneales, rigidez articular y retraso mental*. A menudo, hay un aumento de la excreción urinaria de los mucopolisacáridos acumulados.

**MORFOLOGÍA.** Los mucopolisacáridos suelen acumularse en las células fagocíticas mononucleares, células endoteliales, fibras musculares lisas de la íntima y en los fibroblastos de todo el cuerpo. Por eso se afectan a menudo el bazo, el hígado, la médula ósea, los ganglios linfáticos, los vasos sanguíneos y el corazón. Microscópicamente, las células afectadas están hinchadas y tienen un citoplasma de aspecto claro de donde procede el nombre de células balonadas. El citoplasma claro puede considerarse formado por numerosas vacuolas que, con el microscopio electrónico, aparecen como lisosomas hinchados y llenos de una sustancia finamente granulosa y PAS positiva que, bioquímicamente, corresponden a mucopolisacáridos. Se encuentran parecidos cambios lisosómicos en las neuronas de los síndromes caracterizados por afectación del sistema nervioso central. Sin embargo, además, algunos lisosomas neuronales ha sido sustituidos por cuerpos cebra laminados, que se parecen a los observados en la enfermedad de Niemann-Pick. **Son rasgos comunes a todas las MPS: la hepatoesplenomegalia, las deformidades esqueléticas, las lesiones valvulares y los depósitos subendoteliales en las arterias, especialmente en las coronarias, y las lesiones cerebrales.** En muchos de los síndromes más crónicos, las lesiones coronarias subendoteliales dan lugar a isquemia miocárdica. Por tanto, el infarto de miocardio y la insuficiencia cardíaca son causas importantes de muerte.

De las siete variedades conocidas, se describen aquí sólo dos síndromes bien caracterizados. El *síndrome de Hurler*, o MPS I H, debido al déficit de  $\alpha$ -1-iduronidasa, es una de las

formas más graves de MPS. Los niños afectados parecen normales al nacer, pero presentan hepatoesplenomegalia entre los 6 y 24 meses. Hay retraso del crecimiento y, como en otras formas de MPS, muestran rasgos faciales toscos y deformidades esqueléticas. La muerte se produce hacia los 6 a 10 años de edad y suele deberse a complicaciones cardiovasculares. El *síndrome de Hunter*, llamado también MPS II, se distingue del anterior por su modo de heredarse (ligado al cromosoma X), la ausencia de opacidades corneales y la evolución clínica más leve.

## ENFERMEDADES POR DEPÓSITO DE GLUCÓGENO (GLUCOGENOSIS)

Se conocen varios síndromes genéticos que se deben a un defecto metabólico de la síntesis o el catabolismo del glucógeno. Los mejor conocidos y más importantes son las *enfermedades por depósito de glucógeno*, causadas por deficiencias hereditarias de una de las enzimas que intervienen en la síntesis o en la degradación escalonada del glucógeno. Según la distribución normal de cada enzima en los tejidos, *el depósito de glucógeno en estos procesos puede limitarse a pocos tejidos, puede ser más amplio aunque sin afectarlos a todos, o puede estar repartido de forma difusa y generalizada*<sup>28</sup>.

La importancia del déficit de una enzima específica se comprende mejor conociendo el metabolismo normal del glucógeno (Fig. 6-17). Como es bien sabido, el glucógeno es una forma de almacenamiento de la glucosa. La síntesis del glucógeno comienza con la conversión de la glucosa en glucosa-6-fosfato por la acción de una hexocinasa (glucocinasa). Después, una fosfoglucomutasa convierte a la glucosa-6-fosfato en glucosa-1-fosfato, y ésta se transforma en uridina difosfoglucosa. Al final se forma un gran polímero muy ramificado (peso molecular de hasta 100 millones), que contiene hasta 10 000 moléculas de glucosa unidas por puentes de  $\alpha$ -1,4-glucósido. La cadena de glucógeno y sus ramas siguen alargándose al incorporarse más moléculas de glucosa gracias a la acción de las sintetetas de glucógeno. Para la degradación, hay varias fosforilasas en el hígado y el músculo que separan unidades de glucosa-1-fosfato de la molécula de glucógeno, hasta que quedan unos cuatro residuos de glucosa en cada rama, dejando así un oligosacárido de ramas cortas llamado *dextrina límite*. Éste puede seguir degradándose, pero sólo gracias a la enzima desramificante. Además de estas vías principales, el glucógeno se degrada también en los lisosomas por la acción de la maltasa ácida. Si hay déficit de esta enzima, el glucógeno de los lisosomas no es accesible a la degradación que llevan a cabo las enzimas citoplásmicas, como las fosforilasas.

Basándose en cada déficit enzimático y en el correspondiente cuadro clínico, las glucogenosis se han dividido clásicamente en una docena aproximadamente de síndromes designados con números romanos, y esa lista sigue aumentando. En lugar de describir cada síndrome, presentamos una clasificación más manejable basada en la fisiopatología de estos trastornos<sup>29</sup>. Según este enfoque, las glucogenosis pueden dividirse en tres grupos principales:

■ **Formas hepáticas.** Como es bien sabido, el hígado desempeña un papel esencial en el metabolismo del glucógeno. Este órgano contiene enzimas para sintetizar el glucógeno destinado a depositarse, y también para degradarlo y obtener moléculas de glucosa, que pasan seguidamente a la san-

gre. Por tanto, un déficit hereditario de las enzimas responsables del metabolismo del glucógeno provoca no sólo un depósito de glucógeno en el hígado, sino también un descenso del nivel de la glucosa en sangre (hipoglucemia) (Fig. 6-18). El déficit de la enzima glucosa-6-fosfatasa (enfermedad de von Gierke, o glucogenosis de tipo I) es un ejemplo excelente de la forma hepático-hipoglucémica de las glucogenosis (Tabla 6-6). Otros ejemplos son la ausencia de fosforilasa y de la enzima desramificante hepáticas, que actúan durante la degradación del glucógeno (véase Fig. 6-17). En todos estos casos, *el glucógeno se acumula en muchos órganos, pero la hepatomegalia y la hipoglucemia son las manifestaciones más destacadas del cuadro clínico.*

■ **Formas miopáticas.** A diferencia del hígado, el glucógeno de los músculos estriados se utiliza preferentemente como fuente de energía. Ésta se obtiene mediante la glucólisis, que conduce, en último término, a la formación de lactato (véase Fig. 6-18). Si hay déficit de las enzimas que alimentan la vía de la glucólisis, el glucógeno se deposita en los músculos y esto se acompaña de debilidad muscular, debido a la menor producción de energía. Como ejemplos de este grupo se encuentran el déficit de fosforilasa muscular (enfermedad de McArdle, o glucogenosis tipo V), de fosfofructocinasa muscular (glucogenosis tipo VII) y algunas otras. *Normalmente, las personas afectadas por una forma miopática de glucogenosis presentan calambres musculares después de realizar ejercicio y una elevación insuficiente de los niveles de lactato en sangre después del ejercicio físico, como consecuencia del bloqueo de la glucólisis.*

■ Las enfermedades por depósito de glucógeno asociadas a 1) déficit de  $\alpha$ -glucosidasa (maltasa ácida) y 2) falta de la enzima ramificante no encajan en las formas hepáticas y musculares que se han descrito. Estas otras formas se asocian al depósito de glucógeno en muchos órganos y a una muerte precoz. La maltasa ácida es una enzima lisosómica y, por tanto, su déficit produce una enfermedad por depósito de glucógeno lisosómico (glucogenosis de tipo II, o enfermedad de Pompe) en todos los órganos, aunque la cardiomegalia es lo más destacado (Fig. 6-19). La glucogenosis por déficit de la enzima ramificante (tipo IV) se asocia al depósito difuso de una forma anormal de glucógeno, que produce efectos nocivos sobre el encéfalo, corazón, músculos esqueléticos e hígado.

En la Tabla 6-6 se resumen, como ejemplos, las manifestaciones principales de los tres grupos de glucogenosis mencionados. Los detalles de las demás formas pueden encontrarse en los textos especializados<sup>31</sup>.

## ALCAPTONURIA (OCRONOSIS)

La alcaptonuria, el primer error congénito del metabolismo descubierto en el hombre, fue identificada por Garrod. Es un proceso autosómico recesivo en el que *la ausencia de oxidasa homogentísica bloquea el metabolismo de la fenilalanina-tirosina a nivel del ácido homogentísico*. Debido a ello, el ácido homogentísico se acumula en el cuerpo y se excreta en gran cantidad, comunicando un color negro a la orina cuando se la deja en reposo para que se oxide<sup>33</sup>. El gen que codifica la oxidasa homogentísica, situado en 3q21, fue clonado en 1996<sup>34</sup>. 64 años después de la primera descripción, por Garrod, de la enfermedad.

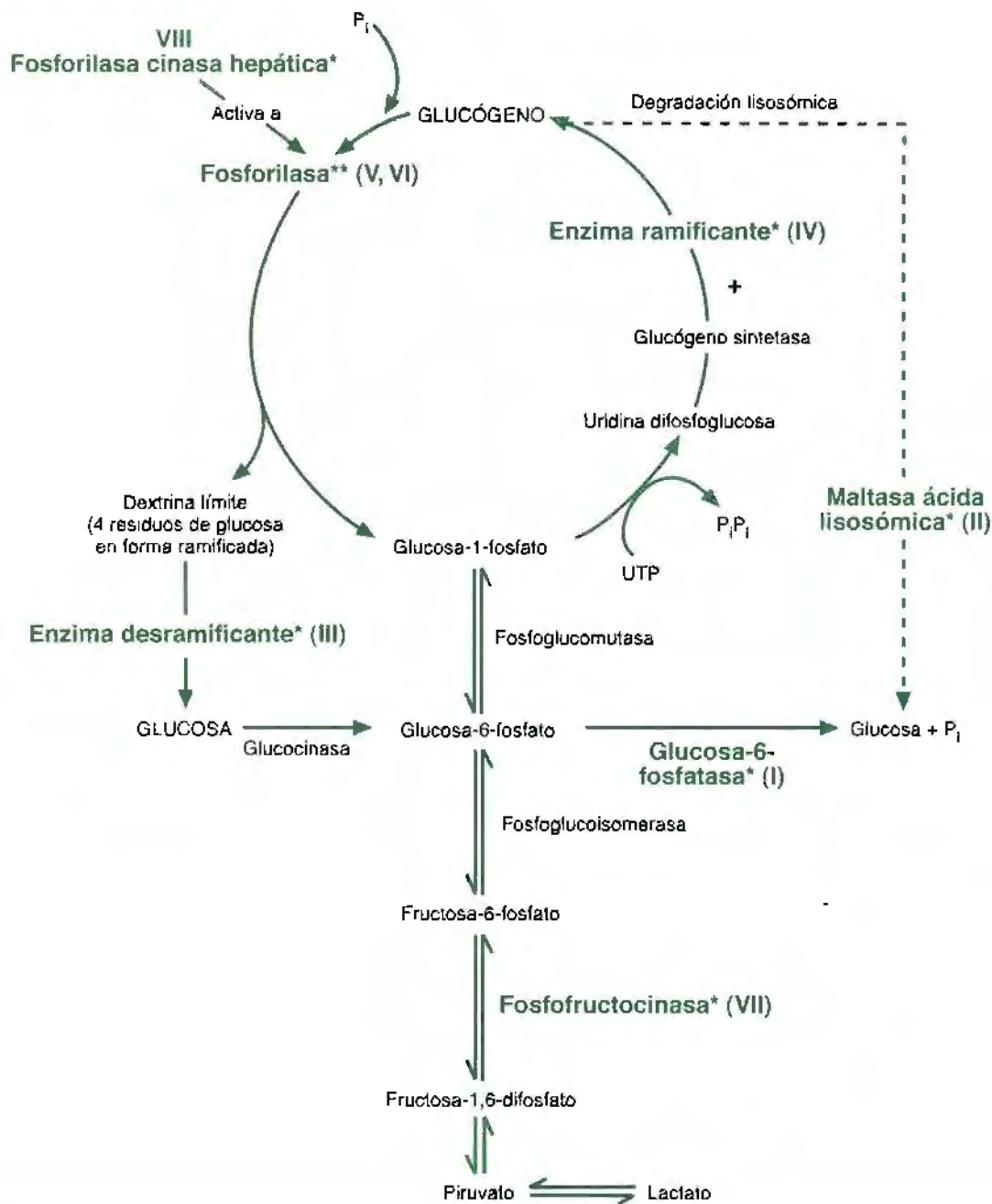
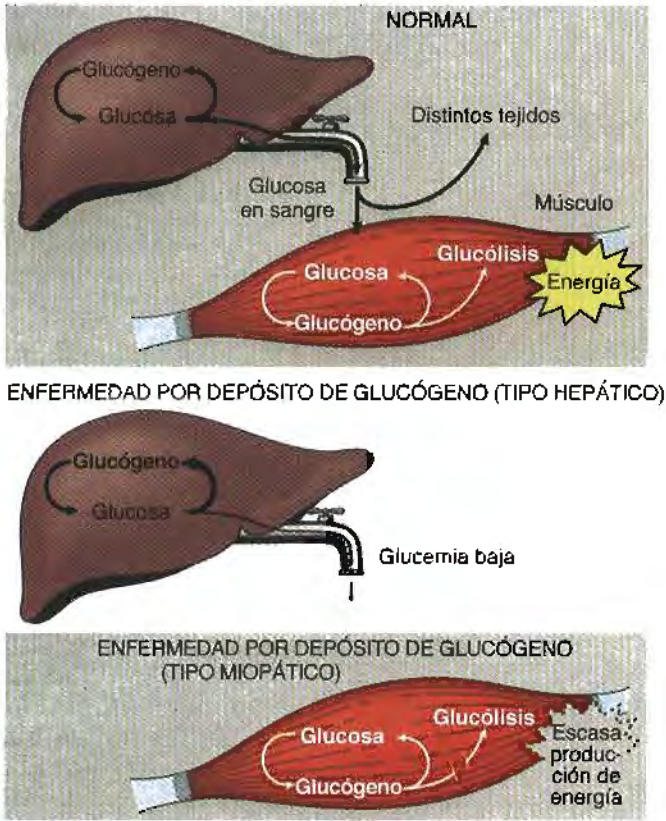


Figura 6-17

Vías del metabolismo del glucógeno. Los asteriscos señalan los déficit enzimáticos que existen en las enfermedades por depósito de glucógeno. Los números romanos indican el tipo de glucogenosis que acompaña al déficit de una determinada enzima. Los tipos V y VI se deben a déficit de las fosforilasas muscular y hepática, respectivamente. (Modificado de Hers H, et al: Glycogen storage diseases. En Scriver CR, et al (eds): The Metabolic Basis of Inherited Disease, 6.ª ed. Nueva York, McGraw-Hill, 1989, p.425.)

**MORFOLOGÍA.** El ácido homogentísico retenido se une selectivamente al colágeno de los tejidos conjuntivos, tendones y cartilago, a los que pigmenta de color azul oscuro (**ocronosis**), hecho que resulta más evidente en las orejas, nariz y mejillas. **Sin embargo, las consecuencias más graves de la ocronosis derivan del depósito del pigmento en el cartilago articu-**

**lar.** De algún modo no aclarado, el pigmento hace que el cartilago pierda su resistencia normal y se vuelva frágil y fibrilar<sup>35</sup>. La erosión que el desgaste al desgarrar provoca en este cartilago anormal hace que el hueso subcondral quede al descubierto, pero además es frecuente que diminutos fragmentos del cartilago fibrilar penetren en el hueso subyacente, agrava-



ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE GLUCÓGENO (TIPO HEPÁTICO)

ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE GLUCÓGENO (TIPO MIOFÁTICO)

Figura 6-18

Arriba: esquema simplificado del metabolismo del glucógeno en el hígado y los músculos esqueléticos. En el centro: consecuencias del déficit hereditario de las enzimas hepáticas que intervienen en el metabolismo del glucógeno. Abajo: consecuencias de un déficit hereditario de las enzimas que metabolizan el glucógeno en los músculos esqueléticos.

vando la lesión. La columna vertebral, especialmente, los discos intervertebrales, son los principales sitios afectados, pero más tarde pueden afectarse las rodillas, hombros y caderas. Las pequeñas articulaciones de las manos y los pies suelen quedar respetadas.

Aunque el defecto metabólico existe desde el nacimiento, la artropatía degenerativa aparece lentamente y no suele manifestarse clínicamente de una forma evidente hasta el cuarto decenio de la vida. Aunque no amenaza la vida, la enfermedad puede ser muy invalidante. La incapacidad puede ser tan extrema como la que producen las formas graves de artrosis (Capítulo 28) de los ancianos, con la diferencia de que la artropatía de la alcaptonuria aparece a edades mucho más tempranas.

### Trastornos asociados a defectos de las proteínas que regulan el crecimiento celular

El crecimiento y diferenciación normal de las células están regulados por dos clases de genes: los protooncogenes y los

genes de supresión tumoral, cuyos productos estimulan o inhiben el crecimiento celular (Capítulos 4 y 8). Ya se sabe con certeza que las mutaciones de estas dos clases de genes son importantes para la patogenia de los tumores. En la inmensa mayoría de los casos, las mutaciones causantes de cáncer afectan a las células somáticas y por tanto no son transmitidas por la línea de las células germinales. Sin embargo, en un 5 % aproximadamente de todos los cánceres, las mutaciones que se transmiten por la línea germinal contribuyen a la aparición del cáncer. La mayoría de los cánceres familiares se heredan con carácter autosómico dominante, pero también se han descrito algunos procesos recesivos. Este tema se estudia con gran detalle en el Capítulo 8. Aquí se ofrece un ejemplo de dos neoplasias familiares frecuentes.

### NEUROFIBROMATOSIS: TIPOS 1 Y 2

Las neurofibromatosis comprenden dos trastornos autosómicos dominantes que afectan aproximadamente a 100 000 personas en EE.UU. Se conocen como *neurofibromatosis de tipo 1* (anteriormente llamada *enfermedad de von Recklinghausen*) y *neurofibromatosis de tipo 2* (antes llamada *neurofibromatosis del acústico*). Aunque sus manifestaciones clínicas coinciden en parte, estas dos entidades son genéticamente distintas<sup>36</sup>.

La neurofibromatosis de tipo 1 es un trastorno relativamente común, con una frecuencia de casi 1 por 3000 nacimientos. Un 50 % aproximadamente de los pacientes tienen una historia familiar clara compatible con una transmisión autosómica dominante, y el resto parecen corresponder a mutaciones nuevas. En los casos familiares, la expresividad del proceso es muy variable, pero la penetrancia es del 100 %. La neurofibromatosis de tipo 1 tiene tres características importantes: 1) *numerosos tumores nerviosos (neurofibromas) esparcidos por todas partes, sea en la superficie del cuerpo o en su interior*; 2) *muchas lesiones cutáneas pigmentadas, algunas de las cuales son manchas café con leche*; y 3) *hamartomas pigmentados del iris, llamados también nódulos de Lisch*. Estas manifestaciones cardinales pueden ir acompañadas de una serie desconcertante de otras anomalías (que se citan más adelante).

**MORFOLOGÍA.** Los neurofibromas aparecen o están unidos a los troncos nerviosos de cualquier punto de la piel. Incluidas las palmas de las manos y plantas de los pies, y también se les encuentra en cualquier sitio imaginable del interior del cuerpo, incluidos los nervios craneales. En las personas con neurofibromatosis de tipo 1 se encuentran tres clases de neurofibromas: cutáneos, subcutáneos y plexiformes. Los **neurofibromas cutáneos** o dérmicos son lesiones blandas, sesiles o pediculadas, cuyo número varía desde unos pocos a muchos cientos. Los **neurofibromas subcutáneos** crecen inmediatamente por debajo de la piel; forman masas firmes y redondeadas que, a menudo, son dolorosas. Los neurofibromas cutáneos y subcutáneos pueden ser lesiones menores de 1 cm de diámetro; lesiones pedunculadas de mediano tamaño; o masas voluminosas con muchos lóbulos péndulos de 20 cm o más de diámetro máximo. Esta última variedad, conocida como **neurofi-**

Tabla 6-6. PRINCIPALES SUBGRUPOS DE GLUCOGENOSIS

Categoría clínicopatológica	Tipo específico	Déficit enzimático	Alteraciones morfológicas	Manifestaciones clínicas
<b>Tipo hepático</b>	Hepatorrenal: enfermedad de von Gierke (tipo I)	Glucosa-6-fosfatasa	Hepatomegalia: depósitos de glucógeno intracitoplásmico y pequeñas cantidades de lípidos; glucógeno intranuclear Nefromegalia: depósitos de glucógeno intracitoplásmico en las células corticales del epitelio tubular	Pacientes no tratados: retraso del crecimiento y desarrollo; hepatomegalia y nefromegalia. Hipoglucemia por falta de movilización de la glucosa que, a menudo, produce convulsiones. Hiperlipidemia e hiperuricemia debidas al deterioro del metabolismo de la glucosa; muchos pacientes presentan gota y xantomas cutáneos. Tendencia a sangrar por disfunción plaquetaria. La mayoría de los pacientes tratados sobreviven y presentan complicaciones tardías, p. ej., adenomas hepáticos
<b>Tipo miopático</b>	Síndrome de McArdle (tipo V)	Fosforilasa muscular	Afecta sólo al músculo esquelético: depósito de glucógeno, sobre todo de localización subsarcolémica	Calambres dolorosos con el ejercicio intenso. Mioglobinuria en 50 % de casos. Comienzo en la edad adulta (> 20 años). Falta de elevación del lactato en sangre venosa después del ejercicio muscular. Compatible con una longevidad normal
<b>Otros tipos</b>	Glucogenosis generalizada: enfermedad de Pompe (tipo II)	Glucosidasa lisosómica (maltaasa ácida)	Hepatomegalia ligera: balonización de los lisosomas por el glucógeno, con aspecto translúcido del citoplasma Cardiomegalia: glucógeno en el sarcoplasma y unido a la membrana Músculo esquelético: iguales que los del corazón (véase Cardiomegalia)	Cardiomegalia masiva, hipotonía muscular e insuficiencia cardiopulmonar a los 2 años. Hay una forma más leve del adulto con afectación exclusiva de la musculatura esquelética y que se manifiesta como una miopatía crónica

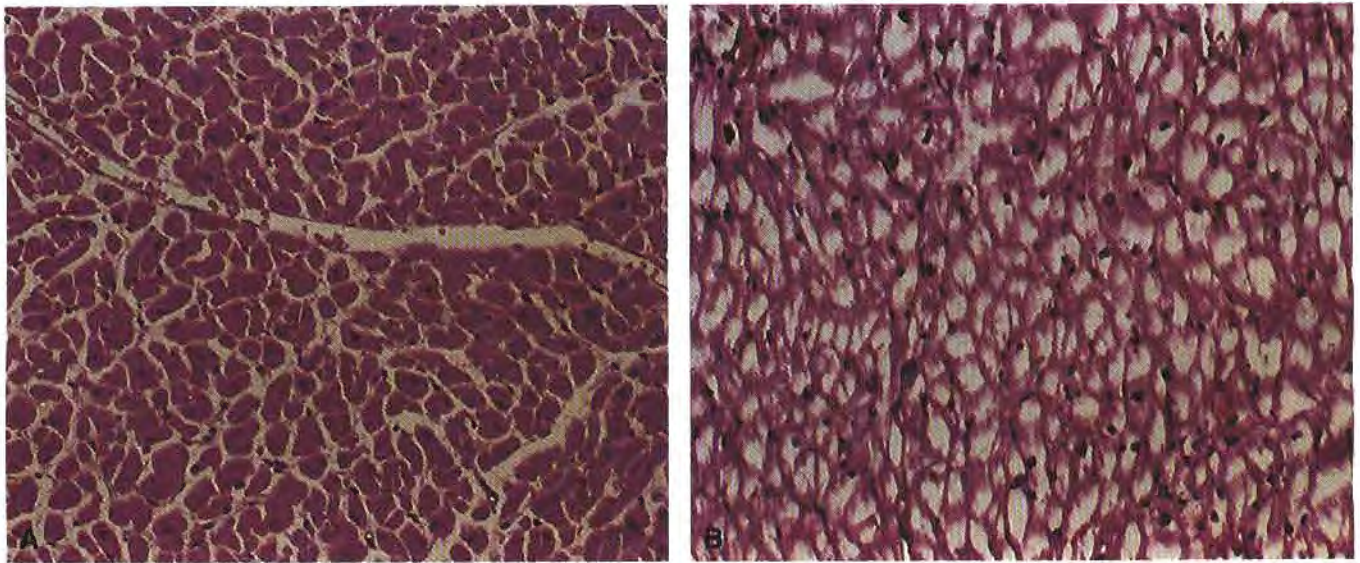


Figura 6-19

Enfermedad de Pompe (enfermedad por depósito de glucógeno, tipo II). A, Miocardio normal con citoplasma eosinófilo abundante. B, Paciente con enfermedad de Pompe (a igual aumento) cuyas fibras miocárdicas, llenas de glucógeno, se aprecian como espacios claros. (Cortesía del Dr. Trace Wornell, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX.)

**broma plexiforme**, afecta difusamente al tejido subcutáneo y contiene muchos nervios engrosados y tortuosos; la piel que los cubre suele estar hiperpigmentada. Estos neurofibromas pueden crecer enormemente, y provocar un sorprendente aumento de tamaño de un miembro o de otra parte del cuerpo. En el interior del cuerpo pueden encontrarse tumores parecidos, y en general las lesiones situadas en profundidad suelen ser grandes. Microscópicamente, los neurofibromas muestran una proliferación de todos los elementos de los nervios periféricos: neuritas, células de Schwann y fibroblastos. Habitualmente, estos componentes están dispersos en un estroma mixoide y laxo donde adoptan un patrón desordenado. En él predominan las células de Schwann alargadas y serpenteantes, con sus núcleos delgados y fusiformes. Esta estructura desordenada y laxa permite distinguir a estos tumores nerviosos de los schwannomas. Estos últimos, formados totalmente por células de Schwann, no sufren prácticamente nunca la transformación maligna, mientras que los neurofibromas plexiformes se malignizan en cerca del 5 % de los pacientes con neurofibromatosis de tipo 1<sup>37</sup>. La transformación maligna es más frecuente en los tumores plexiformes grandes unidos a los principales troncos nerviosos del cuello o los miembros. En cambio las lesiones superficiales, a pesar de su tamaño, raras veces se malignizan.

Las pigmentaciones cutáneas, el segundo elemento importante de este síndrome, aparecen en más del 90 % de los pacientes. Casi siempre se trata de máculas de color castaño claro o **café con leche**, de bordes generalmente lisos y localizadas con frecuencia sobre los troncos nerviosos. Suelen ser redondas u ovaladas, con su eje mayor paralelo al nervio cutáneo subyacente. Las personas normales pueden tener algunas manchas café con leche, pero es una máxima clínica que si un adulto presenta seis o más manchas de más de 1.5 cm de diámetro, es probable que padezca una neurofibromatosis 1.

Los **nódulos de Lisch** (hamartomas pigmentados del iris) se encuentran en más del 94 % de los pacientes de 6 o más años de edad. No producen ningún síntoma, pero son útiles para confirmar el diagnóstico.

Se han descrito otras muchas alteraciones asociadas en estos pacientes. Quizá la más frecuente (observada en un 30 a 50 % de los casos) sean las lesiones esqueléticas, que adoptan una morfología variable, como: 1) defectos o erosiones óseas debidas a neurofibromas contiguos al hueso, 2) escoliosis, 3) lesiones quísticas intraóseas, 4) quistes óseos subperiósticos, y 5) pseudoartrosis de la tibia. Los pacientes con neurofibromatosis de tipo 1 tienen un riesgo de dos a cuatro veces mayor de padecer otros tumores, especialmente, tumores de Wilms, rhabdomiomas, meningiomas, gliomas del nervio óptico y feocromocitomas. Los niños afectados están expuestos a enfermar de leucemia mieloide crónica.

Algunos pacientes con esta afección tienen un cociente intelectual (CI) normal, pero existe una tendencia inconfundible hacia una disminución de la inteligencia. Los neurofibromas del tubo digestivo pueden producir obstrucción o hemorragia gastrointestinal. La compresión y estrechez de una arteria re-

nal por un tumor puede causar hipertensión arterial. Debido a la variable expresión del gen, la amplitud de las manifestaciones clínicas es casi ilimitada, pero en último término, el diagnóstico se apoya en la coincidencia de numerosas manchas café con leche con abundantes tumores cutáneos. El gen de la neurofibromatosis de tipo 1 (NF-1) está situado en el cromosoma 17q11.2 y codifica una proteína llamada *neurofibromina*, que regula a la baja la función de la oncoproteína *p21 ras* (véase la sección sobre oncogenes, Capítulo 8). Por tanto, el NF-1 pertenece a la familia de los genes de supresión tumoral.

La neurofibromatosis de tipo 2 es un proceso autosómico dominante que causa la aparición de una serie de tumores, sobre todo de schwannomas acústicos bilaterales y muchos meningiomas. Estos pacientes también presentan gliomas que habitualmente sonependimomas de la médula espinal. En muchos casos hay además lesiones no tumorales, como infiltraciones nodulares de las células de Schwann dentro de la médula espinal (schwannosis), meningoangiomas (proliferación de células meníngicas y de los vasos sanguíneos dentro del cerebro) y hamartias gliales (colecciones nodulares microscópicas de células gliales en sitios anormales, como las que a menudo se forman en las capas superficiales y profundas de la corteza cerebral). También hay manchas café con leche, pero no se encuentran nódulos de Lisch en el iris. Este trastorno es mucho más raro que la neurofibromatosis de tipo 1, teniendo una frecuencia de 1 por cada 40 000 a 50 000 personas.

El gen de la NF-2, situado en el cromosoma 22q12, es también un gen de supresión tumoral. Como se verá en el Capítulo 8, el producto de este gen, llamado *merlina*, presenta semejanzas estructurales con una serie de proteínas del citoesqueleto<sup>38</sup>. La proteína está muy repartida por todos los tejidos, y sus funciones siguen siendo inciertas.

## TRASTORNOS DE HERENCIA MULTIFACTORIAL

Como se señaló antes, los trastornos multifactoriales se deben a la acción combinada de factores ambientales y de dos o más genes mutantes cuyos efectos se suman. El efecto debido al componente genético depende de la dosis: cuanto mayor es el número de genes nocivos heredados, más graves son las manifestaciones de la enfermedad. Como los factores ambientales influyen considerablemente en la expresión de estos trastornos genéticos, no se debe emplear el término de *herencia poligénica*.

Algunos rasgos fenotípicos normales dependen de una herencia multifactorial; es lo que ocurre con el color del cabello, de los ojos y la piel, con la estatura y la inteligencia. Estos caracteres ofrecen una variación continua en los grupos de población, y su curva de distribución es típica, en forma de campana. No obstante, las influencias ambientales modifican notablemente la expresión fenotípica de los rasgos multifactoriales. Por ejemplo, algunos grupos de diabéticos presentan muchos rasgos de un proceso multifactorial. Clínicamente, se sabe que la diabetes mellitus suele manifestarse después de ganar peso un individuo. Así pues, que la obesidad, lo mismo que otras influencias ambientales, desenmascara el rasgo genético de la diabetes. Los factores nutricionales pueden hacer incluso que los gemelos monocigóticos alcancen estaturas diferentes. Un niño privado de soportes culturales no puede alcanzar plenamente toda su capacidad intelectual.



Los siguientes datos, según está confirmado por la herencia multifactorial de las malformaciones congénitas y que, con toda probabilidad, se cumplen en otros procesos multifactoriales<sup>19</sup>, caracterizan a la herencia multifactorial:

- El riesgo de que se exprese un proceso multifactorial depende del número de genes mutantes heredados. Por tanto, el riesgo es mayor en los hermanos de los pacientes que tienen manifestaciones graves del proceso. Por ejemplo, el riesgo de labio leporino en los hermanos de un caso índice es del 2.5 % si el labio leporino es unilateral, pero llega al 6 % si es bilateral. Igualmente, cuanto mayor es el número de familiares afectados, mayor es el riesgo para otros familiares.
- El porcentaje de recidivas del trastorno (del orden del 2 al 7 %) es el mismo para todos los familiares de primer grado (es decir, los padres, hermanos y la descendencia) del individuo afectado. Por eso, si los padres han tenido un hijo afectado, el riesgo de que el segundo hijo lo esté también es del 2 al 7 %. Las mismas probabilidades existen de que esté afectado uno de los padres.
- Las probabilidades de que dos gemelos idénticos estén afectados es bastante menor del 100 %, pero es mucho mayor que la probabilidad de que los dos gemelos no idénticos estén afectados. Por ejemplo, la experiencia ha demostrado que la frecuencia de concordancia entre gemelos idénticos es del orden del 20 al 40 %.
- El riesgo de recidiva de la alteración fenotípica en los embarazos posteriores depende del resultado de los embarazos anteriores. Cuando existe un hijo afectado, hay hasta un 7 % de probabilidades de que el siguiente hijo lo esté también, pero después de dos hijos afectados, el riesgo se eleva al 9 %.
- La expresión de un rasgo multifactorial puede ser continua (ausencia de un fenotipo característico, p. ej., la estatura) o discontinua (cuando el fenotipo es característico, p. ej., la diabetes mellitus). En este último caso, la enfermedad sólo se expresa cuando las influencias combinadas de los genes y el ambiente superan cierto umbral. Por ejemplo, en la diabetes, el riesgo de expresión fenotípica aumenta cuando las concentraciones de glucosa en sangre sobrepasan cierto nivel.

Antes de asignar una enfermedad a este tipo de herencia hay que actuar con prudencia, y tener en cuenta muchos factores, evaluando ante todo el predominio del proceso en ciertas familias y excluyendo una posible transmisión de tipo mendeliano o cromosómico. Una gravedad variable de la enfermedad en cuestión debe hacer pensar en una herencia multifactorial, pero, como se señaló antes, la expresividad variable y la penetrancia escasa de los genes mendelianos mutantes también pueden justificar este fenómeno. Debido a estos problemas, a veces es difícil distinguir entre herencia mendeliana y herencia multifactorial.

A diferencia de los trastornos mendelianos, muchos de los cuales son poco frecuentes, el grupo multifactorial comprende algunas de las dolencias más frecuentes que afectan a los seres humanos (Tabla 6-7). La mayoría de esos trastornos se describen en otros capítulos de este libro.

## EL CARIOTIPO NORMAL

Como es bien sabido, las células somáticas humanas poseen 46 cromosomas, divididos en 22 pares de autosomas homólogo-

Tabla 6-7. TRASTORNOS MULTIFACTORIALES

Trastorno	Capítulo
Labio leporino o fisura palatina (o ambos)	Capítulo 17
Cardiopatías congénitas	Capítulo 13
Cardiopatía isquémica	Capítulo 13
Hipertensión	Capítulo 12
Gota	Capítulo 28
Diabetes mellitus	Capítulo 20
Estenosis pilórica	Capítulo 18

gos y dos cromosomas sexuales: XX en la mujer y XY en el varón. El estudio de los cromosomas (cariotipo) es el instrumento básico del citogenetista. La técnica habitual de separación de los cromosomas consiste en detener la mitosis de las células que están dividiéndose (en metafase) con la colchicina para, seguidamente teñir los cromosomas. En la metafase, cada cromosoma está formado por dos cromátidas unidas por un centrómero. El cariotipo es la fotografía o imagen típica de los cromosomas separados y teñidos en metafase, donde las parejas de cromosomas están ordenadas de mayor a menor longitud.

Se han ideado varios métodos de tinción que permiten identificar cada cromosoma concreto, basándose en el dibujo peculiar y constante de unas bandas alternativamente claras y oscuras que ofrece cada cromosoma. Una de las técnicas más habituales es la que emplea la tinción de Giemsa y de ahí el nombre de «bandeo G». En la Figura 6-20, se ofrece el cariotipo normal de un varón con bandeo G. Con esta técnica, se pueden detectar unas 400 a 800 bandas en cada serie haploide. La resolución lograda con las técnicas de bandeo puede aumentar enormemente si las células se toman durante la profase. Cada cromosoma aparece entonces muy alargado, y se pueden distinguir hasta 1500 bandas en el cariotipo. Con las técnicas de bandeo se puede lograr cierta identificación de cada cromosoma, una demarcación de los puntos exactos de rotura y otras alteraciones sutiles, que se describirán después.

Antes de finalizar el estudio del cariotipo normal, debe hacerse una referencia a la terminología empleada habitualmente en citogenética. Los cariotipos se suelen describir utilizando un sistema de notación laquigráfica. En general se emplea el orden siguiente: primero se anota el número total de cromosomas, seguido del complemento cromosómico sexual, y al final se describe cualquier anomalía. Por ejemplo, un varón con trisomía 21 se designa  $47,XY,+21$ . Algunas notaciones que indican alteraciones estructurales de los cromosomas se describen, junto a los procesos correspondientes, más adelante en otra sección. Aquí debemos decir que el brazo corto de un cromosoma se llama *p* (de pequeño), y el brazo largo se conoce como *q* (la letra siguiente del alfabeto). En un cariotipo con sus bandas reveladas, cada brazo del cromosoma se divide en dos o más regiones separadas por bandas más destacadas. Estas regiones se numeran (p. ej., 1, 2, 3,) desde el centrómero hacia afuera. Y después, cada región se subdivide en bandas y sub-bandas, que se ordenan numéricamente también (Fig. 6-21). De ese modo, la anotación  $Xp21.2$  indica un segmento cromosómico del brazo corto del cromosoma X, situado en la región 2, la banda 1 y la sub-banda 2.

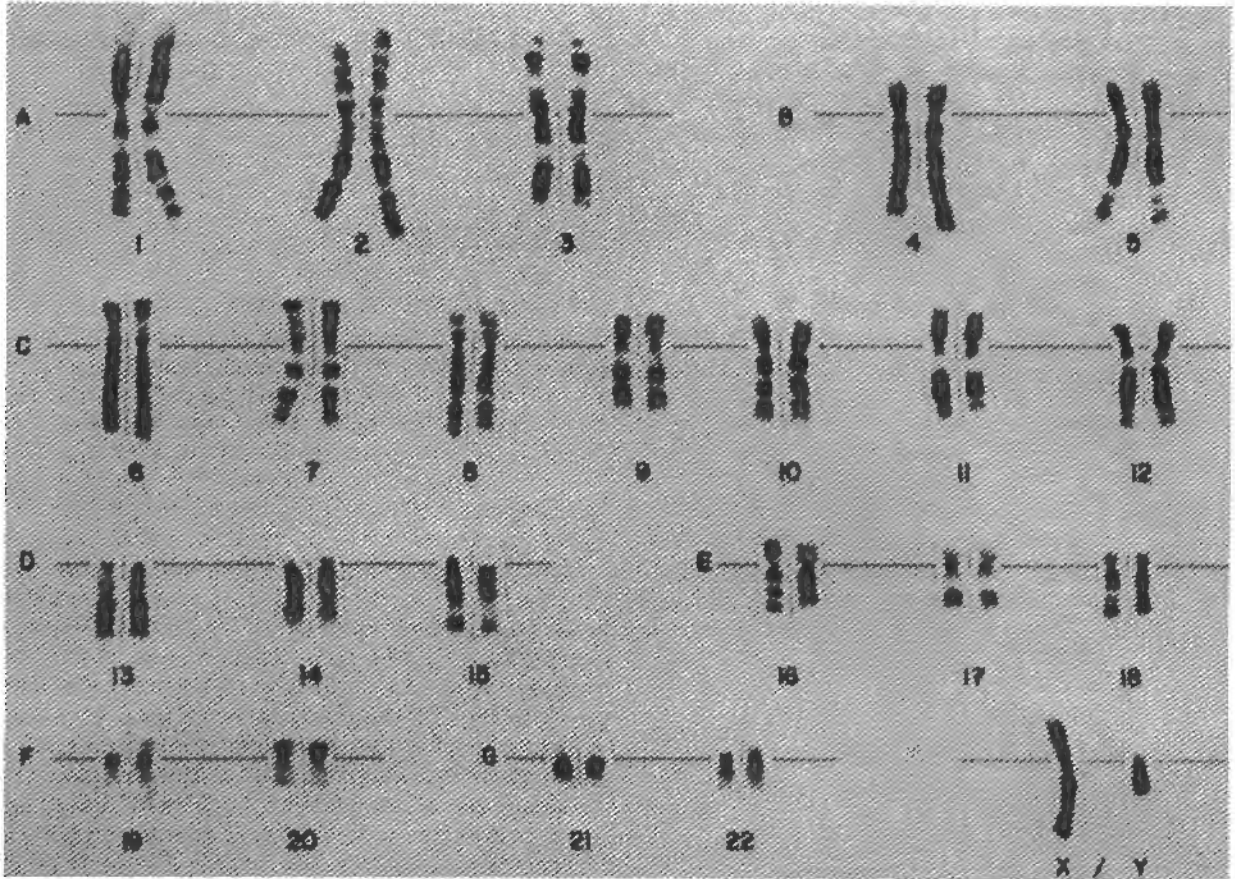


Figura 6-20

Cariotipo de un varón normal con bandeó G. (Cortesía de la Dra. Nancy Schneider, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX.)

**Hibridación fluorescente *in situ*.** La hibridación fluorescente *in situ* (FISH, *fluorescence in situ hybridization*) se ha convertido en una técnica auxiliar importante para la obtención sistemática del cariotipo y ha aumentado mucho el valor del análisis citogenético<sup>40</sup>. Una limitación importante es que sólo puede realizarse la determinación del cariotipo con células que están dividiéndose o cuya división puede ser estimulada *in vitro*. Este problema puede resolverse usando sondas de DNA que reconocen a determinadas secuencias de los cromosomas. Las sondas se marcan con colorantes fluorescentes y se aplican a los núcleos en interfase. Luego, la sonda se une a su secuencia complementaria en el cromosoma, y éste, al quedar marcado, se vuelve visible con el microscopio de fluorescencia (Fig. 6-22). Por tanto, la FISH se puede utilizar para numerar los cromosomas de un núcleo en interfase. Ahora bien, la técnica de la FISH no sólo sirve para revelar los núcleos en interfase. Usando sondas de DNA que son específicas de ciertas regiones de los cromosomas, la FISH se puede usar también para demostrar microdelecciones sutiles y translocaciones complejas que no se detectan fácilmente al realizar el cariotipo (Fig. 6-23). Además de su utilidad diagnóstica, la FISH es un poderoso instrumento para localizar genes que han sido recientemente aislados y que tienen interés clínico. Las nuevas secuencias del DNA se marcan con una tinción fluorescente y luego se aplican a los cromosomas separados en metafase. El DNA se une a su secuen-

cia complementaria y, por tanto, revela la localización del gen en un sitio específico. La tinción de los cromosomas es una ampliación de la FISH: permite marcar la totalidad de los cromosomas haciendo que una serie de sondas de DNA fluorescentes se unan a muchos puntos de un determinado cromosoma (Fig. 6-24). El número de cromosomas que pueden detectarse simultáneamente con esta tinción está limitado por el número de colorantes fluorescentes capaces de excitar a las distintas longitudes de onda del espectro de la luz visible. Por eso, la tinción de los cromosomas no puede usarse para revelar simultáneamente la totalidad de los 46 cromosomas humanos. Este inconveniente se ha salvado gracias al revelado espectral del cariotipo<sup>41</sup>. Utilizando una combinación de cinco fluorocromos y unas señales adecuadas obtenidas por ordenador, se ha conseguido visualizar todo el genoma humano (Fig. 6-25). El cariotipo espectral (SKY, *spectral karyotyping*) es tan valioso que bien podría llamarse «cariotipo espectacular».

## TRASTORNOS CITOGÉNÉTICOS

Las aberraciones que subyacen en los trastornos citogenéticos (mutaciones cromosómicas) pueden consistir en un número anormal de cromosomas o en alteraciones de la estructura

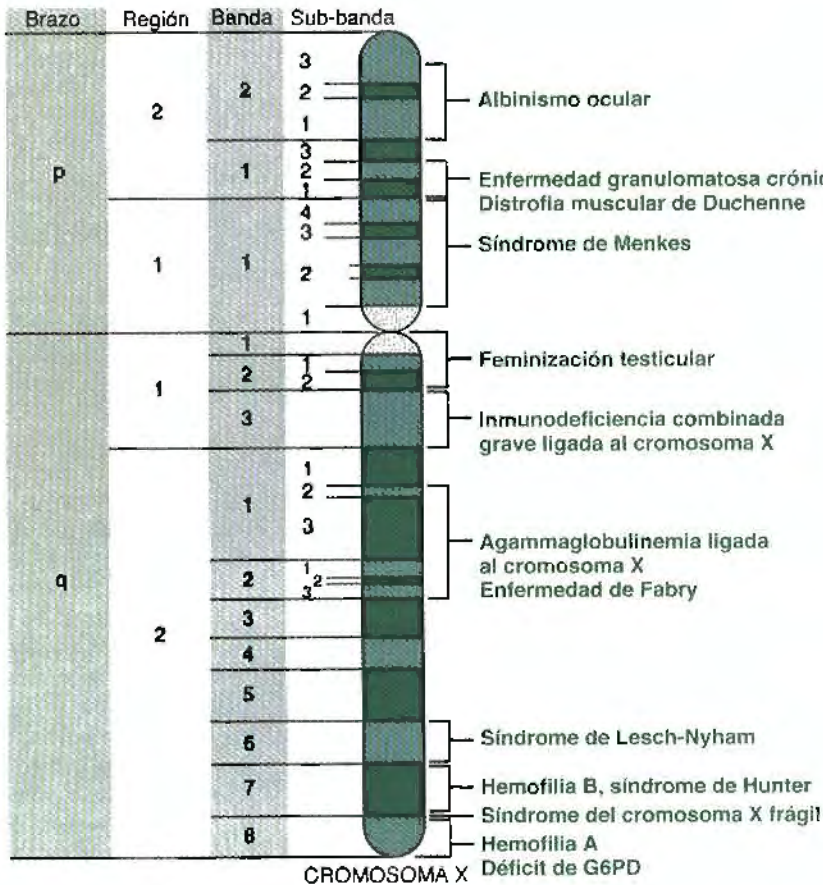


Figura 6-21

Detalle del cromosoma X perteneciente a un cariotipo bandeado (llamado también «idiograma»). Repárese en la nomenclatura de los brazos, las regiones, las bandas y las sub-bandas. A la derecha se señalan los lugares aproximados que ocupan algunos genes causantes de enfermedades.

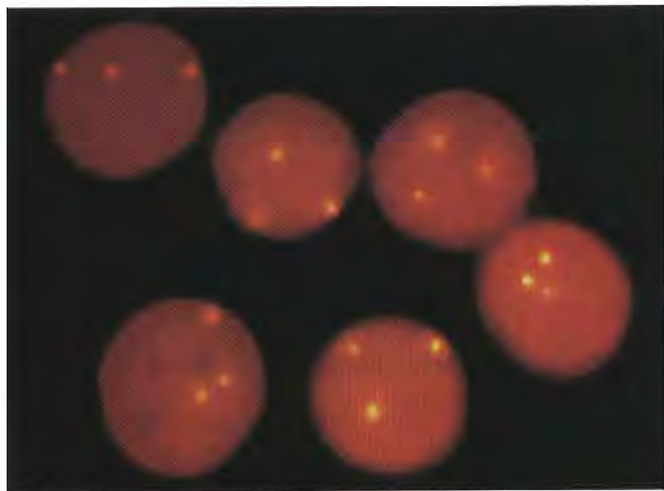


Figura 6-22

Hibridación fluorescente *in situ* (FISH). Núcleos en la interfase de un carcinoma hepático infantil (hepatoblastoma) teñidos con una sonda fluorescente de DNA que se hibrida al cromosoma 20. Con la luz ultravioleta, cada núcleo muestra tres puntos amarillos brillantes, que corresponden a tres copias del cromosoma 20. Las células diploides normales (no representadas) tienen dos puntos fluorescentes. (Cortesía del Dr. Vijay Tonk, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX.)



Figura 6-23

FISH. Extensión de una metafase donde se han usado dos sondas, una para los extremos terminales del cromosoma 22, y la otra para el locus D22S75 que permite cartografiar al cromosoma 22. Se han marcado los extremos terminales de los dos cromosomas 22. Uno de los cromosomas no se ha teñido con la sonda utilizada para el locus D22S75, indicando la existencia de una microdelección en esta región. Esta delección da lugar al síndrome de delección 22q11 descrito en la p. 173. (Cortesía de la Dra. Nancy Schneider, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX.)

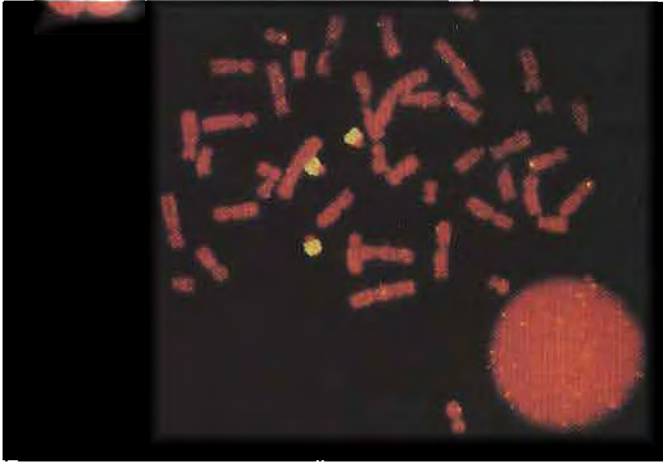


Figura 6-24

Tinción de los cromosomas con una colección de sondas del DNA específico del cromosoma 22. La existencia de tres cromosomas fluorescentes indica que el paciente tiene una trisomía 22. (Cortesía del Dr. Charleen M. Moore, The University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio, TX.)

de uno o varios cromosomas. La dotación cromosómica normal es 46,XX en la mujer y 46,XY en el varón. Cualquier múltiplo exacto del número haploide se llama *euploide*. Sin embargo, si se produce un error en la meiosis o en la mitosis, y una célula adquiere un complemento cromosómico que no es un múltiplo exacto de 23, estamos ante una *aneuploidía*. Las causas habituales de aneuploidía son la *no disyunción* y el

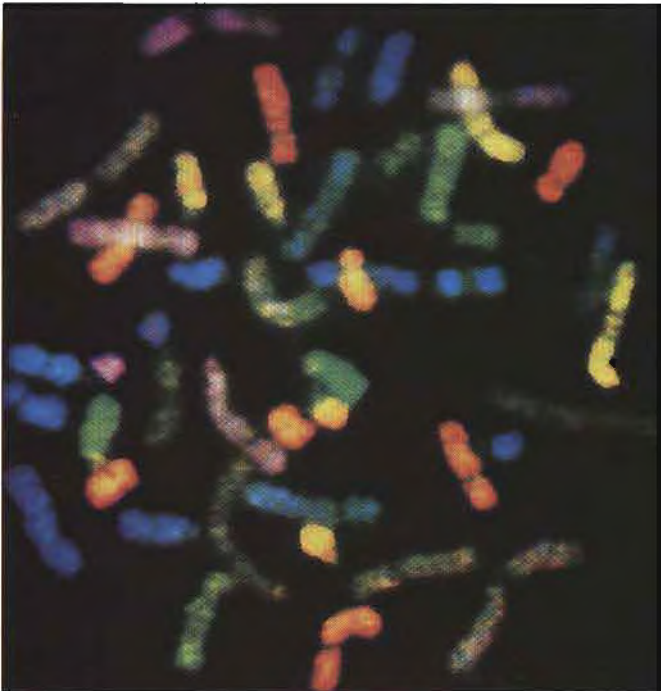


Figura 6-25

Cariotipo espectral. (Cortesía del Dr. Janet D. Rowley, University of Chicago Medical Center, Chicago, IL.)

*retraso de la anafase*. La primera ocurre cuando un par de cromosomas homólogos no se separan en la primera división meiótica, o cuando las dos cromátides no se separan en la segunda división meiótica o durante la multiplicación de la célula somática, produciéndose entonces dos células aneuploides. Cuando la no disyunción ocurre durante la gametogénesis, los gametos que se forman tienen un cromosoma más ( $n+1$ ) o un cromosoma menos ( $n-1$ ). Cuando esos gametos son fecundados por unos gametos normales se obtienen dos clases de cigotos: trisómicos ( $2n+1$ ) o monosómicos ( $2n-1$ ). En el retraso de la anafase, un cromosoma homólogo durante la meiosis, o una cromátide durante la mitosis, se rezaga y no se incorpora al núcleo celular. El resultado es una célula normal y otra con monosomía. Como se verá después, las monosomías o trisomías de los cromosomas sexuales, o incluso otras aberraciones más extrañas, son compatibles con la vida y suelen asociarse a cambios fenotípicos de intensidad variable. *La monosomía de un autosoma supone generalmente una pérdida de demasiada dotación genética para que la vida sea posible al nacer o incluso en la embriogénesis, mientras que varias trisomías autosómicas son compatibles con la supervivencia.* A excepción de la trisomía 21, todas producen unos lactantes gravemente afectados que casi siempre mueren a temprana edad.

En ocasiones, *los errores de la mitosis al comienzo del desarrollo dan lugar a dos o más poblaciones de células en el mismo individuo*, un proceso conocido como *mosaicismo*. El mosaicismo puede deberse a errores de la mitosis durante la división del óvulo fecundado o de las células somáticas. El mosaicismo de los cromosomas sexuales es relativamente frecuente. Un error durante la división del óvulo fecundado puede hacer que una de las células hijas reciba tres cromosomas sexuales, y que la otra reciba uno solo, dando lugar así, por ejemplo, al mosaico 45,X/47,XXX. Toda la descendencia celular derivada de esos precursores tendrá por tanto una dotación 47,XXX o una dotación 45,X. Una paciente con ese mosaico constituye una variedad del síndrome de Turner, donde la intensidad de los rasgos fenotípicos va a depender del número y distribución de las células 45,X. Si el error sucede en una división más tardía, el mosaico tendrá tres poblaciones de células, y habrá algunas con una dotación normal 46,XX (es decir, 45,X/46,XX/47,XXX). Si los errores de la mitosis se repiten, pueden aparecer muchas poblaciones celulares.

El mosaicismo autosómico parece ser mucho menos frecuente que el de los cromosomas sexuales. Los errores que ocurren durante las primeras divisiones mitóticas de los autosomas suelen producir mosaicos no viables con monosomía autosómica. Raras veces se tolera la pérdida de una línea celular inviable durante la embriogénesis, lo que produce un mosaico (p. ej., 46,XY/47,XY,+21). Este paciente tendría un mosaico con trisomía 21 y una expresión parcial del síndrome de Down, dependiendo del porcentaje de células que expresaran la trisomía.

El segundo grupo de aberraciones cromosómicas es el que se asocia a alteraciones en la estructura de los cromosomas. Para poder descubrirlo con la técnica habitual de bandedo, el proceso debe afectar a una cantidad bastante grande de DNA (unos 4 millones de pares de bases), que contenga varios genes. La resolución es mucho mayor utilizando la FISH. Los cambios estructurales de los cromosomas se deben habitualmente a roturas cromosómicas seguidas de la pérdida y reordenamiento del material genético. Estas alteraciones ya ocu-

ren espontáneamente en pequeña cuantía, pero aumentan tras la exposición a mutágenos ambientales, como las sustancias químicas y las radiaciones ionizantes. Además, hay algunos trastornos que se heredan con carácter autosómico recesivo (anemia de Fanconi, síndrome de Bloom y ataxia-telangiectasia) que se asocian a una inestabilidad cromosómica tan intensa que se les conoce como *síndromes por rotura de cromosomas*. Como se verá después en el Capítulo 8, estos procesos tienen un riesgo considerablemente mayor de aparición de un cáncer. En la siguiente sección, se repasará brevemente las formas más frecuentes de trastornos de la estructura cromosómica y las notaciones que se utilizan para designarlas.

La *deleción* es la pérdida de una parte de un cromosoma (Fig. 6-26). Puede afectar a la porción terminal o intermedia del mismo. Las deleciones terminales aparecen tras una sola rotura de un brazo del cromosoma, dejando suelto un fragmento que no contiene el centrómero y que se pierde después en la siguiente división celular. Se puede especificar la región y la banda donde se ha producido la rotura, por ejemplo, así: *46,XY,del(16)(p14)*, lo que significa una rotura ocurrida en la región 1, banda 4, del brazo corto del cromosoma 16. Las deleciones intermedias (o «intersticiales») ocurren cuando se producen dos líneas de rotura en el cromosoma y la región entre ambas se separa y se pierde.

Un *cromosoma en anillo* es una forma especial de deleción. Ocurre cuando la deleción de los dos extremos de un cromosoma va seguida de la fusión de los extremos seccionados (Fig. 6-26). Si se pierde bastante material genético, aparecen al-

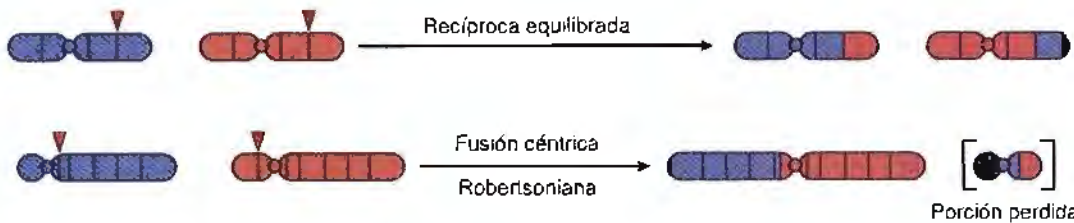
teraciones fenotípicas. Esto podría designarse así: *46,XY,r(14)*. Los cromosomas en anillo no se comportan normalmente durante la meiosis o la mitosis, y suelen tener serias consecuencias.

La *inversión* es un reordenamiento que consiste en dos roturas dentro de un mismo cromosoma seguida de una reincorporación, pero invertida, del fragmento intermedio resultante (Fig. 6-26). La inversión que afecta solamente a un brazo del cromosoma se llama *paracéntrica*. Si las roturas se producen en los extremos opuestos al centrómero, la inversión se llama *pericéntrica*. Las inversiones son totalmente compatibles con un desarrollo normal.

Los *isocromosomas* se forman cuando se pierde un brazo de un cromosoma y el brazo que queda se duplica, dando lugar a un cromosoma formado únicamente por dos brazos cortos o dos brazos largos (Fig. 6-26). La información genética que posee un isocromosoma es morfológicamente idéntica en ambos brazos. El isocromosoma que más frecuentemente se encuentra en los nacidos vivos es el que afecta al brazo largo del cromosoma X y que se designa *i(X)(q10)*. Este isocromosoma (Xq) se asocia a una monosomía de los genes situados en el brazo corto de X y a una trisomía de los genes localizados en el brazo largo de X.

En la *translocación*, un segmento de un cromosoma se traslada a otro cromosoma distinto (Fig. 6-26). En la forma llamada *translocación recíproca equilibrada*, hay roturas aisladas en cada uno de los dos cromosomas, y se produce por tanto un intercambio de material genético. Probablemente, esta clase de translocaciones no se descubriría si no fuera mediante las

### TRANSLOCACIONES



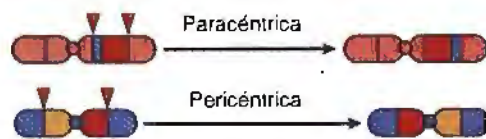
### ISOCROMOSOMAS



### DELECIONES



### INVERSIONES



### CROMOSOMA EN ANILLO



Figura 6-26

técnicas de bandedo. Una translocación recíproca equilibrada entre el brazo largo del cromosoma 2 y el brazo corto del cromosoma 5 se describiría así:  $46,XX,(2;5)(q31;p14)$ . Este individuo tiene 46 cromosomas con la morfología alterada de uno de los cromosomas 2 y de uno de los cromosomas 5. Como no se pierde material genético, el individuo es fenotípicamente normal. En cambio, un portador de la translocación equilibrada está más expuesto a producir gametos anormales. Por ejemplo, en el caso antes citado, se puede formar un gameto con un cromosoma 2 normal y un cromosoma 5 alterado por una translocación. Sería un gameto desequilibrado porque no tendría el complemento normal del material genético. Al ser fecundado después por un gameto normal, se formaría un cigoto anormal (desequilibrado), que iría seguido de un aborto o del alumbramiento de un feto malformado. Otro tipo de translocación importante, la *translocación robertsoniana* (o fusión céntrica), es la que se produce entre los cromosomas acrocéntricos. La rotura suele producirse cerca de los centrómeros de cada cromosoma. Después, al intercambiarse los segmentos, se obtiene un cromosoma muy grande y otro sumamente pequeño, que generalmente se pierde (Fig. 6-26); sin embargo, dada su escasa dotación genética, dicha pérdida es compatible con un fenotipo normal. La translocación robertsoniana entre dos cromosomas se encuentra en 1 de cada 1000 personas aparentemente normales. La importancia de esta clase de translocaciones también radica en que se produce una descendencia anormal, como se verá después en el síndrome de Down.

Los textos especializados describen muchas más aberraciones numéricas y estructurales: cada mes aumenta el número de cariotipos anormales que se descubren en los procesos hereditarios. Como se señaló antes, los trastornos cromosómicos que se detectan clínicamente son sólo la «punta de un iceberg». Se calcula que hay una anomalía cromosómica en un 7.5 % de todas las concepciones, y la mayoría de ellas son incompatibles con la supervivencia o con un feto vivo al nacer. Se diagnostican anomalías cromosómicas en un 50 % de los abortos espontáneos precoces y en un 5 % de los mortinatos y lactantes que mueren en el período posnatal inmediato. Incluso entre los lactantes que nacen vivos, la frecuencia de estas anomalías es del 0.5 al 1.0 %. Se sale del ámbito de este libro describir la mayoría de los trastornos cromosómicos conocidos. Se centrará la atención sólo en los más frecuentes.

## Trastornos citogenéticos que afectan a los autosomas

### TRISOMÍA 21 (SÍNDROME DE DOWN)

El síndrome de Down es la alteración cromosómica más frecuente y una causa importante de retraso mental. En los recién nacidos de EE.UU., su incidencia es de alrededor de 1 por 700. El 95 % aproximadamente de los afectados tiene la trisomía 21, así que su dotación genética es de 47 cromosomas (Fig. 6-27); casi todos los demás tienen un número de cromosomas normal, pero el material cromosómico adicional se encuentra en forma de una translocación. Como se señaló antes, la causa más frecuente de trisomía y, por tanto, del síndrome de Down es la falta de disyunción meiótica. Los padres de esos niños tienen un cariotipo normal y son individuos normales en todos los aspectos.

La edad de la madre influye mucho en la incidencia de la trisomía 21. Aparece en 1 de cada 1550 nacidos vivos de mujeres menores de 20 años, pero en 1 de cada 25 nacidos vivos de madres de más de 45 años<sup>6</sup>. Esta correlación con la edad de la madre sugiere que, en la mayoría de los casos, la falta de disyunción meiótica del cromosoma 21 tiene lugar en el óvulo. En los estudios donde se utilizan los polimorfismos del DNA para averiguar el origen paterno o materno del cromosoma 21, se ha descubierto que el cromosoma adicional es de origen materno en un 95 % de los casos de trisomía 21<sup>42,43</sup>. Aunque se han adelantado muchas hipótesis, sigue ignorándose la razón de esta mayor susceptibilidad del óvulo hacia la no disyunción.

En un 4 % aproximadamente de todos los casos de síndrome de Down, el material cromosómico adicional se debe a una translocación robertsoniana del brazo largo del cromosoma 21 a otro cromosoma acrocéntrico (p. ej., el 22, o el 14). Como el óvulo fecundado ya posee dos autosomas 21 normales, el material translocado aporta la misma dotación genética triplicada que la trisomía 21. Con frecuencia, aunque no siempre, estos casos son familiares y el cromosoma translocado se ha heredado de uno de los padres (habitualmente la madre), que es portador de una translocación robertsoniana, por ejemplo, de una madre con el siguiente cariotipo:  $45,XX,der(14;21)(q10;q10)$ . Teóricamente, el progenitor portador tiene una posibilidad entre tres de tener un hijo vivo con síndrome de Down, si bien la frecuencia real de niños afectados en esos casos es mucho menor. No se conoce bien la razón de esta discordancia. Cuando ninguno de los padres es portador de la translocación, el reordenamiento se produce durante la gametogénesis.

Alrededor del 1 % de los pacientes con síndrome de Down son mosaicos que tienen habitualmente una mezcla de dos clases de células, unas con 46 y otras con 47 cromosomas. Este mosaicismo se debe a la no disyunción mitótica del cromosoma 21 durante una etapa precoz de la embriogénesis. En esos casos, los síntomas son variables y más leves, dependiendo de la proporción de células anormales. En otras palabras, *en los casos de síndrome de Down debidos a translocación o a mosaicismos, la edad de la madre carece de importancia*.

Las manifestaciones clínicas que tienen valor diagnóstico en esta afección (Fig. 6-28) suelen ser muy evidentes, incluso al nacer. El perfil facial plano, las hendiduras palpebrales oblicuas y los pliegues de epicanto justifican las antiguas denominaciones de «mongolismo» e «idiocia mongólica». El síndrome de Down es una de las principales causas de retraso mental. Este retraso es grave; alrededor del 80 % de los afectados tienen un cociente intelectual (CI) de 25 a 50. Lo irónico es que estos niños gravemente disminuidos pueden tener un temperamento agradable y tímido, siendo posible educarlos con mayor facilidad que a sus hermanos, más afortunados y con menor tara cromosómica. Hay que señalar que algunos mosaicos con síndrome de Down presentan alteraciones fenotípicas leves y que, a veces, tienen una inteligencia normal o casi normal. Además de las alteraciones fenotípicas y el retraso mental citados, merecen reseñarse otras manifestaciones clínicas.

- Un 40 % aproximadamente de los casos tienen una cardiopatía congénita, siendo la más frecuente los defectos del revestimiento endocárdico, como las comunicaciones de tipo *ostium primum*, comunicación interauricular e interventricular, y las malformaciones de las válvulas auriculoventriculares. Estos problemas cardíacos son responsables

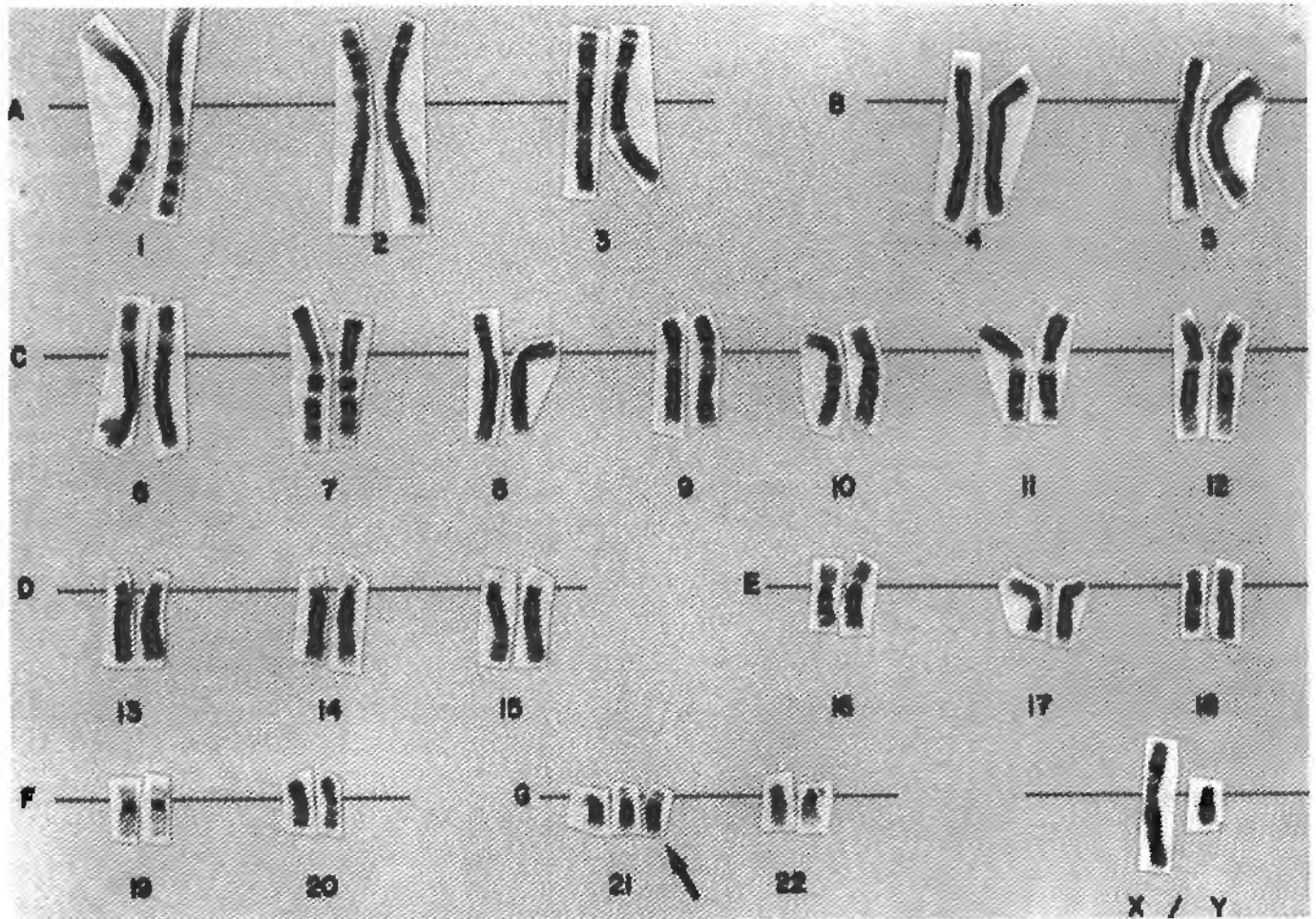


Figura 6-27

Cariotipo con bandeado G visible de un varón con trisomía 21. (Cortesía de la Dra. Nancy Schneider, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX.)

de la mayoría de las muertes que acontecen en la lactancia y la primera infancia. También se han registrado otras malformaciones congénitas, como la atresia del esófago y del intestino delgado<sup>44</sup>.

- Los niños con trisomía 21 tienen un riesgo 10 a 20 veces mayor de padecer una leucemia aguda. También aparecen leucemias linfoblásticas agudas y leucemias mieloides agudas. La distribución relativa de estas dos formas de leucemia es parecida en los niños con y sin síndrome de Down.
- Prácticamente todos los pacientes con trisomía 21 y más de 40 años de edad presentan las lesiones anatómicas características de la enfermedad de Alzheimer, un proceso degenerativo cerebral<sup>45</sup>.
- Los pacientes con síndrome de Down muestran reacciones inmunitarias anormales, que les predisponen a sufrir infecciones graves (especialmente pulmonares) y procesos tiroideos de mecanismo autoinmunitario. Aunque se han descrito diversas alteraciones, que afectan principalmente a algunos grupos de células T, no se conoce con claridad la base celular de estos trastornos inmunitarios.

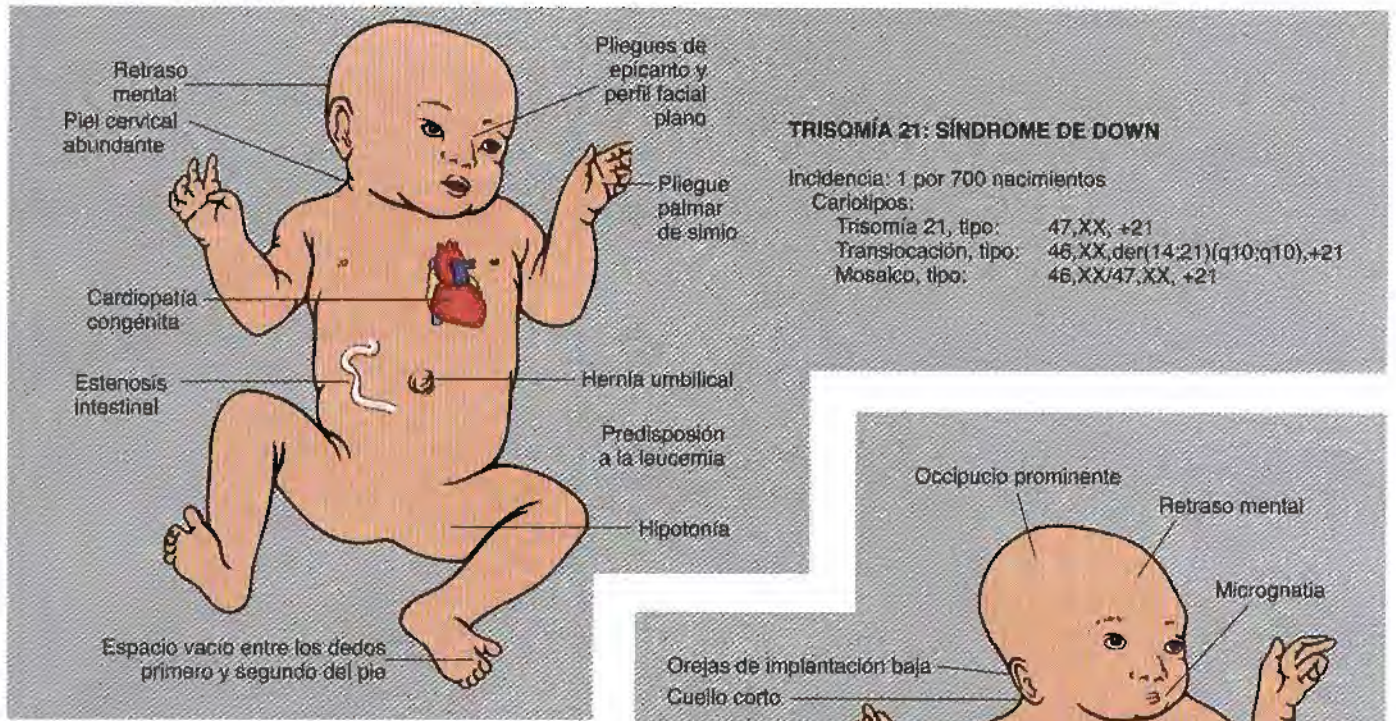
A pesar de estos problemas, el perfeccionamiento de la asistencia médica ha logrado aumentar la longevidad de los

pacientes con trisomía 21, y actualmente más del 80 % de ellos viven 30 o más años.

Desde hace decenios, se conocen tanto el cariotipo como las manifestaciones clínicas de la trisomía 21, pero se sabe poco sobre la base molecular del síndrome de Down. Sin embargo, los avances en la cartografía de los genes han conseguido que empiece a descifrarse el misterio<sup>47</sup>. Mediante un cuidadoso estudio de los pacientes con la variedad del síndrome de Down debida a una translocación y que presentan una trisomía 21 parcial, se ha averiguado que la zona del cromosoma 21 que es indispensable para la expresión de las alteraciones faciales, neurológicas y cardiovasculares está situada en las regiones 21q22.2 y 21q22.3. Los genes localizados dentro de esta «región obligada del síndrome de Down» tienen que ser esenciales para la patogenia del fenotipo del síndrome de Down, aunque su identidad sigue siendo desconocida.

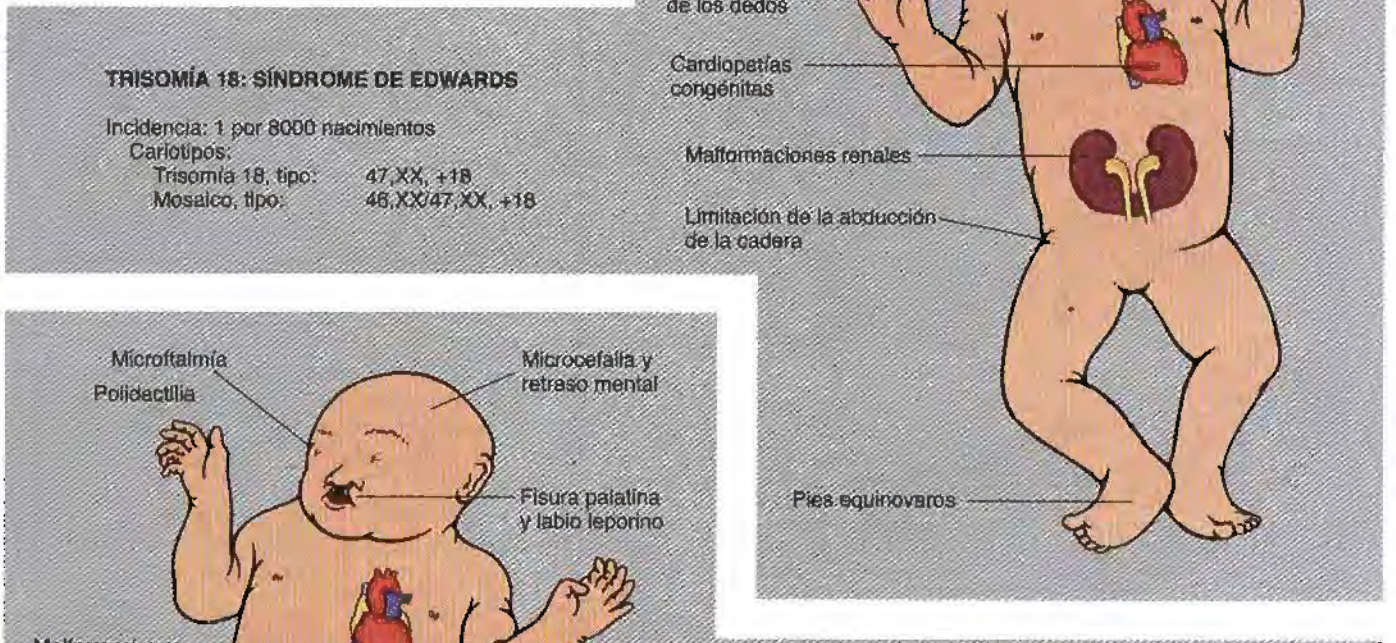
## OTRAS TRISOMÍAS

Se han descrito otras trisomías, que afectan a los cromosomas 8, 9, 13, 18 y 22. Sólo la trisomía 18 (síndrome de Edwards) y la trisomía 13 (síndrome de Patau) son lo bastante



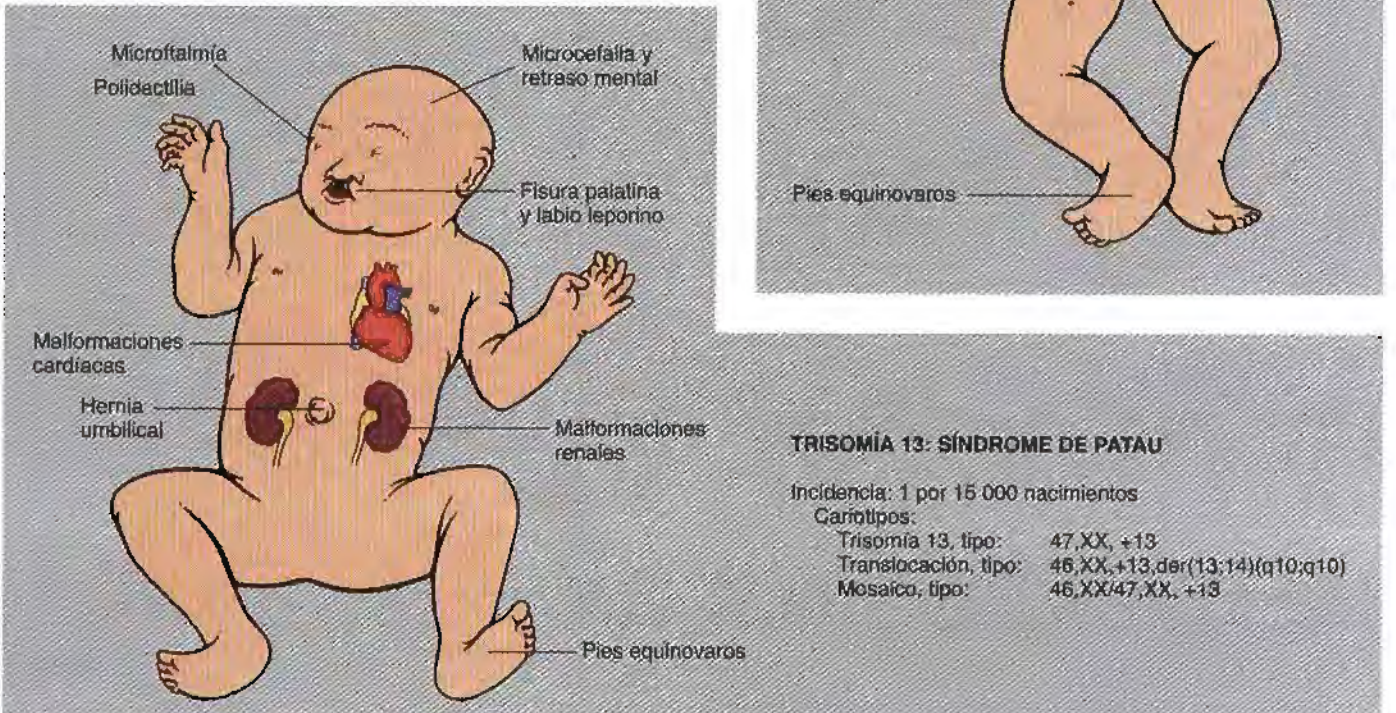
**TRISOMÍA 21: SÍNDROME DE DOWN**

Incidencia: 1 por 700 nacimientos  
 Cariotipos:  
 Trisomía 21, tipo: 47,XX,+21  
 Translocación, tipo: 46,XX,der(14;21)(q10;q10),+21  
 Mosaico, tipo: 46,XX/47,XX,+21



**TRISOMÍA 18: SÍNDROME DE EDWARDS**

Incidencia: 1 por 8000 nacimientos  
 Cariotipos:  
 Trisomía 18, tipo: 47,XX,+18  
 Mosaico, tipo: 46,XX/47,XX,+18



**TRISOMÍA 13: SÍNDROME DE PATAU**

Incidencia: 1 por 15 000 nacimientos  
 Cariotipos:  
 Trisomía 13, tipo: 47,XX,+13  
 Translocación, tipo: 46,XX,+13,der(13;14)(q10;q10)  
 Mosaico, tipo: 46,XX/47,XX,+13

Figura 6-28

Manifestaciones clínicas de algunas trisomías autosómicas.



frecuentes como para mencionarlas aquí brevemente. Como se señala en la Figura 6-28, tienen varias características cariotípicas y clínicas en común con la trisomía 21. Así, la mayoría de los casos proceden de la falta de disyunción meiótica y, por tanto, llevan consigo una copia adicional completa del cromosoma 18 o del cromosoma 13. También se ha observado una asociación con la edad avanzada de la madre, igual que en el síndrome de Down. Pero, a diferencia de la trisomía 21, las malformaciones son mucho más graves y variadas. La consecuencia es que estos lactantes sólo raras veces superan el primer año de vida; casi todos fallecen en unas semanas o meses.

## SÍNDROME DE LA DELECCIÓN CROMOSÓMICA 22q11

El síndrome de la delección cromosómica 22q11 abarca un grupo de trastornos debidos a una pequeña delección de la banda 11 del brazo largo del cromosoma 22<sup>48</sup>. Entre las manifestaciones clínicas de este síndrome se encuentran: cardiopatías congénitas, anomalías del paladar, dismorfia facial, retraso del desarrollo, inmunodeficiencia de células T de intensidad variable, e hipocalcemia. Anteriormente se pensó que estas manifestaciones clínicas correspondían a dos procesos diferentes: el *síndrome de DiGeorge* y el *síndrome velocardiocfacial*. Los pacientes con síndrome de DiGeorge tienen hipoplasia del timo, con la consiguiente inmunodeficiencia de células T (Capítulo 7), hipoplasia paratiroidea causante de hipocalcemia, diversas malformaciones cardíacas que afectan al tracto de salida, y ligeras anomalías faciales. Los rasgos clínicos del llamado síndrome velocardiocfacial consisten en dismorfia facial (nariz prominente, retrognatia), fisura palatina, anomalías cardiovascular y dificultades para el aprendizaje. Con menos frecuencia, estos pacientes tienen también inmunodeficiencia. Hasta hace poco tiempo, no se advirtió la coincidencia parcial de las manifestaciones clínicas de estos dos procesos (p. ej., las malformaciones cardíacas, la dismorfia facial); sólo se cayó en la cuenta al descubrirse que estos dos síndromes sin relación aparente se asociaban a una misma alteración citogenética. Desde entonces, para referirse a este proceso se ha acuñado el acrónimo CATCH 22 (anomalías cardíacas/faciales, déficit de células T por hipoplasia tímica, fisura [«cleft»] palatina, hipocalcemia por hipoparatiroidismo, debido todo ello a la delección 22q11). Aunque esta regla mnemotécnica resulta cómoda para recordar las características clínicas del síndrome de la delección 22q11, se debe evitar el uso del término «catch» porque parece despectivo para los pacientes.

Este proceso puede sospecharse por la clínica, pero la confirmación diagnóstica obliga a descubrir la delección mediante sondas de FISH (véase Fig. 6-23). Con este método, un 90 % aproximadamente de los casos diagnosticados anteriormente de síndrome de DiGeorge y un 60 % de los casos de síndrome velocardiocfacial tienen una delección de 22q11. Un 30 % de los pacientes con malformaciones cardíacas en tronco de cono, pero sin los demás defectos de este síndrome, muestran también delecciones de la misma región cromosómica.

Se desconoce la base molecular de este síndrome. El tamaño de la región desaparecida es lo suficiente grande (1.5 megabases, aproximadamente) para que abarque a muchos genes. La heterogeneidad clínica, con predominio de la inmunodeficiencia en unos casos (síndrome de DiGeorge) y de las dismorfias y anomalías cardíacas en otros, refleja probablemente

la ubicación y tamaño variables del segmento de esa región genética que se pierde. En ese fragmento que desaparece están localizados algunos genes, como los homólogos de *Drosophila* y los factores de transcripción de las levaduras y los de la segmentación embrionaria de *Drosophila*, pero hasta ahora no ha aparecido un solo gen al que pueda culpársele en exclusiva.

## Trastornos citogenéticos que afectan a los cromosomas sexuales

Las enfermedades genéticas debidas a alteraciones del cariotipo que afectan a los cromosomas sexuales son mucho más frecuentes que las relacionadas con alteraciones autosómicas. Además, los desequilibrios (por exceso o por defecto) de los cromosomas sexuales se toleran mucho mejor que los desequilibrios similares de los autosomas. Esa tolerancia depende, en gran parte, de dos factores que son característicos de los cromosomas sexuales: 1) inactivación (por «efecto Lyon») de todos los cromosomas X salvo uno, y 2) la pequeña cantidad de material genético que lleva consigo el cromosoma Y. Comentaremos estos hechos brevemente para comprender mejor los trastornos de los cromosomas sexuales.

En 1961, Lyon<sup>49</sup> describió la inactivación del cromosoma X, lo que ordinariamente se conoce como hipótesis de Lyon. Afirma que: 1) sólo uno de los cromosomas X actúa genéticamente, 2) el otro cromosoma X, de origen materno o paterno, sufre una heteropiconosis y se inactiva, 3) la inactivación de ese cromosoma X, materno o paterno, se produce de forma aleatoria en todas las células del blastocisto hacia el día 16 de la vida embrionaria, y 4) la inactivación del mismo cromosoma X se mantiene en todas las células derivadas de cada célula precursora. Así pues, la gran mayoría de mujeres normales son en realidad mosaicos y tienen dos poblaciones celulares, una con una X materna inactivada y otra con una X paterna inactivada. Esto explica que las mujeres tengan la misma cantidad de genes activos ligados al cromosoma X que los varones. El cromosoma X inactivo puede verse en los núcleos en interfase en forma de una pequeña masa oscura en contacto con la membrana nuclear, conocida como *corpúsculo de Barr* o *cromatina X*. Existen corpúsculos de Barr en todas las células somáticas de las mujeres normales, pero es más fácil demostrarlos en las preparaciones de células epiteliales planas de la boca.

Los principios básicos de la hipótesis de Lyon han resistido el paso del tiempo, si bien se han modificado algo. Por ejemplo, inicialmente se pensó que todos los genes del cromosoma X inactivo «se perdían». Pero mediante estudios moleculares más recientes se ha descubierto que muchos genes eluden la inactivación de X. Se supone que alguno de los genes que son expresados por ambos cromosomas X son importantes para el crecimiento y desarrollo normales. Esta idea se basa en el hecho de que los pacientes con monosomía del cromosoma X (síndrome de Turner; 45,X) presentan alteraciones somáticas y gonadales importantes. Si fuera suficiente una sola dotación de los genes ligados al cromosoma X, no se produciría ningún efecto nocivo en esos casos. Además, aunque se inactiva un cromosoma X en todas las células durante la embriogénesis, se reactiva selectivamente en las células germinales antes de la primera división meiótica. Por tanto, parece que se necesitan los dos cromosomas X para que la ovogénesis sea normal.

Con respecto al cromosoma Y, se sabe que este cromosoma es necesario y suficiente para el desarrollo de un varón. *Independientemente del número de cromosomas X que existan, la presencia de un solo cromosoma Y determina el sexo masculino.* El gen que impone el desarrollo de los testículos (*Sry* = región determinante del sexo del cromosoma Y) está localizado en la parte distal del brazo corto de Y<sup>50</sup>. Además, cada vez hay más pruebas de que algunos genes situados en el brazo largo de Y son esenciales para la espermatogénesis<sup>51</sup>. Con estas nociones previas, se revisarán algunas manifestaciones que son comunes a todos los trastornos de los cromosomas sexuales:

- *En general, inducen problemas crónicos sutiles relativos al desarrollo sexual y a la fecundidad.*
- *Son procesos difíciles de diagnosticar en el momento de nacer, y muchos se identifican por vez primera al llegar a la pubertad.*
- *En general, cuanto mayor es el número de cromosomas X, mayor es la probabilidad de que aparezca retraso mental, tanto en mujeres como en varones.*

A continuación, se describen los procesos más importantes debidos a aberraciones de los cromosomas sexuales.

## SÍNDROME DE KLINEFELTER

*El síndrome de Klinefelter se define mejor como un hipogonadismo masculino que aparece en sujetos con dos o más cromosomas X y uno o más cromosomas Y.* Es una de las formas más frecuentes de enfermedad genética con afectación de los cromosomas sexuales y, también, una de las causas más frecuentes de hipogonadismo del varón. Su incidencia es aproximadamente de 1 por cada 850 nacidos vivos varones. Raras veces se diagnostica antes de la pubertad, sobre todo porque la alteración testicular no es evidente hasta ese momento. La mayoría de los pacientes tiene un hábito corporal característico, con aumento de la distancia pubis-suelo, que produce un cuerpo de aspecto alargado. También son característicos: el hábito eunucoide, con piernas anormalmente largas; testículos pequeños y atróficos, a menudo junto a un pene pequeño; y la ausencia de caracteres sexuales secundarios propios del varón, como voz grave, vello facial y distribución masculina del vello pubiano. A veces hay ginecomastia. El CI es, en promedio, inferior al normal, pero no es frecuente el retraso mental. El cuadro típico no se observa en todos los casos, y el único hallazgo constante es el hipogonadismo. Existen siempre niveles plasmáticos de gonadotropinas elevados, especialmente de la hormona foliculoestimulante (FSH), mientras que las concentraciones de testosterona están disminuidas en grado variable. También hay valores medios elevados de estradiol en plasma, cuyo mecanismo se desconoce. El cociente estrógenos/testosterona indica el grado de feminización que existe en cada caso.

El síndrome de Klinefelter es la causa principal del deterioro de la espermatogénesis y de la esterilidad masculina. En algunos pacientes, los tubos seminíferos están totalmente atrofiados y han sido sustituidos por esbozos de colágeno hialino de color rosado. En otros casos, túbulos aparentemente normales están intercalados con túbulos atróficos. En algunos pacientes, todos los túbulos son primitivos, de aspecto embrionario, formados por cordones de células que

nunca tuvieron luces ni evolucionaron hacia la espermatogénesis del adulto. Destacan en cambio las células Leydig, debido a la atrofia y aglomeración de los túbulos.

El cuadro clásico del síndrome de Klinefelter se asocia al cariotipo 47,XXY (en el 82 % de los casos). Esta dotación se debe a la falta de disyunción durante la división meiótica de uno de los padres. La ausencia de disyunción materna durante la primera división meiótica explica poco más de la mitad de los casos, y el resto se debe a la falta de disyunción durante la primera división meiótica paterna. No hay diferencias fenotípicas entre quienes reciben el cromosoma X adicional del padre y quienes lo heredan de la madre. La madre tiene una edad avanzada en los casos asociados a errores de la ovogénesis. Además de este cariotipo clásico, un 15 % de los casos de síndrome de Klinefelter tiene diversos mosaicos, el más frecuente: 46,XY/47,XXY. Otras dotaciones son: 47,XXY/48,XXX o variaciones de la misma. Raras veces se han observado cariotipos 48,XXX o 49,XXXXY. Estos sujetos polisómicos para X tienen otras alteraciones somáticas, como criptorquidia, hipospadias, hipoplasia testicular más llamativa, y alteraciones esqueléticas, como prognatismo y sinostosis radiocubital.

## SÍNDROME XYY

En el varón pueden encontrarse cromosomas Y supernumerarios, que dan lugar a cariotipos 47,XYY o, incluso, a polisomías Y más numerosas. Alrededor del 1 por 1000 de los varones nacidos vivos tienen uno de esos cariotipos. Casi todos son fenotípicamente normales, aunque a menudo son personas excesivamente altas y, a veces, con acné grave. Según los datos actuales, su inteligencia parece estar dentro de lo normal.

La repercusión de los cromosomas Y adicionales sobre el comportamiento es dudosa y polémica. Estos cariotipos son más frecuentes entre los reclusos de centros penitenciarios. Los problemas de conducta adoptan la forma de comportamientos antisociales (no violentos), delincuencia y actos impulsivos teatrales. Según los estudios más recientes, parece que sólo un 1 a 2 % de los individuos con fenotipos XYY muestran estas desviaciones de la conducta; la inmensa mayoría no comete más actos antisociales que sus compañeros con menos cromosomas Y.

## SÍNDROME DE TURNER

*El síndrome de Turner se debe a una monosomía parcial o completa del cromosoma X y produce un hipogonadismo en pacientes fenotípicamente femeninas*<sup>52</sup>. Es la alteración más frecuente de los cromosomas sexuales en la mujer.

En las pacientes con síndrome de Turner, se han encontrado tres clases de alteraciones cariotípicas demostrables con los métodos citogenéticos sistemáticos. Al 57 %, aproximadamente, de los casos les falta todo un cromosoma X, siendo su cariotipo 45,X. Casi un tercio de los restantes (alrededor del 14 %) tienen alteraciones estructurales de los cromosomas X, y dos tercios (un 29 % aproximadamente) presentan mosaicismo. La consecuencia última de las alteraciones estructurales es la aparición de una monosomía parcial del cromosoma X. Las alteraciones del cromosoma X son, por orden de frecuencia: 1) delección del brazo corto, que origina la formación de un iso-

cromosoma del brazo largo: 46,X,i(X)(q10); 2) deleción de partes de los brazos largos y cortos, dando lugar a un cromosoma en anillo: 46,X,r(X); y 3) deleción de porciones del brazo corto o del brazo largo, dando: 46X,del(Xq) o 46X,del(Xp). Las pacientes con mosaico tienen una línea de células 45,X junto a una o más clases de células con cariotipos normales o anormales. Las mujeres con síndrome de Turner con mosaicismo pueden tener los siguientes cariotipos: 1) 45,X/46,XX; 2) 45,X/46,XY; 3) 45,X/47,XXX; o 4) 45,X/46,X,i(X)(q10). En los estudios realizados, se señala que la frecuencia del mosaicismo en el síndrome de Turner supera con mucho al 30 % que se detecta con los métodos citogenéticos convencionales. Usando técnicas más sensibles, como la FISH y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), y analizando más de una sola clase de células (p. ej., de la sangre periférica y los fibroblastos), la prevalencia de mosaicos en el Turner aumenta hasta el 75 %<sup>52</sup>. Como el 99 % de los productos de la concepción 45,X no son viables, muchos autores creen que no existen verdaderas pacientes con Turner sin mosaico. Sin embargo, es importante conocer la heterogeneidad cariotípica del síndrome de Turner, pues es la responsable de variaciones significativas del fenotipo. En las pacientes con un verdadero cariotipo 45,X, o en las que tienen gran número de células 45,X, los cambios fenotípicos son más intensos que en las que tienen mosaicismos fácilmente detectables. Estas últimas pueden tener un aspecto casi normal y padecer solamente amenorrea primaria.

En general, las pacientes más afectadas presentan durante la infancia edemas (debido a estasis linfática) localizados en el dorso de las manos y los pies y, a veces, hinchazón de la nuca. Esto último depende de la distensión intensa de los vasos linfáticos, que producen el llamado hígroma quístico (Capítulo 11). Conforme la niña se desarrolla, la hinchazón remite, pero con frecuencia deja una membrana bilateral en el cuello y una piel laxa en la parte posterior de éste. También son frecuentes las cardiopatías congénitas, especialmente la coartación preductal de la aorta y la válvula aórtica bicúspide. Las alteraciones cardiovasculares son la causa más importante de muerte de las niñas con síndrome de Turner.

Las principales manifestaciones clínicas durante la adolescencia y la vida adulta se presentan en la Figura 6-29. En la pubertad, hay déficit del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios normales. Los genitales permanecen en estado infantil, el desarrollo de las mamas es insuficiente, y hay escaso vello pubiano. El estado mental de estas pacientes suele ser normal, pero algunas muestran un ligero retraso. Para el diagnóstico, tienen especial importancia la estatura baja (rara vez más de 150 cm de altura) y la amenorrea en una mujer adulta. *El síndrome de Turner es la causa más importante de amenorrea primaria*, dando cuenta, aproximadamente, de un tercio de los casos. Por razones no del todo claras, alrededor de la mitad de las pacientes tienen autoanticuerpos anti tiroideos, y el 50 % de ellas presenta manifestaciones clínicas de hipotiroidismo. Igualmente misteriosa es la existencia de intolerancia a la glucosa, de obesidad, y de resistencia a la insulina en una minoría de pacientes. Este último trastorno es importante porque el tratamiento con hormona del crecimiento que suele utilizarse en estas pacientes empeora la resistencia a la insulina.

No se conoce del todo la patogenia molecular del síndrome de Turner, pero hay estudios que han empezado a aportar al-

guna luz<sup>53</sup>. Como se indicó anteriormente, los dos cromosomas X actúan durante la ovogénesis y son esenciales para el desarrollo normal de los ovarios. Durante el desarrollo fetal normal, los ovarios contienen hasta 7 millones de ovocitos, que luego desaparecen gradualmente, de modo que en la menopausia apenas quedan 400 000 y al llegar la menopausia hay menos de 10 000. En el síndrome de Turner, se forman normalmente ovarios fetales al comienzo de la embriogénesis, pero como falta el segundo cromosoma X, la pérdida de ovocitos se acelera y acaba siendo completa a los 2 años de edad. Por tanto, en cierto sentido, «la menopausia aparece antes que la menarquía» y los ovarios quedan reducidos a unas bandas fibrosas y atóricas, sin óvulos ni folículos (*cintillas ováricas*). Como las pacientes de síndrome de Turner tienen otras alteraciones (no gonadales), se cree que el cromosoma X debe contener también algunos genes que rigen el desarrollo y crecimiento normal de los tejidos somáticos. Los estudios realizados en este sentido indican que en el brazo corto del cromosoma X existe un locus que es importante para la estatura normal. El gen o genes de este locus es uno o más de los que siguen activos en las dos copias del cromosoma X de las mujeres normales (véase anteriormente). Si algunos genes ligados a X necesitan una dotación diploide para producir un desarrollo somático normal, entonces ¿cómo se desarrollan normalmente los varones que sólo tienen una copia del cromosoma X? Esta aparente paradoja se ha resuelto al descubrirse que en el cromosoma Y existen genes homólogos a los genes ligados a X que soslayan la inactivación de X.

## MUJERES MULTI-X

Se han descrito cariotipos que contienen de uno a tres cromosomas adicionales y que no son raros, habiéndose encontrado en 1 de cada 1200 niñas recién nacidas. La mayoría de estas mujeres son completamente normales, pero a veces presentan manifestaciones variadas y aleatorias. Como ya se mencionó, hay mayor tendencia hacia el retraso mental en proporción al número de cromosomas X supernumerarios. Así, se observa retraso mental en todos los cariotipos 49,XXXXX, mientras que la mayoría de los casos con 47,XXX no están afectados. Algunas mujeres tienen amenorrea u otras irregularidades menstruales de vez en cuando.

## HERMAFRODITISMO Y PSEUDOHERMAFRODITISMO

El problema de la ambigüedad sexual es sumamente complejo y aquí sólo pueden citarse algunas observaciones; los detalles deben consultarse en los textos especializados<sup>54</sup>. A los estudiantes de medicina no debe extrañarles que el sexo de una persona pueda definirse a varios niveles. El *sexo genético* es el determinado por la presencia o ausencia del cromosoma Y. Independientemente del número de cromosomas X que existan, un solo cromosoma Y determina el desarrollo de los testículos y del sexo genético masculino. Las gonadas de los embriones masculino y femenino son inicialmente indiferentes, pero tienen una tendencia intrínseca a feminizarse, salvo que reciban la influencia de factores masculinizantes dependientes del cromosoma Y. El *sexo gonadal* se basa en los caracteres histológicos de las gonadas. El *sexo ductal* es el que depende de la presencia de estructuras derivadas de los con-

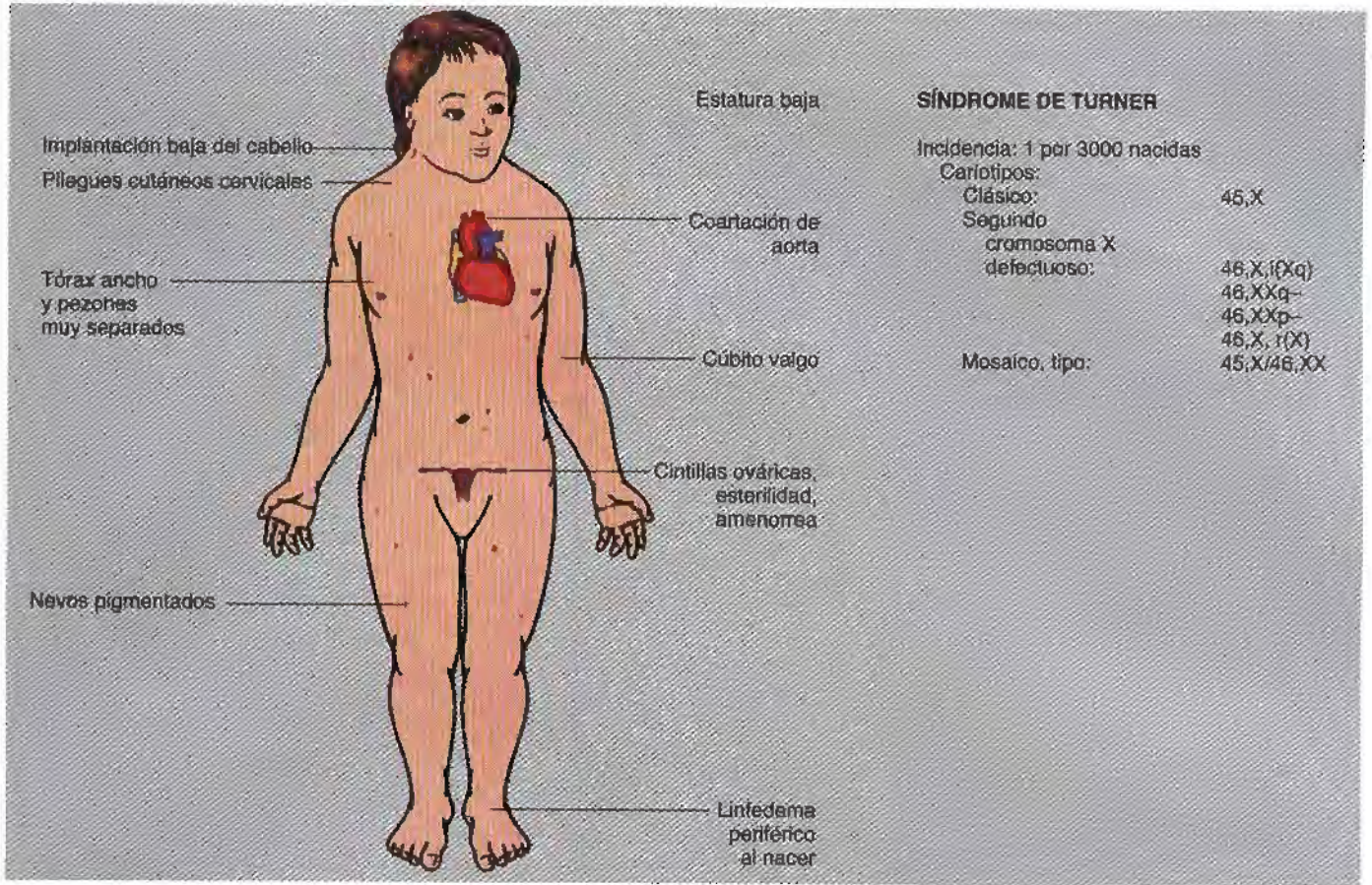


Figura 6-29

Manifestaciones clínicas y cariotipos del síndrome de Turner.

ductos de Müller o de Wolff. El *sexo fenotípico* o *genital* viene marcado por el aspecto de los genitales externos. Hay ambigüedad sexual siempre que exista incongruencia entre los distintos criterios que se utilizan para determinar el sexo.

El término *hermafrodita verdadero* implica la existencia de tejido ovárico y testicular en el mismo sujeto. En cambio, el *pseudohermafroditismo* es una discordancia entre el sexo fenotípico y el sexo gonadal (es decir, el pseudohermafrodita femenino tiene ovarios con unos genitales externos masculinos; y un pseudohermafrodita masculino tiene tejido testicular pero con genitales femeninos).

El *hermafroditismo verdadero*, donde coexisten tejido testicular y ovárico, es un trastorno extraordinariamente raro. En algunos casos, hay un testículo en un lado y un ovario en el otro, mientras que otras veces hay mezcla de tejido testicular y ovario en la misma gónada: el llamado *ovotestis*. El cariotipo es 46,XX en el 50 % de los pacientes; el resto está repartido por igual entre los cariotipos 46,XY y 45,X/XY. La patogenia de los hermafroditas 46,XX es un misterio porque, incluso con las técnicas del análisis molecular, parece que carecen del DNA derivado del cromosoma Y.

El *pseudohermafroditismo femenino* es mucho menos complejo. El sexo genético es siempre XX, y el desarrollo de las gónadas (ovarios) y de los genitales internos es normal. Sólo los genitales externos son ambiguos o están virilizados. La ba-

se del pseudohermafroditismo femenino es una exposición excesiva e inadecuada a los andrógenos al comienzo del embarazo. Esos andrógenos provienen casi siempre de las suprarrenales fetales afectadas por una hiperplasia suprarrenal congénita, un proceso que se transmite con carácter autosómico recesivo. Estos casos se deben a defectos en la vía metabólica de la biosíntesis del cortisol, que secundariamente dan lugar a la formación excesiva de andrógenos por parte de la corteza suprarrenal fetal (Capítulo 26).

El *pseudohermafroditismo masculino* es el trastorno más complejo de la diferenciación sexual. Estos casos tienen un cromosoma Y y sus gónadas son testículos exclusivamente, pero los conductos genitales o los genitales externos no se han diferenciado del todo hacia el fenotipo masculino; por tanto, los genitales externos son ambiguos o totalmente femeninos. El pseudohermafroditismo masculino es muy heterogéneo y sus causas son múltiples. Todos los casos tienen en común una virilización defectuosa del embrión masculino, que suele deberse a defectos genéticamente determinados de la síntesis de los andrógenos, de su acción, o de ambas cosas. La forma más frecuente, llamada *síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos* (*feminización testicular*), se debe a mutaciones del gen del receptor de los andrógenos. Este gen está situado en Xq11-Xq12 y, por tanto, este proceso se hereda con carácter recesivo ligado al cromosoma X.

## TRASTORNOS MONOGÉNICOS CON HERENCIA NO CLÁSICA

Cada vez es más evidente que la transmisión de ciertos trastornos monogénicos no sigue las reglas de la herencia mendeliana clásica. Estos procesos pueden dividirse en cuatro grupos:

- Enfermedades debidas a mutaciones por repeticiones de tripletes.
- Procesos causados por mutaciones en los genes mitocondriales.
- Trastornos asociados a imprimación del genoma.
- Procesos asociados a mosaicismo gonadal.

A continuación se describen las características clínicas y moleculares de algunas enfermedades monogénicas que ilustran los modelos no clásicos de la herencia.

### Mutaciones por repetición de tripletes: síndrome del cromosoma X frágil

El síndrome del cromosoma X frágil es el prototipo de las enfermedades causadas por una mutación que se caracteriza por una larga secuencia formada por la repetición de tres nucleótidos. Aunque la secuencia específica de los nucleótidos que sufren esa amplificación difiere en los doce procesos que aproximadamente componen este grupo, las secuencias alteradas comparten, en la mayoría de los casos, los nucleótidos guanina (G) y citosina (C). Seguidamente se comentan las manifestaciones clínicas y el tipo de herencia del síndrome del cromosoma X frágil y, después, la lesión molecular causal. Los demás procesos de este grupo se estudian más adelante, en este capítulo y en otros lugares del texto.

Con una frecuencia de 1 por cada 1550 varones afectados, el síndrome del cromosoma X frágil es la segunda causa de retraso mental de origen genético, después del síndrome de Down. Es un proceso ligado a X que se caracteriza por una alteración citogenética inducible del cromosoma X y una mutación poco frecuente del gen del retraso mental familiar de tipo 1 (FMR-1). La alteración citogenética aparece como una interrupción tiorinal o un estrechamiento del brazo largo del cromosoma X cuando las células se examinan en un medio de cultivo con déficit de folato. Como aparentemente el cromosoma está «roto» en ese sitio, se habla de *sitio frágil* (Fig. 6-30). Los varones afectados presentan *retraso mental*, con un CI del orden de 20 a 60. Su fenotipo se caracteriza por *cara alargada y mandíbula grande, orejas amplias y dobladas, y testículos grandes (macroorquidia)*. Dada la hiperextensión articular, el gran paladar ojival y el prolapso de la válvula mitral, algunos pacientes se parecen a los afectados por un proceso del tejido conjuntivo. Sin embargo, estas deformidades físicas, y otras que se han descrito en este proceso, no siempre existen y a veces son bastante sutiles. *La única manifestación peculiar que puede detectarse al menos en un 90 % de los varones postpuberales con síndrome del cromosoma X frágil es la macroorquidia*<sup>55</sup>.

Igual que en todas las enfermedades ligadas al cromosoma X, el síndrome del cromosoma X frágil afecta a los varones. Sin embargo, estudiando varias genealogías, se encuentran algunos patrones de transmisión que no se asocian habitualmente a otros procesos recesivos ligados al cromosoma X (Fig. 6-31). Tales son:

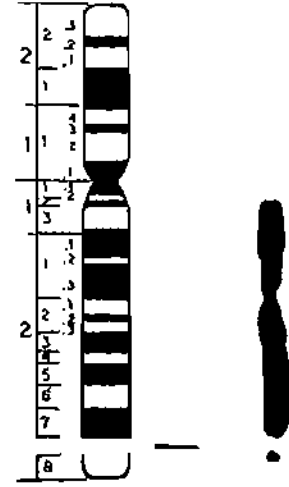


Figura 6-30

Cromosoma X frágil, visible como una solución de continuidad en la tinción. (Cortesía de la Dra. Patricia Howard-Peebles, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX.)

- **Varones portadores:** aproximadamente un 20 % de los varones que, por análisis genealógico y por pruebas moleculares, se sabe que tienen una mutación del cromosoma X frágil son normales clínicamente y citogenéticamente. Como los varones portadores transmiten el rasgo a sus nietos afectados a través de todas sus hijas (normales fenotípicamente), se les llama *varones transmisores*.
- **Mujeres afectadas:** alrededor del 50 % de las mujeres portadoras están afectadas (es decir, tienen retraso mental), cifra mucho mayor que la observada en otros procesos recesivos ligados al cromosoma X.
- **Riesgo de efectos fenotípicos:** este riesgo depende del sitio ocupado por el individuo en el árbol genealógico. Por ejemplo, los hermanos de los varones transmisores tienen un riesgo de padecer retraso mental del 9 %, mientras que los nietos tienen un riesgo del 40 %. Este riesgo posicional se conoce a veces como *paradoja de Sherman*.
- **Anticipación:** este término alude a la observación de que las manifestaciones clínicas del cromosoma X frágil empeoran en cada generación sucesiva, como si la mutación se volviera cada vez más nociva a medida que se transmite desde un varón a sus nietos y biznietos.

Estos modelos nada habituales de herencia han dejado perplejos a los genetistas durante años, hasta que los estudios moleculares comenzaron a descubrir las complejidades de esta afección. El primer avance se obtuvo cuando los estudios de ligamientos localizaron la mutación responsable de esta enfermedad en Xq27.3, dentro de la región citogenéticamente anormal. En esta región se encuentra el gen FMR-1, que tiene numerosas repeticiones en tándem de la secuencia de nucleótidos CGG en la región 5' no traducida. La población normal tiene pocas repeticiones CGG: entre 6 y 46 (29 de promedio). La aparición de síntomas y de un sitio frágil citogenéticamente detectable parece tener relación con el grado de amplificación que producen las repeticiones CGG. Los varones transmisores normales y las mujeres portadoras tienen de 50 a 230

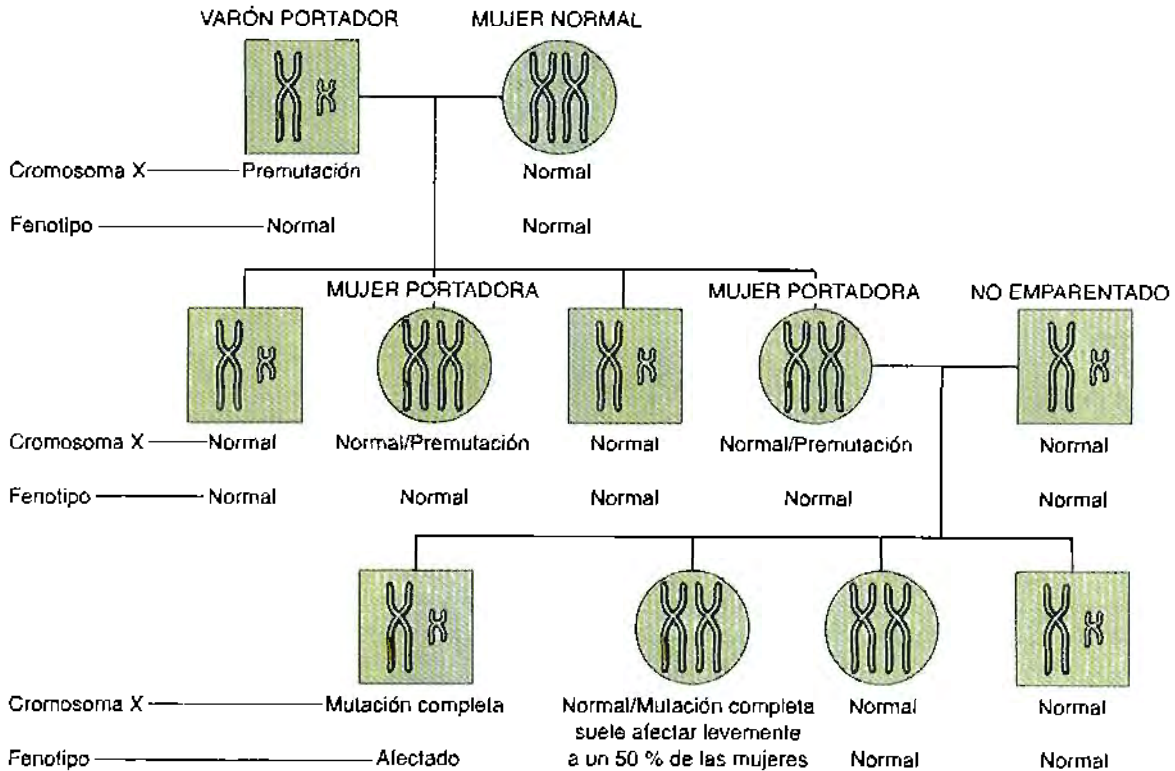


Figura 6-31

Genealogía del cromosoma X frágil. Obsérvese que en la primera generación todos los hijos varones son normales y todas las mujeres son portadoras. Durante la ovogénesis de la mujer portadora, la premutación se amplía, dando una mutación completa, por eso en la siguiente generación están afectados todos los varones que heredan el cromosoma X que tiene la mutación completa. Sin embargo, sólo está afectado, y además levemente, el 50 % de las mujeres que hereda una mutación completa. (Cortesía de la Dra. Nancy Schneider, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Centre, Dallas, TX.)

repeticiones de CGG. Cuando ese número aumenta, se habla de *premutaciones*. En cambio, las personas afectadas tienen una prolongación muy extensa de la región de repetición (de 230 a 4000 repeticiones, es decir, *mutaciones completas*). Se supone que las mutaciones completas aparecen por nuevas ampliaciones de las repeticiones CGG observadas en las premutaciones. Esto se produce de un modo bastante peculiar. Los varones portadores transmiten las repeticiones a su descendencia, sin apenas cambios en el número de repeticiones. Sin embargo, cuando la premutación la transmite una mujer portadora, hay muchas probabilidades de que se produzca una enorme ampliación de las repeticiones CGG, haciendo aparecer el retraso mental en la mayoría de la descendencia masculina y en el 50 % de la descendencia femenina. Por tanto, parece que durante la ovogénesis, pero no durante la espermatogénesis, las premutaciones pueden convertirse en mutaciones por ampliación de los tripletes que se repiten. Esto explica la paradoja de Sherman: es decir, que las probabilidades de que aparezca retraso mental son mucho mayores en los nietos que en los hermanos de los varones transmisores, porque los nietos sufren el riesgo de heredar una premutación de su abuelo, que luego se amplifica y se convierte en una «mutación completa» en los óvulos de la madre. En cambio, los hermanos de los varones transmisores, que están más arriba en el árbol genealógico, es menos probable que tengan una mutación completa. Estos datos moleculares explican también

satisfactoriamente el fenómeno de la anticipación, observado primero por los genetistas clínicos y negado por los genetistas moleculares hasta que se conocieron las mutaciones por repetición de los tripletes. No se conoce la razón de que sólo el 50 % de las mujeres con mutaciones completas presenten manifestaciones clínicas. Es posible que en ellas exista una lyonización desfavorable (es decir, mayor número de células que llevan un cromosoma X con una mutación activa).

La base molecular del retraso mental y de otras manifestaciones somáticas no está del todo clara, pero parece tener relación con la pérdida de función del gen FMR-1. Como se afirmó anteriormente, el gen FMR-1 normal tiene hasta 46 repeticiones CGG en su región 5' no traducida. Cuando las repeticiones de trinucleótidos del gen FMR-1 superan aproximadamente la cifra de 230, se produce una metilación anormal del DNA de toda la región 5' del gen. Esta metilación se extiende también hacia arriba, hasta la región promotora del gen, donde inhibe la transcripción del FMR-1. La consiguiente ausencia de la proteína del FMR se supone que es la causa de los cambios fenotípicos. Esta hipótesis se apoya en la observación de que los ratones con inactivación del gen FMR-1 muestran ciertas manifestaciones del síndrome del cromosoma X frágil, como testículos grandes y déficit de aprendizaje<sup>59</sup>. Está plenamente confirmada la importancia etiológica del gen FMR-1 en el síndrome del cromosoma X frágil, pero se desconoce la función que desempeña la proteína codificada por di-

**Tabla 6-8. ALGUNAS ENFERMEDADES QUE SE ASOCIAN A EXPANSIONES DE REPETICIÓN INESTABLES**

Secuencia que se repite	Enfermedad	Transmisión	Proteína afectada
<b>Expansiones que afectan a regiones no codificadoras</b>			
CGG	Síndrome del cromosoma X frágil	XD	FMR-1
CTG	Distrofia miotónica	AD	Proteína cinasa de la miotomina
GAA	Ataxia de Friedreich	AR	Frataxina
GC rica en 12 mer	Epilepsia mioclónica progresiva	AR	Cistatutina B
<b>Expansiones que afectan a regiones codificadoras</b>			
CAG	Atrofia muscular bulboespinal (enfermedad de Kennedy)	XR	Receptor de andrógenos
CAG	Enfermedad de Huntington	AD	Huntingtina
CAG	Ataxia espinocerebelosa (tipo 1)	AD	Ataxina 1
CAG	Atrofia dentorubropalidolusiana	AD	Atrofina

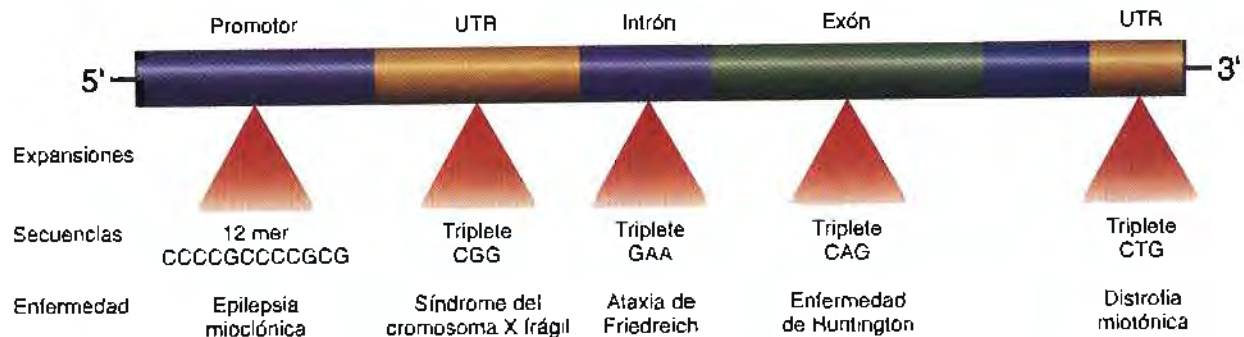
cho gen. Es una proteína citoplásmica ampliamente expresada en los tejidos normales, pero los niveles más altos de los productos transcritos por el gen FMR-1 son los que se encuentran en el cerebro y los testículos, sugiriendo que tales productos pueden desempeñar un papel importante en esos tejidos.

Hasta hace poco tiempo, los estudios citogenéticos eran el único método de laboratorio capaz de demostrar el cromosoma X frágil (véase Fig. 6-29). Pero actualmente, el método diagnóstico de elección es la reacción en cadena de la polimerasa. Con el análisis de transferencia de Southern se puede distinguir entre premutaciones y mutaciones tanto en el período prenatal como en el postnatal. De ahí que esta técnica sea valiosa no sólo para hacer el diagnóstico, sino también para el consejo genético. Más adelante se describen estas técnicas.

## OTRAS ENFERMEDADES CON REPETICIONES INESTABLES DE NUCLEÓTIDOS

El descubrimiento, en 1991, de las repeticiones crecientes de tres nucleótidos como causa del síndrome del cromosoma X frágil fue todo un hito de la genética humana. Desde entonces, se ha adscrito el origen de 12 enfermedades humanas por lo menos (Tabla 6-8) a una mutación de ese tipo<sup>60</sup>, y ese número sigue aumentando. Todos los procesos descubiertos hasta la fecha se asocian a lesiones neurodegenerativas<sup>61</sup>. Estas enfermedades cumplen los principios generales siguientes:

- Las mutaciones responsables se acompañan de la ampliación de un grupo de nucleótidos. Al principio, se pensó que las secuencias de nucleótidos afectadas eran triplete y que compartían los nucleótidos G y C. Esto es cierto para la mayoría de los procesos de este tipo (Tabla 6-8), pero existen excepciones. Así, en la ataxia de Friedreich, la secuencia afectada es GAA; en la epilepsia mioclónica progresiva, la ampliación alcanza incluso a 12 pares de bases en lugar de los 3 habituales (Fig. 6-32). Por tanto, estos procesos ya no se pueden llamar siempre «trastornos por repetición de tres nucleótidos».
- Las mutaciones menoscaban siempre la función del gen por expansión de las repeticiones. En general, superado cierto umbral, que varía con los distintos procesos, las expansiones son inestables; así, y como ocurre en el síndrome del cromosoma X frágil, las premutaciones causadas por 50 a 230 repeticiones tienden a expandirse más y a convertirse en mutaciones; éstas, a su vez, dificultan la expresión o la función normal del gen. La tendencia a expandirse depende mucho del sexo del progenitor que transmite el defecto. En el síndrome del cromosoma X frágil, las expansiones se producen durante la ovogénesis, pero en la enfermedad de Huntington, ocurren durante la espermatogénesis.
- Desde un punto de vista mecanicista, las mutaciones pueden dividirse en dos grupos. El primero lo forman procesos como el síndrome del cromosoma X frágil y la distrofia miotónica,

**Figura 6-32**

Puntos de expansión y secuencia que resulta afectada en algunas enfermedades causadas por mutaciones debidas a repetición de los nucleótidos. UTR = región no traducida (*untranslated region*).

debidos a mutaciones que afectan a regiones no codificadas de los genes, como las secuencias promotoras y los intrones. Esto da lugar secundariamente a una transcripción o traducción reducida (o a ambas) del gen, provocando la pérdida de mutaciones funcionales. En el segundo grupo, las expansiones se producen en los exones y suelen consistir en repeticiones de CAG. Los genes afectados se transcriben, pero las proteínas elaboradas adquieren aparentemente propiedades nuevas, que les permiten unirse a otras proteínas no mutantes e interferir su función. Un ejemplo de este mecanismo lo ofrece la enfermedad de Huntington, donde la huntingtina anormal (el producto del gen) se une a las proteínas asociadas a la huntingtina y las inactiva. Como estas mutaciones dotan de nuevas propiedades al producto del gen, pertenecen al grupo de las mutaciones «por ganancia» de funciones.

### Mutaciones de los genes mitocondriales: neuropatía óptica hereditaria de Leber

Como es bien sabido, la inmensa mayoría de los genes están situados en los cromosomas del núcleo celular. Dichos genes siguen la herencia mendeliana, pero existen algunos genes mitocondriales que se heredan de un modo bastante distinto<sup>62</sup>. La herencia materna es una característica exclusiva del DNA mitocondrial (mtDNA). Esta peculiaridad se debe a que el abundante citoplasma de los óvulos contiene mitocondrias, mientras que los espermatozoides contienen pocas o ninguna mitocondria. Por eso, el complemento de mtDNA del cigoto procede en su totalidad del óvulo. De ahí que las madres transmitan el mtDNA a toda su descendencia, sea masculina o femenina; aunque luego, las hijas, pero no los hijos, transmiten el DNA a su descendencia, (Fig. 6-33). Otras rasgos que caracterizan a la herencia mitocondrial son los siguientes<sup>63</sup>:

- Como el mtDNA codifica las enzimas de la fosforilación oxidativa, las mutaciones de estos genes lesionan principalmente a los órganos que más dependen de la fosforilación oxidativa, como el sistema nervioso central, la musculatura esquelética, el músculo cardíaco, el hígado y los riñones.

- Durante la división celular, las mitocondrias y su DNA se distribuyen aleatoriamente en las células hijas. Por tanto, cuando una célula que contiene mtDNA normal y mutante se divide, la proporción de mtDNA normal y mutante que reciben las células hijas varía mucho. Por eso, la expresión de los procesos debidos a mutaciones del mtDNA es bastante variable.

Ya se ha afirmado antes que muchas enfermedades asociadas a la herencia mitocondrial afectan al sistema neuromuscular. Todas son raras, y por eso aquí se describirá solamente una de ellas: la neuropatía óptica de Leber. Es una enfermedad neurodegenerativa que se manifiesta por la pérdida progresiva y bilateral de la visión central. El menoscabo visual se advierte por vez primera entre los 15 y los 35 años, y conduce en su debido momento a la ceguera. En algunas familias se han observado también defectos de la conducción cardíaca y manifestaciones neurológicas poco importantes<sup>64</sup>.

### Imprimación del genoma

Es bien sabido que todos heredamos dos copias de cada gen, que llevan consigo los cromosomas homólogos paterno y materno. Generalmente se supone que no existen diferencias entre los genes procedentes de la madre o del padre. Los estudios realizados recientemente han arrojado dudas sobre esta idea, y se están acumulando pruebas de que al menos en ciertos genes existen diferencias funcionales entre el gen paterno y el gen materno. Esas diferencias se deben a un proceso epigenético, llamado *imprimación*. En la mayoría de los casos, la *imprimación inactiva selectivamente al alelo materno o al alelo paterno*. Así pues, la *imprimación materna* se refiere a la anulación funcional del alelo materno, y la *imprimación paterna* indica la inactivación del alelo paterno. La *imprimación* se produce en el óvulo y el espermatozoide antes de la fecundación y, luego, se transmite constantemente a todas las células somáticas a través de la mitosis<sup>65</sup>. Como es frecuente en medicina, lo mejor es ilustrar la *imprimación del genoma* describiendo dos trastornos genéticos poco habituales: el síndrome de Prader-Willi y el síndrome de Angelman.

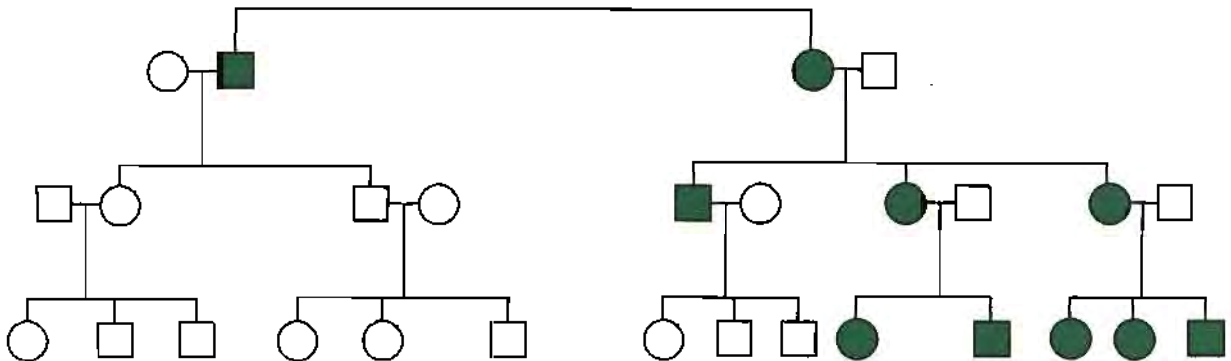


Figura 6-33

Genealogía de la neuropatía óptica de Leber, proceso debido a una mutación del DNA mitocondrial. Obsérvese que toda la descendencia de un varón afectado es normal, mientras que todos los hijos, varones o mujeres, de la mujer afectada padecen la enfermedad.



## SÍNDROME DE PRADER-WILLI Y SÍNDROME DE ANGELMAN

El síndrome de Prader-Willi se caracteriza por retraso mental, estatura baja, hipotonía muscular, obesidad, manos y pies pequeños, e hipogonadismo. En un 50 a 60 % de los casos, se puede detectar una deleción intersticial de la banda q12 en el brazo largo del cromosoma 15: del(15)(q11q13). En muchos pacientes en quienes no se detecta ninguna anomalía citogenética, el análisis de la FISH revela la existencia de pequeñas deleciones en esa misma región. *Llama la atención que, en todos los casos, la deleción corresponda al cromosoma 15 de origen paterno.* En cambio, los pacientes fenotípicamente distintos afectados por el síndrome de Angelman *nacen con una deleción de la misma región cromosómica, pero de origen materno.* Los pacientes con síndrome de Angelman tienen también retraso mental pero, además, presentan marcha atáxica, convulsiones y risa inoportuna. Por esa risa y la ataxia, se les ha llamado «marionetas felices». Al comparar estos dos síndromes, se demuestran claramente las consecuencias del *progenitor de origen* sobre la función del gen.

La base molecular de estos dos síndromes se comprende situándola en el contexto de la imprimación (Fig. 6-34). Se supone que un gen o un grupo de genes del cromosoma 15 materno sufre(n) la imprimación y queda(n) «silenciado(s)», de modo que el único o únicos alelo(s) funcional(es) son los del cromosoma paterno. Cuando éstos se pierden por una deleción, aparece el síndrome de Prader-Willi. Por el contrario,

cuando un segundo grupo de genes distintos y situados también en la misma región del cromosoma 15, pero de origen paterno, sufre la imprimación (o inactivación), sólo permanecen normalmente activos el alelo o alelos de los genes de origen materno. Si se produce una deleción de esos genes maternos del cromosoma 15, aparece el síndrome de Angelman. Los estudios moleculares de los pacientes citogenéticamente normales que padecen el síndrome de Prader-Willi han revelado que, en algunos casos, los dos cromosomas 15 estructuralmente normales son de origen materno. Esta transmisión a un descendiente de los dos cromosomas de un mismo par, por parte de uno de los padres, se llama *disomía uniparental*. Su efecto final es el mismo (es decir, el paciente carece del grupo de genes funcionales [sin imprimación] procedentes de cromosoma 15 paterno). El síndrome de Angelman, como puede suponerse, también puede aparecer como consecuencia de una disomía uniparental del cromosoma 15 paterno.

Sigue sin conocerse la base molecular de la imprimación. Como se sabe que la metilación del DNA afecta a la expresión de los genes, hay motivos para sospechar que la imprimación se asocia a distintas formas de metilación del DNA. Independientemente del verdadero mecanismo, se supone que los cromosomas reciben su marca de origen paterna o materna durante la gametogénesis, y por tanto parece que desde el momento de la concepción algunos cromosomas «recuerdan» su procedencia.

La importancia de la imprimación no se limita a unos trastornos cromosómicos raros. Se han encontrado huellas del

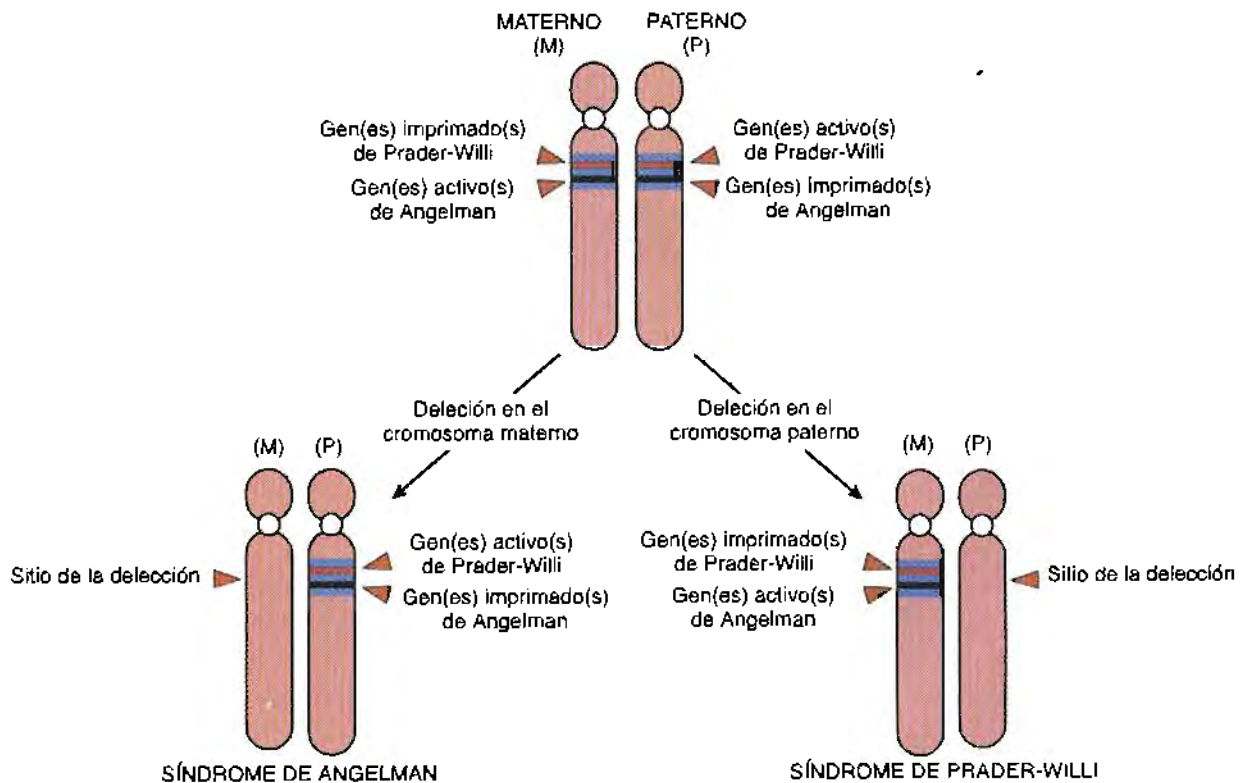


Figura 6-34

Representación esquemática de los síndromes de Prader-Willi y de Angelman.

progenitor de origen en diversas entidades hereditarias, como la enfermedad de Huntington y la distrofia miotónica, y en la cancerogénesis<sup>66</sup>. Como se expone en el Capítulo 8, muchos carcinomas aparecen al perderse las dos copias de los llamados genes de supresión tumoral. Esto puede suceder por inactivación mutacional de ambos alelos o por la pérdida funcional de una de las copias del gen, a través de una imprinación, y por la inactivación de la otra copia, como consecuencia de una mutación.

## Mosaicismo gonadal

Anteriormente se mencionó que, en todos los procesos autosómicos dominantes, algunos pacientes no tienen padres afectados. En esos pacientes, el proceso aparece al surgir una nueva mutación en el óvulo o el espermatozoide de los que derivan; por eso, no tienen hermanos afectados ni con mayor riesgo de padecer la enfermedad. Esto no siempre es así. En algunos procesos autosómicos dominantes, como la osteogénesis imperfecta, los padres fenotípicamente normales tienen más de un hijo afectado. Esto contradice claramente a las leyes de la herencia mendeliana. Los estudios realizados indican que el mosaicismo gonadal puede ser responsable de esos extraños árboles genealógicos<sup>67</sup>. El mosaicismo gonadal se debe a una mutación que se produce después de formarse el cigoto, al comienzo del desarrollo embrionario. Si la mutación afecta únicamente a las células destinadas a formar las gónadas, los gametos llevarán la mutación, mientras que las células somáticas de ese individuo serán completamente normales. Se dice entonces que esa persona presenta un *mosaicismo gonadal* o *de la línea de las células germinales*. Un padre fenotípicamente normal que tiene un mosaicismo de la línea de las células germinales puede transmitir la mutación causante de la enfermedad a la descendencia a través del gameto mutante. Como las células progenitoras de los gametos llevan la mutación, existe realmente la posibilidad de que ese padre tenga más de un hijo afectado. Evidentemente, la probabilidad de que eso ocurra depende del porcentaje de células germinales que son portadoras de la mutación.

## DIAGNÓSTICO MOLECULAR

La aplicación a la medicina de las técnicas del DNA recombinante ha alcanzado su mayoría de edad. Gracias al rápido traslado de las técnicas desde «el laboratorio a la cabecera del paciente», se sabe ahora que las sondas de DNA pueden ser unos valiosos instrumentos para diagnosticar las enfermedades humanas, tanto genéticas como adquiridas<sup>68</sup>. Las técnicas del diagnóstico molecular pueden aplicarse prácticamente a todos los campos de la medicina, como los siguientes:

- Identificar las mutaciones heredadas que inducen el desarrollo de las enfermedades genéticas antes o después del nacimiento.
- Detectar las mutaciones adquiridas que provocan la aparición de neoplasias.
- Diagnosticar con seguridad y clasificar las neoplasias, especialmente las que se originan en el sistema hematopoyético.

- Diagnosticar las enfermedades infecciosas, incluida la enfermedad causada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
- Determinar la compatibilidad e identidad de los trasplantes, pruebas de paternidad y otras aplicaciones en el área de la medicina forense.

En la siguiente sección, se revisan brevemente las aplicaciones diagnósticas de las técnicas moleculares en tanto se relacionan con los procesos hereditarios.

## DIAGNÓSTICO DE LAS ENFERMEDADES GENÉTICAS

Para diagnosticar las enfermedades genéticas es necesario examinar el material genético (es decir, los cromosomas y los genes). Por eso, se emplean dos métodos generales: el análisis citogenético y el análisis molecular. Para el análisis citogenético es necesario disponer del cariotipo.

*El análisis cromosómico prenatal* debería ofrecerse a todas las pacientes expuestas a tener una descendencia citogenéticamente anormal. Se puede realizar con células obtenidas por amniocentesis, o mediante una biopsia de las vellosidades coriónicas, o sobre una muestra de sangre del cordón umbilical. Conviene tener presente:

- La edad avanzada de la madre (> 34 años), por el mayor riesgo de trisomías.
- Si uno de los progenitores es portador de una translocación recíproca equilibrada, una translocación robertsoniana o una inversión (porque en estos casos, los gametos pueden estar desequilibrados y, por tanto, la descendencia puede estar expuesta a padecer un trastorno cromosómico).
- Si la pareja ha tenido anteriormente un hijo con una alteración cromosómica.
- Si uno de los padres es portador de un trastorno hereditario ligado al cromosoma X (para determinar el sexo del feto).

*El análisis cromosómico posnatal* suele realizarse en los linfocitos de la sangre periférica. Los siguientes datos deben tenerse en cuenta:

- Malformaciones congénitas múltiples.
- Retraso mental o del desarrollo inexplicables.
- Sospecha de aneuploidía (p. ej., rasgos del síndrome de Down).
- Sospecha de un autosoma desequilibrado (p. ej., síndrome de Prader-Willi).
- Sospecha de alteración de los cromosomas sexuales (p. ej., síndrome de Turner).
- Sospecha del síndrome del cromosoma X frágil.
- Esterilidad (para descartar alteraciones de los cromosomas sexuales).
- Abortos espontáneos múltiples (para excluir que los padres sean portadores de una translocación equilibrada; debe estudiarse a ambos padres).

Muchas enfermedades genéticas están causadas por cambios sutiles de los genes del individuo que no se pueden detectar simplemente por medio del cariotipo. Tradicionalmente, el diagnóstico de los procesos monogénicos se basaba en identi-

ficar los productos del gen anormal (p. ej., la hemoglobina o las enzimas mutantes) o sus consecuencias clínicas, como la anemia o el retraso mental (p. ej., en la fenilcetonuria). Actualmente se pueden identificar las mutaciones a nivel del DNA y conseguir el diagnóstico genético de algunos procesos mendelianos. El empleo de las técnicas del DNA recombinante en el diagnóstico de las enfermedades hereditarias tiene varias ventajas evidentes sobre otras técnicas:

- Es muy sensible. Bastan 100 000 células para obtener la cantidad de DNA necesaria para realizar el diagnóstico con las técnicas de hibridación molecular. Además, usando la técnica de la PCR, se puede amplificar el DNA o el RNA varios millones de veces, en cuyo caso bastan 100 células o 1 célula solamente para el análisis. Con mínúsculas cantidades de sangre total, o incluso con sangre desecada, se puede obtener suficiente DNA para realizar la amplificación mediante la PCR.
- Las pruebas basadas en el DNA no dependen del producto de un gen que sólo se puede obtener de ciertas células especializadas (p. ej., cerebrales) ni de la expresión de un gen que quizá aparezca a edades avanzadas de la vida. Como prácticamente todas las células corporales de un individuo afectado contienen el mismo DNA, cada célula poscigótica es portadora del gen mutante.

Estos dos hechos tienen repercusiones importantes en el diagnóstico prenatal de las enfermedades genéticas, porque para obtener un número suficiente de células bastan unos pocos mililitros de líquido amniótico o una biopsia de las vellosidades coriónicas que ahora puede realizarse incluso en el primer trimestre de la gestación.

Existen dos métodos distintos para lograr el diagnóstico de las enfermedades monogénicas con la técnica del DNA recombinante: la identificación directa de las mutaciones y la detección indirecta basada en los ligamientos del gen de la enfermedad con un «gen marcador» inocuo.

## Diagnóstico directo del gen

McKusick, un eminente genetista, ha dado acertadamente el nombre de *biopsia diagnóstica del genoma humano* al diagnóstico del gen. Esta clase de diagnóstico consiste en descubrir un cambio cualitativo importante en el DNA<sup>69</sup>. Hay varios métodos para efectuar el diagnóstico directo del gen:

- Una técnica se basa en el hecho de que algunas mutaciones alteran o destruyen algunos sitios de restricción del DNA; así ocurre, por ejemplo, con el gen que codifica el factor V. Esta proteína interviene en la cascada de la coagulación (Capítulo 5), y la causa más frecuente de predisposición hereditaria a las trombosis es una mutación que afecta al gen del factor V. El exón 10 del gen del factor V y el intrón adyacente tienen dos sitios de restricción Mnl I. Una mutación G → A en el exón destruye uno de los dos sitios Mnl I (Fig. 6-35). Para descubrir al gen mutante, se obtienen dos cebadores que se unen a los extremos de cebado 3' y 5' de la secuencia normal. Utilizando unas DNA polimerasas y un ciclado térmico adecuados, el DNA situado entre los cebadores se amplifica mucho, produciendo millones de copias de ese segmento de DNA. Seguidamente se emplea la enzima Mnl I para digerir el DNA amplificado y el DNA

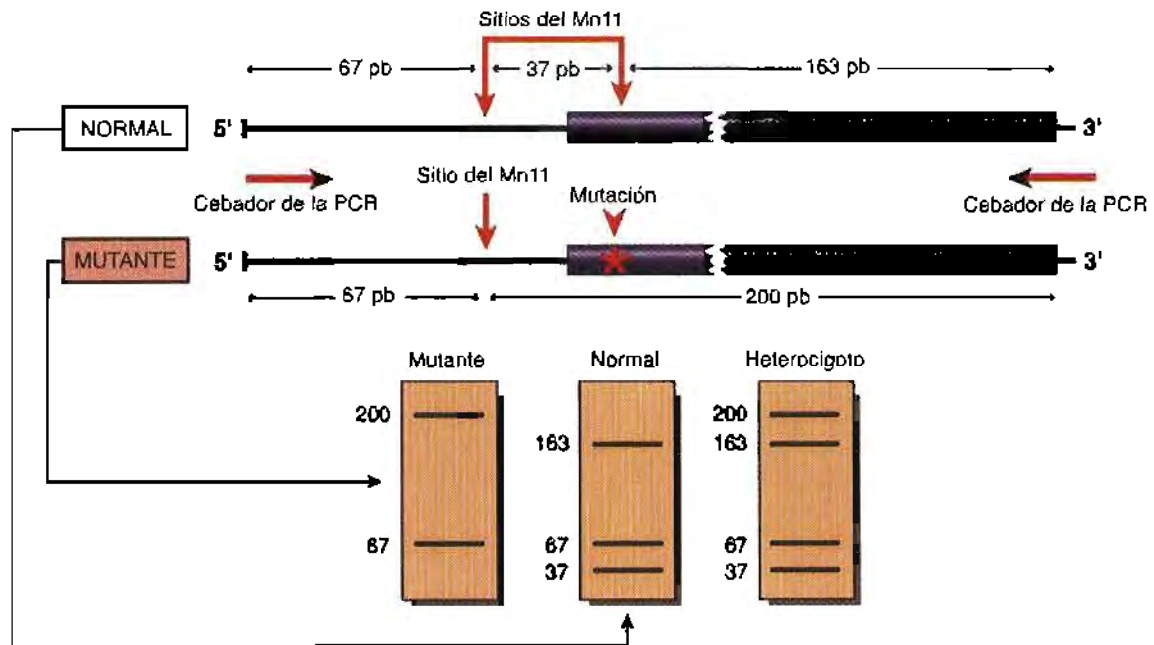


Figura 6-35

Diagnóstico directo del gen: identificación de la mutación del factor V de la coagulación por análisis de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La sustitución G → A en un exón destruye uno de los dos sitios de restricción del Mnl I. Por tanto, en el análisis de la PCR el alelo mutante produce dos fragmentos en lugar de tres.

del paciente. Hecho esto, el DNA normal produce 3 fragmentos (con una longitud de 67, 37 y 163 pares de bases); en cambio, del DNA del paciente sólo se obtienen dos productos: un fragmento anormal, que tiene 200 pares de bases, y un fragmento normal, con una longitud de 67 pares de bases. Estos fragmentos del DNA pueden redisolverse fácilmente mediante electroforesis en gel de poliacrilamida y volverse visibles, después de tefirlos con bromuro de etidio, a la luz ultravioleta.

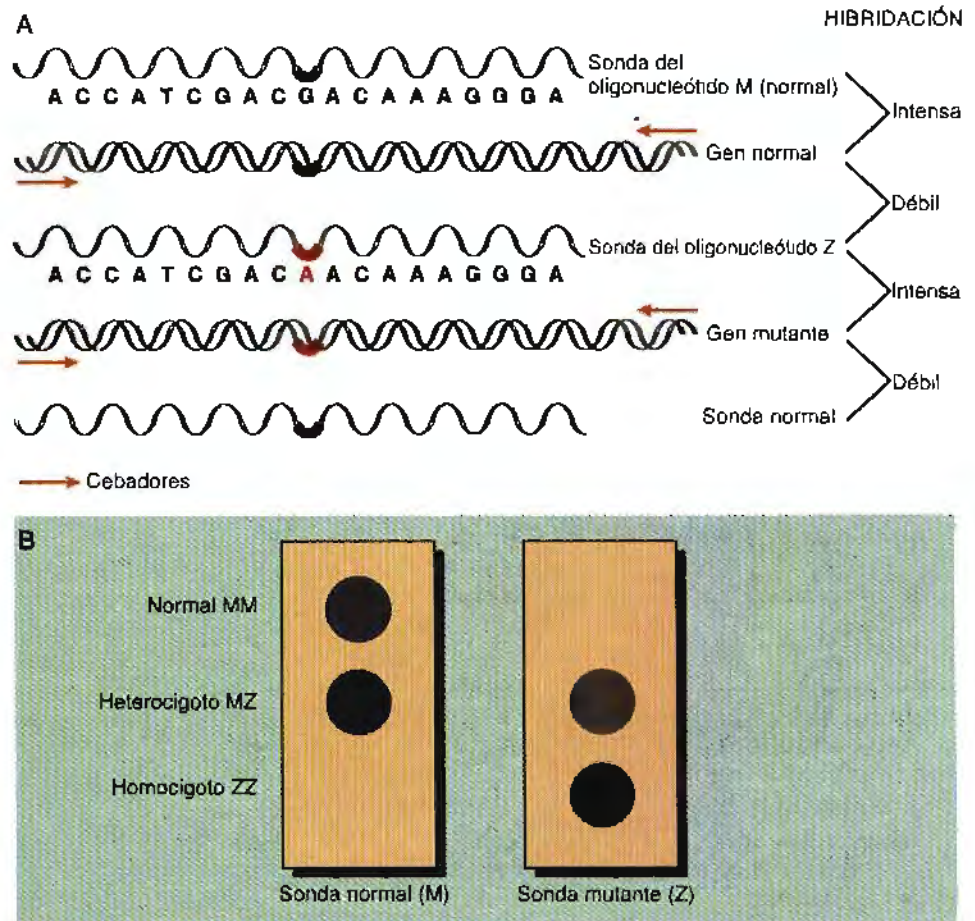
- La hibridación de los oligonucleótidos específicos de ciertos alelos es otra técnica de diagnóstico directo del gen, que se utiliza cuando la mutación no altera los sitios de corte de cualquiera de las enzimas de restricción que se conocen. Un ejemplo muy ilustrativo es el déficit de  $\alpha_1$ -AT, que en muchos casos se asocia a un solo cambio G  $\rightarrow$  A en el exón 5 del gen de la  $\alpha_1$ -AT, y que produce el llamado alelo Z (Capítulo 16). En primer lugar, se amplifican el DNA de control y el DNA del paciente, utilizando cebadores situados a los lados del sitio de la mutación (Fig. 6-36). Cada muestra de DNA amplificado se aplica dos veces, formando una mancha (de ahí el nombre de «transferencia de manchas») sobre un papel de filtro. Entonces se sintetizan, y se marcan con un isótopo radiactivo, dos oligonucleótidos que tienen en el centro la única base en que se distinguen el gen normal y el gen mutante. Después, se deja que estos oligonucleótidos aleloespecíficos se hibriden con el DNA de las manchas del control y del paciente (Fig. 6-36).

El oligonucleótido que contiene la secuencia del gen normal se hibrida tanto con el DNA normal como con el DNA mutante, pero esta última hibridación es inestable debido a la desigualdad causada por un solo par de bases. Por tanto, y en condiciones estrictas de hibridación, la sonda marcada normal produce una fuerte señal autorradiográfica del DNA amplificado en el individuo normal, ninguna señal del DNA amplificado cuando el paciente es homocigoto para el gen mutante, y una ligera señal del DNA en el sujeto heterocigoto. En la sonda que contiene la secuencia mutante, el resultado de la hibridación es el inverso. Por supuesto, los heterocigotos reaccionan con las dos sondas porque son portadores de un gen normal y un gen mutante.

- Las mutaciones que alteran la longitud del DNA (p. ej., deleciones o expansiones) se pueden detectar también mediante un análisis de la PCR. Como se expuso anteriormente, algunas enfermedades, como el síndrome del cromosoma X frágil, se asocian a repeticiones de tres nucleótidos. En la Figura 6-37 se observa la manera de utilizar el análisis de la PCR para descubrir esta mutación. Para amplificar las secuencias intermedias se utilizan dos cebadores que flanquean la región afectada por los tres nucleótidos repetidos. Como el número de repeticiones varía mucho, también lo hace el tamaño de los productos que la PCR obtiene del DNA de los individuos normales o de los que tienen premutaciones. Esas diferencias de tamaño se descubren por la migración distinta de los productos del DNA amplificado cuando se

Figura 6-36

Diagnóstico directo del gen con la PCR y una sonda de oligonucleótidos específica del alelo. A, Un cambio G  $\rightarrow$  A convierte al alelo normal de la  $\alpha_1$ -antitripsina (alelo M) en un alelo mutante (Z). Dos sondas de oligonucleótidos simétricos, una cuya secuencia corresponde a la del alelo normal (sonda M) y otra que se corresponde con el alelo mutante (sonda Z), se alinean frente a los genes normal y mutante, apareciendo a la derecha los patrones de hibridación previsible; las flechas indican los cebadores utilizados para amplificar el DNA normal y mutante. B, Los productos de la PCR de los individuos normales, de los heterocigotos para el alelo Z y de los homocigotos para el alelo Z, se aplican por duplicado a un papel de filtro, y cada una de las manchas se hibrida con las sondas M o Z marcadas con un isótopo. Una mancha oscura indica que la sonda se ha unido al DNA.



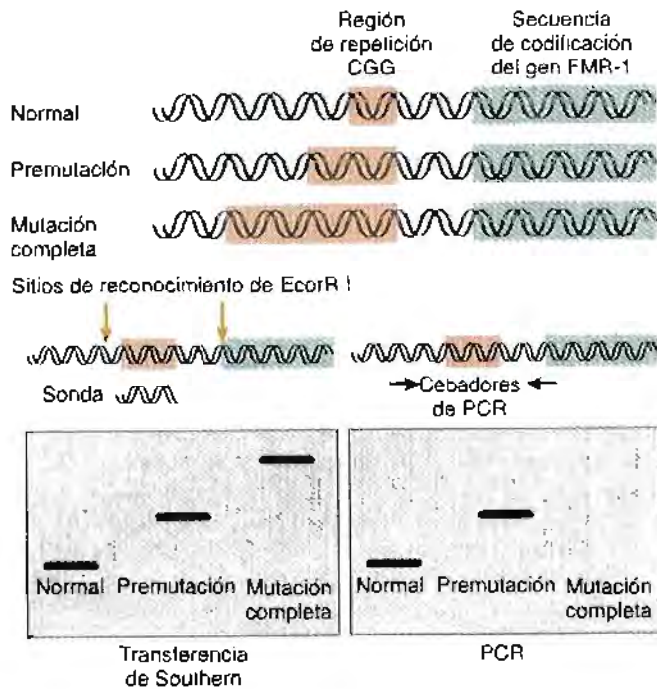


Figura 6-37

Aplicación de la PCR y del análisis de transferencia de Southern al diagnóstico del síndrome del cromosoma X frágil. Con la PCR, las diferencias de tamaño de las repeticiones CGG en condiciones normales y de premutación dan lugar a productos de tamaño y movilidad distintos. En la mutación completa, la región situada entre los cebadores es demasiado grande para poder amplificarla mediante la PCR convencional. Con el análisis de transferencia de Southern, las enzimas que flanquean a la región de repetición CGG dividen en fragmentos el DNA, y luego se aplica una sonda de DNA complementario, que se fija a la porción alterada del gen. En los varones normales, se forma una banda única y pequeña, en los varones con premutación, aparece una banda de mayor peso molecular, y los que tienen la mutación completa muestran una banda muy grande y, generalmente, difusa.

los coloca sobre un gel. Actualmente no se pueden detectar todas las mutaciones con el análisis de la PCR, porque el segmento de DNA afectado es demasiado largo para la PCR convencional. En esos casos hay que realizar un análisis de transferencia de Southern del DNA genómico.

### Diagnóstico indirecto del DNA: análisis de ligamientos

El diagnóstico directo de los genes sólo puede hacerse si el gen mutante y su equivalente normal se han identificado y clonado, y si se conocen las secuencias de sus nucleótidos. En muchas enfermedades genéticas, algunas bastante frecuentes, se carece de datos sobre la secuencia de los genes. Por eso hay que acudir a otras estrategias para seguir la pista del gen mutante, basándose en su ligamiento a unos marcadores genéticos detectables. En esencia, hay que averiguar si un determinado feto o familiar ha heredado la misma región o regiones cromosómica(s) que el miembro de la familia que ya está afectado. Por tanto, se deduce que el éxito de esta táctica depende de la posibilidad de distinguir al cromosoma que lleva

la mutación de su pareja homóloga normal. Esto se consigue aprovechando las variaciones o polimorfismos de las secuencias del DNA que se dan espontáneamente. Esos polimorfismos se pueden dividir en dos grandes grupos: polimorfismos de sitio y polimorfismos de longitud.

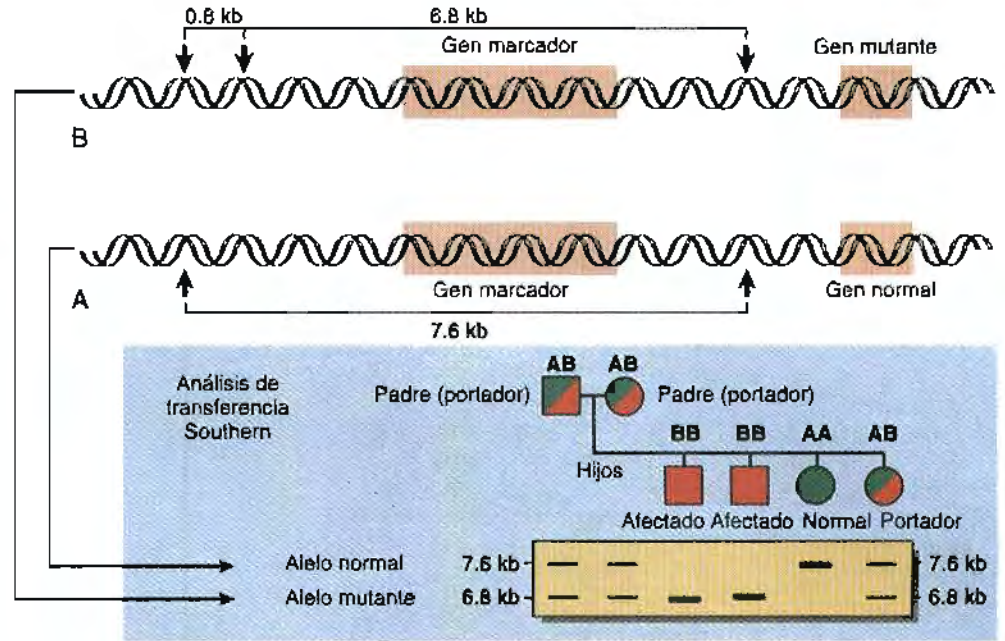
■ *Los polimorfismos de sitio* se llaman también *polimorfismos de longitud de los fragmentos de restricción (RFLP)*. Examinando el DNA de dos personas cualquiera se descubren variaciones de las secuencias del DNA que afectan aproximadamente a un nucleótido en todos los segmentos formados por 200 a 500 pares de bases. La mayoría de estas variaciones están en regiones no codificadoras del DNA y que, por tanto, son silenciosas fenotípicamente; sin embargo, estos cambios de un solo par de bases pueden suprimir o crear sitios capaces de ser reconocidos por las enzimas de restricción, que alteran entonces la longitud de los fragmentos del DNA que se obtienen después de la digestión por ciertas enzimas de restricción. Utilizando sondas adecuadas de DNA que se hibridan con las secuencias próximas a los sitios polimórficos, se pueden detectar fragmentos del DNA de distinta longitud con el análisis de transferencia de Southern. En resumen, los *RFLP* indican las variaciones de longitud de los fragmentos que posee un individuo u otro, y que se deben a polimorfismos de las secuencias del DNA.

Con estas bases, expondremos la manera de utilizar los *RFLP* para llegar hasta el gen. En la Figura 6-38, se ofrece el fundamento del análisis de los *RFLP*. En este ejemplo de una enfermedad autosómica recesiva, ambos padres son portadores heterocigotos y los hijos son normales, portadores o están afectados. En el ejemplo representado, el cromosoma normal (A) tiene dos sitios de restricción, separados por 7.6 kb, mientras que el cromosoma B, que lleva el gen mutante, tiene un polimorfismo de secuencias del DNA que genera otro sitio más de restricción (el tercero) para la misma enzima. Obsérvese que el nuevo sitio de restricción no se debe a la mutación, sino a un polimorfismo de aparición natural. Cuando se somete al DNA de este individuo a la digestión por la enzima de restricción adecuada, y se utiliza una sonda con un fragmento de DNA clonado que se hibrida con un segmento de las secuencias situadas entre los sitios de restricción, el cromosoma normal produce una banda de 7.6 kb, mientras que el otro cromosoma (el que lleva el gen mutante) produce una banda más pequeña, de 6.8 kb. Así pues, en el análisis de transferencia de Southern se observan dos bandas. Con esta técnica se puede distinguir a los familiares que han heredado los dos cromosomas normales de quienes son heterocigotos u homocigotas para el gen mutante. Para detectar los *RFLP*, y siempre que el tamaño del DNA a analizar pueda amplificarse con la PCR convencional, se puede emplear primero la técnica de la PCR, después la digestión con una enzima de restricción y, por último, la electroforesis en gel.

■ *Polimorfismos de longitud*. El DNA humano posee secuencias cortas y repetidas de DNA que no tienen función codificadora. Como el número de repeticiones que afectan a esas secuencias varía mucho de un individuo a otro, los *polimorfismos de longitud* resultantes son bastante útiles para el análisis de los ligamientos. Con frecuencia, estos polimorfismos se dividen, según su longitud, en repeticio-

Figura 6-38

Dibujo esquemático de los principios en que se basa el análisis de los polimorfismos de longitud de los fragmentos de restricción, que permite el diagnóstico de las enfermedades genéticas.



nes *microsatélites* y repeticiones *minisatélites*. Las primeras suelen tener menos de 1 kb y se caracterizan por la repetición de 2 a 6 pares de bases. En cambio, las repeticiones *minisatélites* son mayores (1 a 3 kb), y el tramo o «motivo» que se repite suele tener de 15 a 70 pares de bases. Es importante advertir que el número de repeticiones, sea en los *microsatélites* o los *minisatélites*, es muy variable dentro de una misma población y que, por tanto, esos tramos de DNA pueden utilizarse con bastante eficacia para diferenciar a los distintos cromosomas (Fig. 6-39A). La Figura 6-39B muestra la forma de utilizar los polimorfismos de los *microsatélites* para seguir la pista de la herencia de la enfermedad poliquística renal (PKD, *polycystic kidney disease*), un proceso autosómico dominante. En este caso, el alelo C que genera, mediante la PCR, un producto más grande que el alelo A o el alelo B, lleva consigo el gen rela-

cionado con la enfermedad. Por tanto, todos los portadores del alelo C padecen la enfermedad. Los *microsatélites* han adquirido gran importancia en los estudios de ligamiento y, por tanto, en la obtención del mapa del genoma humano. Actualmente se puede identificar el ligamiento de todos los cromosomas humanos utilizando los polimorfismos de los *microsatélites*<sup>70, 71</sup>.

Como en los estudios de ligamiento no se identifica el gen mutante, es evidente que existen algunas limitaciones, que se citan a continuación:

1. Con fines diagnósticos, debe contarse con varios familiares de interés para someterles a las pruebas. Por ejemplo, en una enfermedad autosómica recesiva, se necesita una muestra del DNA de un niño anteriormente afectado, para averiguar el tipo de polimorfismo que se asocia al genotipo homocigótico.

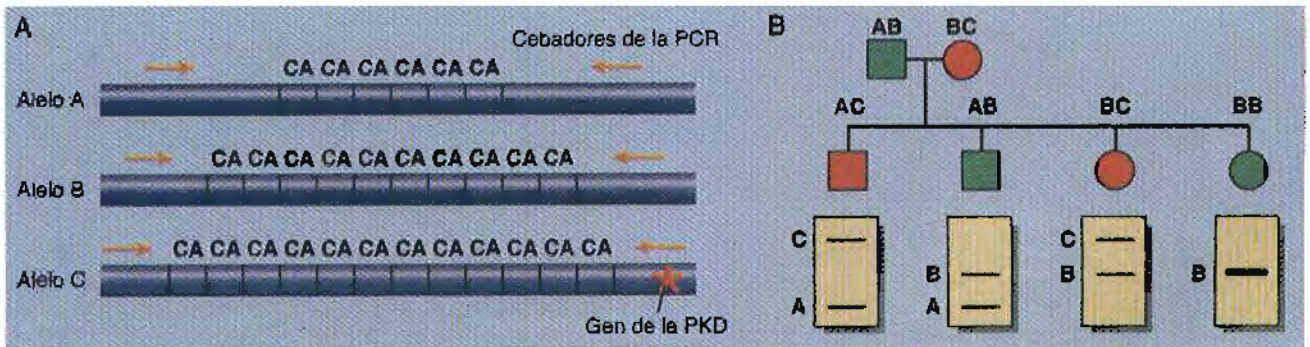


Figura 6-39

Representación esquemática de los polimorfismos del DNA que se obtienen de un número variable de repeticiones de CA. Los tres alelos generan productos de la PCR de distinto tamaño, lo que permite identificar el cromosoma de donde proceden. En el ejemplo que se ofrece, el alelo C está ligado a una mutación responsable de la enfermedad poliquística renal (PKD) autosómica dominante. En la hipotética genealogía de la derecha, se ofrece la aplicación de estos hechos a la identificación de los descendientes portadores del gen de la enfermedad.

2. Los familiares clave deben ser heterocigotos para el polimorfismo (es decir, los dos cromosomas homólogos han de poder distinguirse por el sitio polimórfico). Como sólo puede haber dos variaciones del sitio de restricción (es decir, existencia o ausencia del sitio de restricción), ésta es una limitación importante de los RFLP. Los polimorfismos de microsátélites tienen muchos alelos y, por tanto, muchas más posibilidades de ser heterocigóticos. Por eso, estos polimorfismos son mucho más útiles que los del sitio de restricción.
3. El intercambio normal de material genético entre los cromosomas homólogos (recombinación) durante la gametogénesis puede causar una «separación» entre el gen mutante y el tipo de polimorfismo con el cual se había coheredado anteriormente. Esto puede dar lugar a una predicción genética errónea en un embarazo ulterior. Evidentemente, cuanto más próximo está el ligamiento, menor es el grado de recombinación y más pequeño es el riesgo de obtener un resultado falso de la prueba.

El diagnóstico molecular conseguido mediante el análisis de los ligamientos ha sido útil en el diagnóstico prenatal o presintomático de afecciones tales como la enfermedad de Huntington, la fibrosis quística y la poliquistosis renal del adulto. En general, cuando se identifica y se clona el gen de una enfermedad, el diagnóstico directo a través del gen es el método de elección. Si la enfermedad se debe a varias mutaciones diferentes de un determinado gen (p. ej., de la fibrilina I; véase anteriormente), el diagnóstico directo del gen no es posible, y entonces, el análisis de los ligamientos sigue siendo el mejor método.

## REFERENCIAS

1. Rimoin DL, et al: Nature and frequency of genetic disease. In Rimoin DL, et al (eds): *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*, 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, 1997, p 32.
2. Lander ES: The new genomics—global views of biology. *Science* 274: 536, 1996.
3. Shuldiner AR: Transgenic animals. *N Engl J Med* 334:653, 1996.
4. Majzoub JA, et al: Knockout mice. *N Engl J Med* 334:904, 1996.
5. Blau H, Khavari P: Gene therapy: problems, prospects. *Nat Med* 3:612, 1997.
6. Thompson MW, et al: *Thompson and Thompson Genetics in Medicine*, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1991, p 116.
7. McKusick VA: *Mendelian Inheritance in Man*, 11th ed. Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1994.
8. Price Evans DA: Pharmacogenetics. In Rimoin DL, et al (eds): *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*, 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, 1997, p 455.
9. Pyeritz RE: Marfan syndrome and other disorders of fibrillin. In Rimoin DL, et al (eds): *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*, 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, 1997, p 1027.
10. Dietz HC, Pyeritz RE: Mutations in the human gene for fibrillin-1 (FBN-1) in the Marfan syndrome. *Hum Mol Genet* 4:1799, 1995.
11. Pereira L, et al: Targeting of fibrillin-1 recapitulates the vascular phenotype of Marfan syndrome in the mouse. *Nat Genet* 17:218, 1997.
12. De Paepe A, et al: Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet* 62:417, 1996.
13. Ramirez F: Fibrillin mutations in Marfan syndrome and related phenotypes. *Curr Opin Genet Dev* 6:309, 1996.
14. Byers PH: Ehlers-Danlos syndrome: recent advances and current understanding of the clinical and genetic heterogeneity. *J Invest Dermatol* 103:475, 1994.
15. Byers PH: Disorders of collagen biosynthesis and structure. In Scriver CR, et al (eds): *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, 7th ed. New York, McGraw-Hill Health Profession Division, 1995, p 4029.
16. Goldstein JL, et al: Familial hypercholesterolemia. In Scriver CR, et al (eds): *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, 7th ed. New York, McGraw-Hill Health Profession Division, 1995, p 1981.
17. Illingworth DR, Sexton GJ: Hypocholesterolemic effects of mevastatin in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Invest* 74:1972, 1984.
18. Ishibashi S, et al: Massive xanthomatosis and atherosclerosis in cholesterol-fed low-density lipoprotein receptor-negative mice. *J Clin Invest* 93:885, 1994.
19. Tager JM: Inborn errors of cellular organelles: an overview. *J Inher Metab Dis* 10(suppl 1):3, 1987.
20. Rutledge SL, Percy AK: Gangliosidoses and related lipid storage diseases. In Rimoin DL, et al (eds): *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*, 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, 1997, p 2105.
21. Triggs-Raine BL, et al: Screening for carriers of Tay-Sachs disease among Ashkenazi Jews: a comparison of DNA-based and enzyme-based tests. *N Engl J Med* 323:6, 1990.
22. Weisz B, et al: Niemann-Pick disease: newer classification based on genetic mutations of the disease. *Adv Pediatr* 41:415, 1994.
23. Carstea ED, et al: Niemann-Pick C1 disease gene: homology to mediators of cholesterol homeostasis. *Science* 277:228, 1997.
24. Grabowski GA, et al: Gaucher disease: a prototype for molecular medicine. *Crit Rev Oncol Hematol* 23:25, 1996.
25. Lee RE, et al: Gaucher's disease: clinical, morphologic, and pathogenetic considerations. *Pathol Annu* 12:309, 1977.
26. Tybulewicz VJ, et al: Animal model of Gaucher's disease from targeted disruption of mouse glucocerebrosidase gene. *Nature* 357:407, 1992.
27. Spranger J: Mucopolysaccharidoses. In Rimoin DL, et al (eds): *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*, 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, 1997, p 2071.
28. DiMauro S, et al: Biochemistry and molecular genetics of human glycosaminoglycans: an overview. *Muscle Nerve* 3:S10-7, 1995.
29. Chen Y-T: Glycogen storage diseases. In Fauci AS, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 14th ed. New York, McGraw-Hill, 1998, p 2176.
30. Lee PJ, Leonard JV: The hepatic glycogen storage diseases—problems beyond childhood. *J Inher Metab Dis* 18:642, 1995.
31. Bartram C, et al: McArdle disease—muscle glycogen phosphorylase deficiency. *Biochim Biophys Acta* 1272:1, 1995.
32. Chen Y-T, Burchell A: Glycogen storage diseases. In Scriver CR, et al (eds): *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, 7th ed. New York, McGraw-Hill Health Profession Division, 1995, p 935.
33. Van Ofiel JP, et al: The clinical manifestations of ochronosis: a review. *Acta Clin Belg* 50:358, 1995.
34. Fernandez-Canon JM, et al: The molecular basis of alkaptonuria. *Nat Genet* 14:19, 1996.
35. Gaines JJ Jr: The pathology of alkaptonuric ochronosis. *Hum Pathol* 20:40, 1989.
36. Zwanhoff EC: Neurofibromatosis and associated tumor suppressor genes. *Path Res Pract* 192:647, 1996.
37. Ricardi VM, Eichner JE: Neurofibromatosis: Phenotype, Natural History and Pathogenesis. Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1986, p 115.
38. Gusella JF, et al: Neurofibromatosis 2: loss of Merlin's protective spell. *Curr Opin Genet Dev* 6:87, 1996.
39. Nelson K, Holmes LB: Malformations due to presumed spontaneous mutations in newborn infants. *N Engl J Med* 320:19, 1989.
40. Mark HFL, et al: Current applications of molecular cytogenetic technologies. *Ann Clin Lab Sci* 27:47, 1997.
41. Schrock E, et al: Multicolor spectral karyotyping of human chromosomes. *Science* 273:494, 1996.
42. Hernandez D, Fisher EMC: Down syndrome genetics: unravelling a multifactorial disorder. *Hum Mol Genet* 5:1411, 1996.
43. Mutton D, et al: Cytogenetic and epidemiologic findings in Down syndrome, England and Wales 1989 to 1993. *National Down Syndrome Cytogenetic Register and the Association of Clinical Cytogenetists*. *J Med Genet* 33:387, 1996.
44. Kallen B, et al: Major congenital malformations in Down syndrome. *Am J Med Genet* 65:160, 1996.
45. Cork LC: Neuropathology of Down syndrome and Alzheimer disease. *Am J Med Genet* 7(suppl):282, 1990.
46. Ugazio AG, et al: Immunology of Down syndrome: a review. *Am J Med Genet* 7(suppl):204, 1990.

47. Korenberg JR, et al: Down syndrome: toward a molecular definition of the phenotype. *Am J Med Genet* 7(suppl):91, 1990.
48. Thomas JA, Graham JM Jr: Chromosome 22q11 deletion syndrome: and update and review for the primary pediatricians. *Clin Pediatr* 36:253, 1997.
49. Lyon MF: Epigenetic inheritance in man. *Trends Genet* 9:123, 1993.
50. Goodfellow PH, Lovell-Badge R: SRY and sex determination in mammals. *Ann Rev Genet* 27:71, 1993.
51. Pryor JL, et al: Microdeletions in the Y chromosome of infertile men. *N Engl J Med* 336:534, 1997.
52. Saeger P: Turner syndrome. *N Engl J Med* 335:1749, 1996.
53. Chu CE, Conner JM: Molecular biology of Turner syndrome. *Arch Dis Child* 72:285, 1995.
54. Grumbach MM, Conte FA: Disorders of sex differentiation. In Wilson JD, Foster DW (eds): *Williams Textbook of Endocrinology*, 8th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1992, p 853.
55. Maddalena A, et al: Fragile X-syndrome. In Rosenberg RN, et al (eds): *The Molecular and Genetic Basis of Neurologic Diseases*, 2nd ed. Boston, Butterworth & Heinemann, 1997, p 81.
56. Ashley CT, Warren ST: Trinucleotide repeat expansion and human disease. *Ann Rev Genet* 29:703, 1995.
57. Timchenko LT, Caskey CT: Trinucleotide repeat disorders in humans: discussions of mechanisms and medical issues. *FASEB J* 10:1589, 1996.
58. Warren ST: Trinucleotide repetition and fragile X syndrome. *Hosp Pract* 32:73, 1997.
59. Consortium Dutch-Belgium: Fragile X: FMR-1 knockout mice: a model to study fragile X mental retardation. *Cell* 78:23, 1994.
60. Mandel JL: Breaking the rule of three. *Nature* 386:767, 1997.
61. Rosenberg RN: DNA-triplet repeat and neurologic disease. *N Engl J Med* 335:1222, 1996.
62. Johns DR: The other human genome: mitochondrial DNA and disease. *Nat Med* 2:1065, 1996.
63. Wallace DC: Mitochondrial DNA in aging and disease. *Sci Am* 277:40, 1997.
64. Brown MD, et al: Leber's hereditary optic neuropathy: a model for mitochondrial neurodegenerative diseases. *FASEB J* 6:2791, 1992.
65. Lohland M: Parental imprinting and human disease. *Ann Rev Genet* 30:173, 1997.
66. Squire J, Weksberg R: Genomic imprinting in tumors. *Semin Cancer Biol* 7:41, 1996.
67. Bernardis A, Gusella JF: The importance of genetic mosaicism in human disease. *N Engl J Med* 331:1447, 1994.
68. Shikata H, et al: DNA-based diagnostics in the study of heritable and acquired disorders. *J Lab Clin Med* 125:421, 1995.
69. Ferrari M, et al: Molecular diagnosis of genetic diseases. *Clin Biochem* 29:201, 1996.
70. Koreth J, et al: Microsatellites and PCR genomic analysis. *J Pathol* 178:239, 1996.
71. Collins FS: Sequencing the human genome. *Hosp Pract* 32:35, 1997.





# Trastornos de la inmunidad

## CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL SISTEMA INMUNITARIO

### CÉLULAS DEL SISTEMA INMUNITARIO

- Linfocitos T
- Linfocitos B
- Macrófagos
- Células dendríticas
- Células citotóxicas naturales

### LAS CITOCINAS: MOLÉCULAS MENSAJERAS DEL SISTEMA INMUNITARIO

Propiedades generales de las citocinas

### ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LOS ANTÍGENOS DE HISTOCOMPATIBILIDAD

HLA y asociación con enfermedades

### TRASTORNOS DEL SISTEMA INMUNITARIO

### MECANISMOS DE LESIÓN DEL TEJIDO INMUNITARIO (REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD)

## CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL SISTEMA INMUNITARIO

El sistema inmunitario, aunque vital para la supervivencia, es similar a la proverbial espada de doble filo. Por un lado, los

### Hipersensibilidad de tipo I (tipo anafiláctico)

- Anafilaxia sistémica
- Anafilaxia local

### Hipersensibilidad de tipo II

Reacciones dependientes del complemento

Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos

Disfunción celular mediada por anticuerpos

### Hipersensibilidad de tipo III (mediada por inmunocomplejos)

Enfermedad generalizada por inmunocomplejos

Enfermedad local por inmunocomplejos (reacción de Arthus)

### Hipersensibilidad de tipo IV (de tipo celular)

Hipersensibilidad retardada  
Citotoxicidad mediada por células T

### Rechazo de trasplantes

Mecanismos que intervienen en el rechazo

Métodos para prolongar la supervivencia del injerto

Trasplante de otros órganos sólidos

Trasplante de células hematopoyéticas

### ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS

Tolerancia inmunológica

Mecanismos de las enfermedades autoinmunitarias

Pérdida de la tolerancia periférica

Factores genéticos en la autoinmunidad

Agentes microbianos en la autoinmunidad

Lupus eritematoso sistémico

Síndrome de Sjögren

Esclerosis sistémica (esclerodermia)

Miopatías inflamatorias

Enfermedad mixta del tejido conjuntivo

Poliarteritis nudosa y otras vasculitis

### SÍNDROMES DE DEFICIENCIA INMUNOLÓGICA

Inmunodeficiencias primarias

Agammaglobulinemia de Bruton ligada al cromosoma X

Inmunodeficiencia variable común

Déficit aislado de IgA

Síndrome de hiper IgM

Síndrome de DiGeorge (hipoplasia tímica)

Inmunodeficiencias combinadas graves

Inmunodeficiencia con trombocitopenia y eccema (síndrome de Wiskott-Aldrich)

Deficiencias genéticas del sistema del complemento

Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

### AMILOIDOSIS

cuadros de inmunodeficiencia hacen del ser humano presa fácil de las infecciones y, posiblemente, de los tumores; por otro, un sistema inmunitario excesivamente activo puede provocar enfermedades mortales, como sucede con la reacción alérgica fulminante a la picadura de una abeja. Además, exis-

ten otros trastornos en los que el sistema inmunitario puede perder su capacidad normal para distinguir entre lo propio y lo extraño, lo que se traduce en el desarrollo de inmunidad frente a alguna de las células o tejidos propios (autoinmunidad). En este capítulo se estudian las enfermedades causadas tanto por los defectos de la inmunidad como las debidas a una reactividad inmunitaria excesiva. Se considera también la amiloidosis, una enfermedad consistente en el depósito en los tejidos de una proteína anormal derivada, en algunos casos, de fragmentos de inmunoglobulinas. En primer lugar, se revisarán algunos de los descubrimientos recientes sobre la biología de los linfocitos y a continuación se hará una breve descripción de los genes de histocompatibilidad, dada la importancia que sus productos tienen en varias enfermedades en las que intervienen la inmunidad y en el rechazo de los trasplantes.

## Células del sistema inmunitario

### LINFOCITOS T

Como es bien conocido, la inmunidad celular depende de los linfocitos derivados del timo (T) que, en la sangre periférica, representan el 60 a 70 % de los linfocitos totales. *Los linfocitos T se encuentran también en las áreas paracorticales de los ganglios linfáticos y en los manguitos periarteriolas del bazo.* Cada célula T está programada genéticamente para reconocer a un antígeno específico unido a la célula mediante un receptor de la célula T específico del antígeno (TCR)<sup>1</sup>. En alrededor del 95 % de las células T, el TCR consiste en un heterodímero unido por puentes disulfuro y formado por una cadena polipeptídica  $\alpha$  y otra  $\beta$  (Fig. 7-1), cada una de las cuales posee una región variable (de unión al antígeno) y otra constante. En una minoría de las células T existentes en la sangre periférica se encuentra otro tipo de TCR, formado por cadenas polipeptídicas  $\gamma$  y  $\delta$ . Las células con TCR  $\gamma/\delta$  tienden a congregarse en las interfases epiteliales, por ejemplo, en las mucosas de los aparatos respiratorio y digestivo. Tanto los TCR  $\alpha/\beta$  como los  $\gamma/\delta$  están unidos a un grupo de cinco cadenas de

polipéptidos por un enlace covalente, formando el llamado complejo molecular CD3. Las proteínas CD3 no son variables. No se unen al antígeno, pero intervienen en la transducción de señales hacia la célula T, una vez que ésta ha captado al antígeno. La diversidad de los TCR se genera gracias a los reordenamientos somáticos de los genes que codifican a sus cadenas  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  y  $\delta$ . Como es lógico, todas las células somáticas tienen genes TCR procedentes de la línea germinal. Durante la ontogenia, los reordenamientos somáticos sólo se producen en las células T; por tanto, la *demonstración de un reordenamiento de genes TCR mediante el análisis de transferencia Southern blot es un marcador molecular de las células de estirpe T.* Estos análisis se utilizan para clasificar los tumores malignos del tejido linfoide (Capítulo 15). Además, como el reordenamiento del ADN es específico de cada célula T (por lo que cada una posee su propio TCR), es posible distinguir las proliferaciones policlonales (no neoplásicas) de células T de las monoclonales (neoplásicas).

Además de las proteínas CD3, las células T expresan otras muchas moléculas no polimórficas asociadas a su función, entre ellas CD4, CD8 y otras denominadas moléculas accesorias, como CD2, CD11a, CD28 y el ligando CD40, de las que las más importantes son CD4 y CD8. Éstas se expresan en dos subgrupos celulares de células T excluyentes entre sí. Alrededor del 60 % de las células CD3+ maduras expresan CD4, mientras que sólo el 30 % expresan CD8. Estas glucoproteínas asociadas a la membrana actúan como correceptores en la activación de las células T. Durante la presentación del antígeno, las moléculas CD4 se unen a porciones no polimórficas de las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (*major histocompatibility complex*, MHC) de clase II expresadas por las células que presentan al antígeno (Fig. 7-2). Por el contrario, las moléculas CD8 se unen a las moléculas MHC de clase I. Gracias a estas propiedades, las células T colaboradoras CD4+ sólo pueden reconocer a un antígeno en el contexto de los antígenos MHC de clase II, mientras que las células T citotóxicas CD8+ reconocen a los antígenos unidos a las células sólo cuando están asociados a los antígenos MHC de clase I. Hoy se sabe que las células T necesitan dos señales para activarse. La señal 1 se produce cuando el TCR es captado por el antígeno adecuado unido al MHC. Los correceptores CD4 y CD8 potencian esta señal. La señal 2 tiene lugar cuando la molécula CD28 de la superficie de las células T interactúa con las moléculas coestimulantes B7-1 y B7-2 expresadas por las células presentadoras del antígeno (Fig. 7-2). El hecho de que, en ausencia de señal 2, las células T sufran apoptosis o se conviertan en aneúricas atestigua la importancia de la coestimulación por esta vía<sup>2</sup>.

Las células T CD4+ y CD8+ llevan a cabo funciones distintas pero algo superpuestas. Puede considerarse que las primeras son un regulador principal, el director de una orquesta sinfónica por así decirlo. A través de la secreción de factores solubles (citocinas), las células T CD4+ influyen en la función de la práctica totalidad de las demás células del sistema inmunitario, incluidas las otras células T, las células B, los macrófagos y las células citotóxicas naturales (NK). La función esencial de las células T CD4+ queda trágicamente ilustrada cuando el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) deteriora el sistema inmunitario mediante la destrucción selectiva de esta subpoblación celular. En los últimos años, se han descrito dos poblaciones funcionalmente distintas de células co-

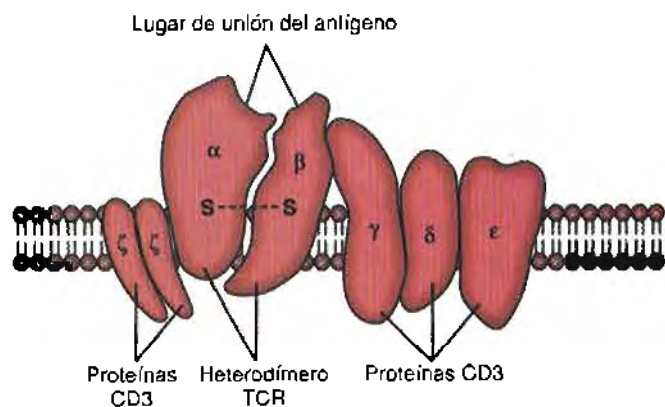


Figura 7-1

Complejo receptor de la célula T (TCR): ilustración esquemática del TCR y de las cadenas polipeptídicas TCR $\alpha$  y TCR $\beta$  unidas al complejo molecular CD33.

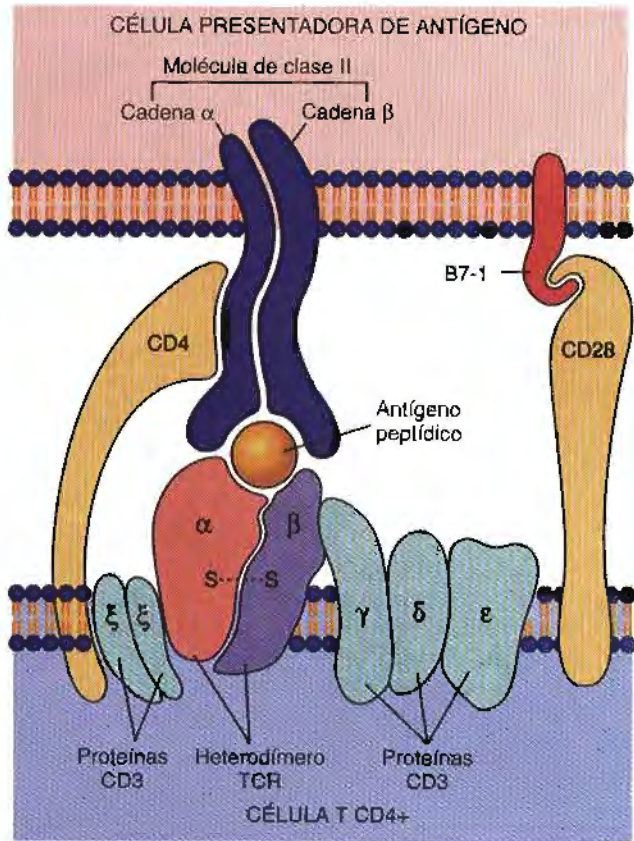


Figura 7-2

Representación esquemática del reconocimiento de los antígenos por las células T CD4+. Obsérvese que el receptor de la célula T (heterodímero TCR) reconoce un fragmento peptídico de antígeno unido a la molécula de clase II del complejo principal de histocompatibilidad (MHC). La molécula CD4 se une a la porción no polimórfica de la molécula de clase II. La interacción entre el TCR y el antígeno ligado al MHC proporciona la señal 1 para la activación de las células T. La señal 2 procede de la interacción entre la molécula CD28 y las moléculas coestimuladoras (B7-1 y B7-2) expresadas por la célula presentadora de antígeno.

laboradoras CD4+<sup>3</sup>. El subgrupo 1 (T<sub>H</sub>1) sintetiza y secreta interleucina-2 (IL-2) e interferón γ (IFN-γ), pero no IL-4 ni IL-5, mientras que las células T<sub>H</sub>2 producen IL-4 e IL-5, pero no IL-2 ni IFN-γ. Esta distinción es importante porque las citocinas secretadas por estos dos subgrupos ejercen efectos distintos sobre el resto de las células del sistema inmunitario. En general, el subgrupo T<sub>H</sub>1 facilita la hipersensibilidad retardada, la activación de los macrófagos y la síntesis de anticuerpos IgG2b. Por su parte, el subgrupo T<sub>H</sub>2 ayuda en la síntesis de otras clases de anticuerpos, entre ellos las IgE. Las células T CD8+, similares a las CD4+, pueden secretar citocinas, sobre todo las del subgrupo T<sub>H</sub>1, pero ejercen sus funciones actuando principalmente como células citotóxicas.

## LINFOCITOS B

Los linfocitos B constituyen el 10-20 % de la población de linfocitos circulantes en la sangre periférica. Se encuentran también en la médula ósea, en los tejidos linfoides periféricos como los ganglios linfáticos, el bazo o las amígdalas, y en ór-

ganos extralinfáticos como el tracto gastrointestinal. En los ganglios linfáticos, ocupan la corteza superficial, mientras que en el bazo se encuentran en la pulpa blanca; en ambas localizaciones se congregan formando folículos linfoides que, al activarse, desarrollan centros germinales que se tiñen de forma más pálida que el resto (Fig. 7-3).

Al recibir una estimulación antigénica, las células B se transforman en células plasmáticas secretoras de inmunoglobulinas, que son las sustancias mediadoras de la inmunidad humoral. Las células B reconocen a los antígenos a través del complejo receptor de antígeno de la célula B. La inmunoglobulina M (IgM), presente en la superficie de todas ellas, constituye el componente de unión al antígeno del receptor de superficie de las células B. Igual que sucede en las células T, cada receptor de la célula B posee una única especificidad antigénica, que procede, en parte, de los reordenamientos somáticos de los genes de las inmunoglobulinas. Por tanto, la existencia de un reordenamiento de los genes de las inmunoglobulinas en una célula linfocítica puede usarse para identificarla como perteneciente a la estirpe B. Además de la IgM de membrana, el complejo receptor de antígeno de la célula B posee un heterodímero de proteínas no polimórficas transmembrana: Igα e Igβ. Al igual que las proteínas CD3 del TCR, las cadenas Igα e Igβ no se unen al antígeno, pero son imprescindibles para la transducción de la señal a través del receptor. Además, las células B expresan también otras diversas moléculas no polimórficas esenciales para su función. Entre ellas se encuentran los receptores del complemento, los receptores Fc y CD40. Merece la pena señalar que el receptor del complemento 2 (CD21) es, al mismo tiempo, el receptor del virus de Epstein-Barr (VEB), lo que facilita mucho la infección de las células B por dicho virus. La molécula CD40, un miembro de la familia de receptores del factor de necrosis tumoral (TNF), desempeña un papel importante en la interacción entre las células T colaboradoras y las células B. Las células T colaboradoras activadas expresan el ligando CD40, que se une de manera específica al CD40 expresado por las células B. Esta interacción es fundamental para la maduración



Figura 7-3

Corteza de un ganglio linfático en la que se observa un folículo linfocítico, área que contiene células B. (Cortesía del Dr. Jon Aster, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

de las células B y la secreción de anticuerpos IgG, IgA e IgE<sup>4</sup>. Los pacientes con mutaciones del ligando CD40 sufren una inmunodeficiencia llamada *síndrome de hiper IgM ligado al cromosoma X*, que se describirá más adelante.

## MACRÓFAGOS

Los macrófagos forman parte del sistema mononuclear fagocitario y, por tanto, su origen, diferenciación y función en la inflamación se describen en el Capítulo 3. Aquí sólo se insistirá en que los macrófagos cumplen misiones importantes en las fases tanto de inducción como efectora de las respuestas inmunitarias.

- En primer lugar, los macrófagos son necesarios para que los antígenos sean procesados y presentados a las células T inmunocompetentes. Al contrario de lo que sucede con las células B, los antígenos solubles no pueden activar a las células T; por tanto, para que la inmunidad celular funcione, es obligatorio que los macrófagos u otras células presentadoras de antígenos (p. ej., células dendríticas y células B) los presenten procesados y unidos a sus membranas.
- Los macrófagos son importantes células efectoras en determinadas formas de inmunidad celular, como es el caso de la reacción de hipersensibilidad retardada. Como ya se ha dicho, tanto las citocinas como el IFN- $\gamma$  producido por el subgrupo T<sub>H</sub>1 de células T CD4+, facilitan la activación de los macrófagos. A su vez, esta activación potencia las propiedades microbicidas de los macrófagos y aumenta su capacidad para eliminar las células tumorales.
- Los macrófagos son también importantes en la fase efectora de la inmunidad humoral. Como se expuso en el Capítulo 3, los macrófagos fagocitan los microorganismos que han sido opsonizados (recubiertos) por IgG o C3b.

## CÉLULAS DENDRÍTICAS

Existen dos tipos de células de morfología dendrítica con funciones muy distintas. Ambos poseen numerosas prolongaciones citoplasmáticas dendríticas finas, a las que deben su nombre. Uno de los tipos son las llamadas *células dendríticas interdigitantes* o, simplemente, *células dendríticas*<sup>4a</sup>. No son células fagocitarias y expresan moléculas MHC de clase II en grandes cantidades, así como moléculas coestimulantes B7-1 y B7-2. De esta forma, están perfectamente preparadas para presentar los antígenos a las células T CD4+ y parece que son las células presentadoras de antígeno más potentes para las células T originales. Las células dendríticas se hallan ampliamente distribuidas en el organismo, encontrándose en el sistema linfóide y en el intersticio de muchos órganos no linfoides, por ejemplo, el corazón y los pulmones. En la piel existen unas células similares, denominadas *células de Langerhans*. El otro tipo de células con morfología dendrítica se encuentra en los centros germinales de los folículos linfoides del bazo y los ganglios linfáticos, por lo que se les da el nombre de *células dendríticas foliculares*. Poseen receptores Fc para la IgG, por lo que pueden atrapar antígenos unidos a anticuerpos. Estas células intervienen en la respuesta inmunitaria en progresión y se estudiarán más adelante, en la sección sobre el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

## CÉLULAS CITOLÍTICAS NATURALES

Las células citolíticas naturales (NK) representan alrededor del 10 al 15 % de los linfocitos de la sangre periférica y no poseen receptores del tipo del de las células T ni inmunoglobulinas en su superficie. Morfológicamente, son algo mayores que los linfocitos pequeños y contienen numerosos gránulos azurófilos (Fig. 7-4), lo que les ha proporcionado el nombre de *linfocitos granulares grandes*. Las células citolíticas naturales están dotadas de una capacidad innata para lisar distintos tipos de células tumorales o afectadas por virus, e incluso algunas células normales, *sin necesidad de sensibilización previa*. Se cree que estas células forman parte del sistema inmunitario *natural* (en oposición al adaptativo), que podría ser la primera línea de defensa frente a las neoplasias y las infecciones virales. Aunque tienen algunos de los marcadores de superficie que también muestran las células T (p. ej., CD2), no reordenan los genes del receptor de la célula T y no expresan CD3. Para identificarlas se utilizan dos moléculas de superficie, CD16 y CD56, de las que sólo CD16 tiene un significado funcional y representa el receptor Fc para IgG, por lo que proporciona a las células citolíticas naturales otra función: la capacidad para lisar células diana revestidas por IgG. Este fenómeno, conocido como *citotoxicidad celular dependiente del anticuerpo* (ADCC, *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*), se describirá con detalle más adelante. Las células NK expresan dos tipos de receptores en su membrana. Uno activa la capacidad citolítica de las células NK, mediante el reconocimiento de moléculas mal conocidas de las células diana; el otro tipo inhibe la vía lítica mediante el reconocimiento de las moléculas MHC de clase I propias. Estos receptores de las células NK que reconocen las moléculas de clase I son bioquímicamente distintos de los receptores de la célula T. Se cree que el hecho de que todas las células nucleadas normales



Figura 7-4

Célula citolítica natural muy activada con abundantes gránulos citoplasmáticos. (Cortesía de la Dra. Noelle Williams, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

expresen las moléculas MHC de clase I mantiene inhibida la función lítica de las células NK. Si la infección por un virus o la transformación neoplásica perturban o reducen la expresión de las moléculas de clase I, se interrumpirán las señales inhibitorias que llegan a las células NK, y éstas iniciarán la lisis (Fig. 7-5). Las células NK también secretan citocinas del tipo del TNF- $\alpha$  y, factor estimulador de las colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), y se cree que son una fuente importante de IFN- $\gamma$ . A través de estos mediadores solubles, las células NK pueden influir en la función de las células B y T. En concreto, el IFN- $\gamma$  favorece la diferenciación de las células T<sub>H</sub>1. Por tanto, la activación de las células NK en las primeras fases de la respuesta inmunitaria puede facilitar la inducción de la hipersensibilidad retardada y la secreción de anticuerpos opsonizantes (IgG2b) a través de la diferenciación de las células T<sub>H</sub>1. Las citocinas IL-2 e IL-5 incrementan mucho la actividad lítica de las células NK, por lo que podrían emplearse para aumentar la actividad tumoricida *in vivo* de dichas células.

### Las citocinas: moléculas mensajeras del sistema inmunitario

Tanto en la inducción como en la regulación de las respuestas inmunitarias intervienen múltiples interacciones entre los linfocitos, los monocitos, las células inflamatorias (p. ej., neutrófilos) y las células endoteliales. Muchas de estas interacciones son de reconocimiento, por lo que dependen de los contac-

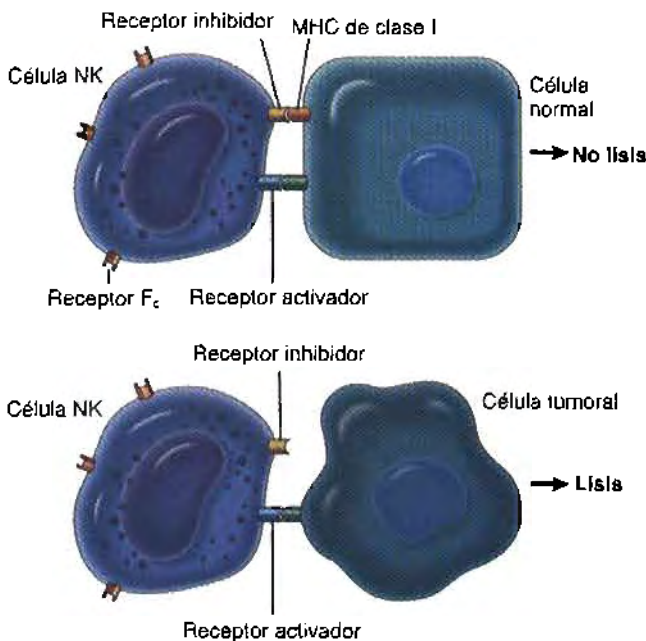


Figura 7-5

Representación esquemática de los receptores y de la actividad lítica de las células NK. Las células normales no sufren lisis porque las señales inhibitorias procedentes de las moléculas MHC de clase I normales contrarrestan las señales de activación. En las células tumorales y en las infectadas por virus, la menor expresión o la alteración de las moléculas MHC interrumpe las señales inhibitorias y permite la activación de las células NK, que lisan las células diana.

los entre las células; sin embargo, otras muchas interacciones y funciones efectoras se producen mediante la intervención de mediadores solubles de acción corta, llamados *citocinas*. Este término abarca a las sustancias previamente llamadas linfocinas (derivadas de los linfocitos), las monocinas (derivadas de los monocitos) y otros varios polipéptidos que regulan las respuestas inmunitarias, inflamatorias y reparadoras del huésped. La mayor parte de las citocinas ejercen una amplia variedad de efectos y algunas proceden de varios tipos celulares distintos.

Se omite aquí la lista de las citocinas bien conocidas y clonadas molecularmente, porque dicha lista quedaría pronto obsoleta debido al torrente de citocinas nuevas que se están aislando y describiendo cada día. Se optará, pues, por clasificar las conocidas en este momento en cinco categorías y enumerar algunas de sus propiedades generales.

- Citocinas que intervienen en la inmunidad natural. En este grupo se encuentran la IL-1, el TNF- $\alpha$ , los interferones de tipo I y la IL-6. Algunas de estas citocinas (p. ej., los interferones) protegen frente a las infecciones virales, mientras que otras (p. ej., IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6) inician las respuestas inflamatorias inespecíficas.
- Citocinas que regulan el crecimiento, la activación y la diferenciación de los linfocitos. En esta categoría se encuentran la IL-2, la IL-4, la IL-5, la IL-12, la IL-15 y el factor de transformación del crecimiento  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). Aunque algunas, como la IL-2 y la IL-4, favorecen el crecimiento y la diferenciación de los linfocitos, otras, como la IL-10 y el TGF- $\beta$ , ejercen una regulación a la baja de las respuestas inmunitarias.
- Citocinas que activan las células inflamatorias. En esta categoría se integran el IFN- $\gamma$ , el TNF- $\alpha$ , la linfoxina (TNF- $\beta$ ) y el factor inhibitorio de la emigración. La mayoría de esas citocinas activan las funciones de las células efectoras inespecíficas.
- Citocinas que influyen en los movimientos de los leucocitos, también llamadas *quimiocinas* (Capítulo 3). Forman dos subfamilias estructuralmente distintas, llamadas quimiocinas C-C y C-X-C, según la posición de los residuos de cisteína (c). Las quimiocinas C-X-C son un producto de los macrófagos activados y de las células de los tejidos (p. ej., células endoteliales), mientras que las C-C se producen sobre todo en las células T. La IL-8 es una importante quimiocina C-X-C, mientras que las proteínas quimiotácticas monocitarias y las proteínas inflamatorias monocitarias constituyen ejemplos de quimiocinas C-C<sup>5</sup>.
- Citocinas que estimulan la hematopoyesis. Muchas citocinas fabricadas por los linfocitos o por las células del estroma estimulan el crecimiento y la producción de nuevas células sanguíneas, actuando sobre las células progenitoras hematopoyéticas. Varios miembros de esta familia reciben el nombre de *factores estimulantes de las colonias* (CSF, *colony-stimulating factors*), ya que su primera función conocida fue su capacidad para estimular el crecimiento *in vitro* de colonias de células hematopoyéticas procedentes de la médula ósea. Algunos miembros de este grupo (p. ej., GM-CSF y G-CSF) actúan sobre células progenitoras comprometidas, mientras que otros, por ejemplo, el factor de las células precursoras (ligando c-kit), actúan sobre células precursoras pluripotenciales.

Esta división de las citocinas en grupos funcionales, aunque cómoda, es algo arbitraria porque, como se verá más adelante, los efectos de muchas citocinas, como la IL-1, el TNF- $\alpha$  y el IFN- $\gamma$ , son pleiotropos.

## PROPIEDADES GENERALES DE LAS CITOCINAS

- Muchas citocinas son producidas por varios tipos celulares distintos. Por ejemplo, la práctica totalidad de las células son capaces de fabricar IL-1 y TNF- $\alpha$ .
- Los efectos de las citocinas son pleiotropos: actúan sobre muchos tipos celulares. Por ejemplo, la IL-2, descubierta inicialmente como un factor de crecimiento de las células T, influye también en el crecimiento y diferenciación de las células B y NK.
- Las citocinas ejercen sus efectos a través de tres vías: 1) actúan sobre la misma célula que las produce (efecto *autocrino*), como sucede cuando la IL-2 producida por las células T activadas estimula el crecimiento de las células T; 2) actúan sobre otras células vecinas (efecto *paracrino*), como es el caso de la IL-7 que, producida por las células del estroma de la médula ósea, estimula la diferenciación de los progenitores de las células B en esa misma localización; 3) actúan sobre muchas células por vía general (efecto *endocrino*), siendo el mejor ejemplo la IL-1 y el TNF- $\alpha$ , que producen una respuesta de fase aguda durante la inflamación.
- Los citocinas ejercen sus efectos uniéndose a receptores específicos de alta afinidad existentes en las células diana. Por ejemplo, la IL-2 activa las células T uniéndose a los receptores IL-2 de alta afinidad (IL-2R). El bloqueo de los IL-2R mediante anticuerpos monoclonales específicos frente al receptor impide la activación de las células T. Esta observación proporciona un medio para controlar la activación de las células T cuando ésta se considera indeseable (como sucede en el rechazo de los trasplantes).

Los conocimientos adquiridos sobre las citocinas tienen implicaciones terapéuticas prácticas. En primer lugar, mediante la regulación de la producción o la acción de las citocinas sería posible controlar los efectos peligrosos de la inflamación o de las reacciones inmunitarias que dañan a los tejidos. En segundo lugar, pueden administrarse citocinas recombinantes con objeto de estimular la inmunidad frente al cáncer o frente a las infecciones microbianas (inmunoterapia). Actualmente se están recorriendo estos dos caminos, tanto desde el punto de vista experimental como de terapéutica humana.

## Estructura y función de los antígenos de histocompatibilidad

Las moléculas de histocompatibilidad se identificaron inicialmente como antígenos que desencadenan el rechazo de órganos trasplantados, pero en la actualidad se sabe que son extraordinariamente importantes para la inducción y la regulación de las respuestas inmunitarias, así como determinadas funciones no inmunológicas. La función fisiológica fundamental de las moléculas de histocompatibilidad de la superficie celular consiste en captar fragmentos de péptidos de proteínas extrañas para presentarlos a las células T específicas del antígeno. Recuérdese que las células T, al contrario que las B, sólo pueden reconocer antígenos unidos a membranas, por lo que los antígenos de histocompatibilidad son esenciales para la inducción de la inmunidad celular T. Las moléculas de histocompatibilidad y sus genes correspondientes tienen estructuras complejas y aún no completamente conocidas. Se resumirán aquí sólo las principales características de los antígenos de histocompatibilidad humanos, sobre todo para facilitar la comprensión de su función en el rechazo de los trasplantes de órganos y en la susceptibilidad a las enfermedades. Los antígenos de histocompatibilidad son codificados por varios genes, pero los que codifican a los antígenos de mayor importancia en los trasplantes se encuentran reunidos en un pequeño segmento del cromosoma 6. Este grupo constituye el MHC humano, también conocido como complejo de antígeno leucocitario humano (HLA, *human leucocyte antigen*) (Fig. 7-6), ya que los antígenos codificados por el MHC se descubrieron inicialmente en los leucocitos. El sistema HLA es muy polimorfo, lo que, como se verá más adelante, constituye una barrera formidable para el trasplante de órganos.

Los productos de los genes del MHC se clasifican en tres grupos, según su estructura química, su distribución en los tejidos y sus funciones. Los genes de clase I y II codifican glucoproteínas de la superficie celular, y los genes de clase III lo hacen con componentes del sistema del complemento (Capítulo 3). Como es bien conocido, los últimos mencionados son proteínas solubles y no se abordarán en esta sección.

Los antígenos de clase I se expresan en la superficie de todas las células nucleadas y en las plaquetas. Están codificados por tres loci estrechamente relacionados y designados como HLA-A, HLA-B y HLA-C (Fig. 7-6). Cada una de estas moléculas es un heterodímero, formado por una cadena polimórfica  $\alpha$  o pesada (44-kD), unida mediante enlace covalente a un

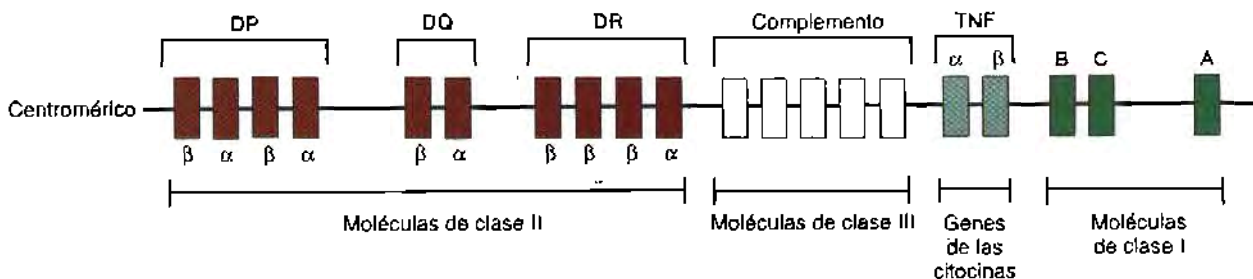


Figura 7-6

Representación esquemática del complejo HLA con sus subregiones. Las distancias relativas entre los diversos genes y regiones no se han dibujado a escala.

péptido no polimórfico y más pequeño (12-kD), denominado microglobulina  $\beta_2$ , cuya codificación no se hace en el MHC. La región extracelular de la cadena pesada está dividida en tres dominios:  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  y  $\alpha_3$  (Fig. 7-7). El análisis de la estructura cristalina de las moléculas de clase I revela que los dominios  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$  contienen una hendidura o surco por el que los péptidos se unen a la molécula MHC. El análisis bioquímico de varios alelos diferentes de clase I demuestra que casi todos los residuos polimórficos revisten la base o los lados del surco de unión del péptido. En consecuencia, *las distintas clases de alelos de clase I se unen a fragmentos peptídicos diferentes*. En general, las moléculas MHC de clase I se unen a los péptidos derivados de proteínas, por ejemplo antígenos virales, que son sintetizados en el interior de la célula. La generación de fragmentos peptídicos en el interior de las células, su asociación a moléculas MHC y su transporte hasta la superficie celular constituye un proceso complicado<sup>6</sup>. En él intervienen complejos proteolíticos (proteosomas), que digieren las proteínas antigénicas separándolas en péptidos cortos, y proteínas de transporte, que llevan los fragmentos peptídicos desde el citoplasma al retículo endoplásmico. En el interior de este último, los péptidos se unen a la hendidura de unión al antígeno de las

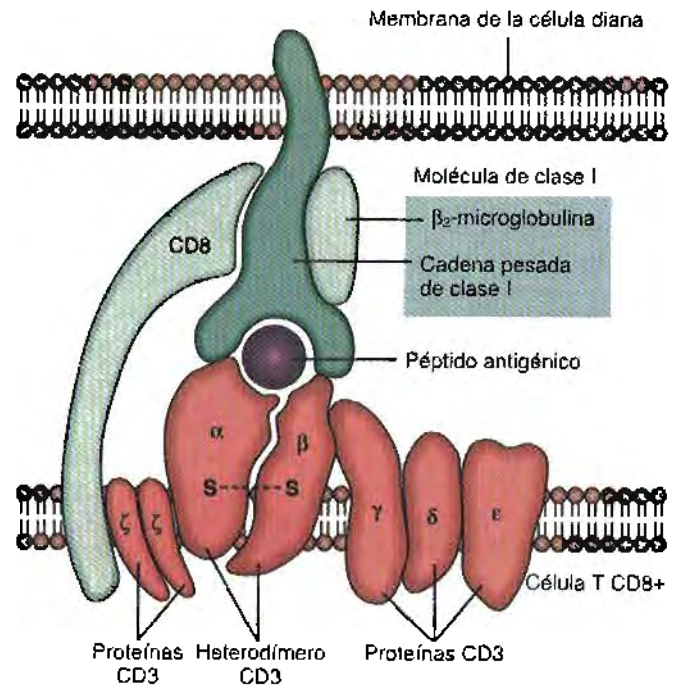


Figura 7-8

Ilustración esquemática del reconocimiento del antígeno por las células T CD8+. Obsérvese que el receptor de la célula T (heterodímero TCR) reconoce un complejo formado por el fragmento peptídico el antígeno y la molécula MHC de clase I. La molécula CD8 se une a la porción no polimórfica de la molécula de clase I; actúa como una estructura accesoria durante el reconocimiento del antígeno.

cadena pesada de clase I recién sintetizadas, para asociarse después a la  $\beta_2$ -microglobulina, a fin de formar un trímero estable que es transportado hasta la superficie celular para su presentación a los linfocitos T citotóxicos CD8+ (Fig. 7-8). En esta interacción, el TCR reconoce el complejo péptido-MHC, y la molécula CD8, actuando como correceptor, se une al dominio  $\alpha_3$  no polimórfico de la cadena pesada de clase I. Las células T citotóxicas CD8+ sólo pueden reconocer los péptidos virales (o de otra procedencia) si les son presentados formando complejos con los antígenos de clase I propios. Para la célula T, las moléculas MHC propias son aquellas con las que «crecieron» durante su maduración en el timo. Como una de las funciones importantes de las células T CD8+ consiste en eliminar las células T infectadas por virus, es razonable que expresen ampliamente los antígenos HLA de clase I.

Los antígenos de clase II están codificados por una región denominada *HLA-D*, que posee tres subregiones: HLA-DP, HLA-DQ y HLA-DR. Cada molécula de clase II es un heterodímero formado por una cadena  $\alpha$  y otra  $\beta$ , unidas por enlaces no covalentes. Las dos cadenas son polimórficas, y cada una de las tres subregiones HLA-D codifica una o varias cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  (véase Fig. 7-6). Las porciones extracelulares de las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  tienen dos dominios:  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  y  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ . El estudio de la estructura cristalina de las moléculas de clase II demuestra que, al igual que sucede en las de clase I, poseen una hendidura para unirse al antígeno que se dirige hacia fuera<sup>7</sup>. Sin embargo, al contrario que las moléculas de clase I, el surco de

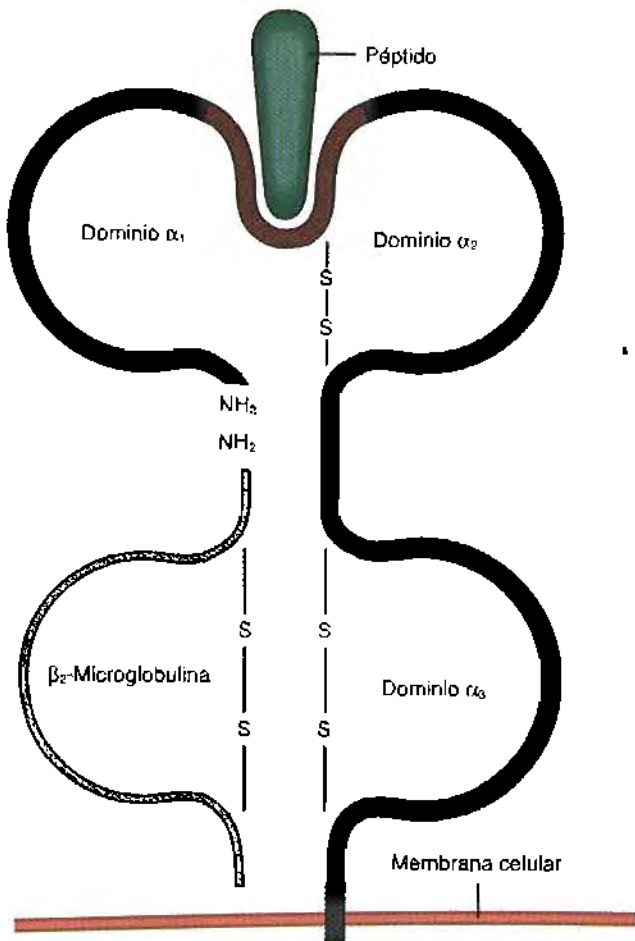


Figura 7-7

Diagrama esquemático de la molécula HLA de clase I.



unión al antígeno está formado por una interacción de los dominios  $\alpha_1$  y  $\beta_1$  de las dos cadenas, y es en esta porción en la que difieren la mayoría de los alelos de clase II. Por tanto, parece que, al igual que sucede con las moléculas de clase I, el polimorfismo de las moléculas de clase II está relacionado con la unión diferencial a los péptidos antigénicos. La naturaleza de los péptidos que se unen a las moléculas de clase II difiere de la de aquellos que lo hacen a las moléculas de clase I. En general, las moléculas de clase II presentan antígenos exógenos (p. ej., microbios extracelulares, proteínas solubles), que primero son introducidos en la célula y procesados en sus endosomas o lisosomas. A continuación, los péptidos resultantes de la separación proteolítica se asocian a los heterodímeros de clase II dispuestos en el retículo endoplásmico. Por último, el complejo MHC-péptido es transportado hasta la superficie de la célula<sup>8</sup>, donde puede ser reconocido por las células T colaboradoras CD4+. En esta interacción, la molécula CD4 actúa como coreceptor. Como las células CD4+ sólo pueden reconocer antígenos en el contexto de moléculas de clase II propias, suelen ser consideradas como *restringidas a la clase II*. Al contrario que los antígenos de clase I, la distribución de las moléculas MHC de clase II en los tejidos se limita en gran medida a las células presentadoras de antígeno (macrófagos, células dendríticas y células B). No obstante, es posible inducir la expresión de las moléculas de clase II en otros tipos celulares, por ejemplo, células endoteliales y fibroblastos, con ayuda del IFN- $\gamma$ .

El papel que desempeñan los antígenos de clase II en la inducción de las células T colaboradoras influye de manera importante en la regulación genética de la respuesta inmunitaria. No se conoce con exactitud la forma en que las moléculas de clase II regulan las respuestas inmunitarias, pero existen dos mecanismos posibles:

- Una posibilidad reside en el hecho de que los distintos péptidos antigénicos se unen a diferentes productos de los genes de clase II. La consecuencia es que una persona sólo podrá desarrollar una enérgica respuesta inmunitaria frente a un antígeno si ha heredado los genes de aquellas moléculas de clase II que pueden unirse al antígeno concreto y presentarlo a las células T colaboradoras. Las consecuencias de la herencia de un determinado gen de clase II dependen de la naturaleza del antígeno que capte la molécula de clase II. Por ejemplo, si el antígeno es un péptido del polen de ambrosía, la persona estará genéticamente predispuesta a desarrollar una enfermedad por hipersensibilidad de tipo I. Una capacidad heredada para captar un péptido bacteriano puede proporcionar resistencia a la enfermedad mediante la puesta en marcha de una respuesta de anticuerpos o quizá pueda inducir una respuesta autoinmunitaria si el anticuerpo reacciona de forma cruzada con los tejidos normales (véase más adelante).
- La otra posibilidad está relacionada con el papel que desempeñan las moléculas MHC en la configuración del repertorio de células T. Durante la diferenciación intratímica, sólo se seleccionan las células T capaces de reconocer las moléculas MHC propias (véase la exposición sobre tolerancia inmunológica). Por tanto, el tipo de moléculas MHC con que se encuentran las células T durante su diferenciación influye en la capacidad funcional de las células T periféricas maduras.

## HLA Y ASOCIACIÓN CON ENFERMEDADES

Se ha observado que algunas enfermedades se asocian a tipos concretos de HLA (Tabla 7-1). La asociación mejor conocida es la de la espondilitis anquilosante y el HLA-B27; las probabilidades de que una persona que posee este antígeno desarrolle la enfermedad son 90 veces mayores (riesgo relativo) que las que tiene una persona negativa para el HLA-B27. Las enfermedades en las que se ha descrito asociación con el HLA pueden agruparse en las siguientes categorías: 1) *enfermedades inflamatorias*, entre ellas la espondilitis anquilosante y varias artropatías postinfecciosas, todas ellas asociadas al HLA-B27; 2) *alteraciones congénitas del metabolismo*, como el déficit de 21-hidroxilasa (HLA-BW47), y 3) *enfermedades autoinmunitarias*, entre ellas las endocrinopatías autoinmunitarias asociadas a alelos del locus DR. No se conocen por completo los mecanismos que subyacen a estas asociaciones. En algunos casos (p. ej., déficit de 21-hidroxilasa), la relación depende del hecho de que el gen asociado a la enfermedad, en este caso el gen de la 21-hidroxilasa, se encuentra localizado en el interior del complejo HLA. En el caso de los trastornos de mecanismo inmunológico, las moléculas HLA de clase II ejercen un papel importante en la regulación de la capacidad de respuesta inmunitaria. Por tanto, podría pensarse que la asociación entre determinadas enfermedades autoinmunitarias y los antígenos HLA-DR tendría su origen en una respuesta inmunitaria a los autoantígenos exagerada o inadecuada.

## TRASTORNOS DEL SISTEMA INMUNITARIO

Una vez revisados algunos de los aspectos fundamentales de la inmunología básica, podemos estudiar los trastornos generales del sistema inmunitario y algunas enfermedades concretas, que se agruparán bajo cuatro grandes epígrafes: 1) *reacciones de hipersensibilidad*, que producen una lesión inmunológica y distintas enfermedades, que se estudian en diversos capítulos de este libro; 2) *enfermedades autoinmunitarias* causadas por reacciones inmunitarias contra el propio individuo; 3) *síndromes de deficiencia inmunitaria*, debidos a defectos relativamente bien definidos, de tipo genético o adquirido, de algunos de los componentes de la respuesta inmunitaria global, y 4) *amitoidosis*, una enfermedad mal conocida pero relacionada de alguna manera con la inmunidad.

Tabla 7-1. ASOCIACIÓN ENTRE HLA Y ENFERMEDAD

Enfermedad	Alelo HLA	Riesgo relativo
Espondilitis anquilosante	B27	87.4
Artritis posgonocócica	B27	14.0
Uveítis anterior aguda	B27	14.6
Artritis reumatoide	DR4	5.8
Hepatitis crónica activa	DR3	13.9
Síndrome de Sjögren primario	DR3	9.7
Diabetes insulín dependiente	DR3	5.0
	DR4	6.8
	DR3/DR4	14.3
Déficit de 21-hidroxilasa	BW47	15.0

## Mecanismos de lesión del tejido inmunitario (reacciones de hipersensibilidad)

El ser humano habita en un entorno cargado de sustancias capaces de provocar respuestas inmunitarias. El contacto con estos agentes no sólo induce una respuesta inmunitaria protectora, sino también reacciones que pueden ser nocivas para los tejidos. Los antígenos exógenos se encuentran en el polvo, los pólenes, los alimentos, los fármacos, los agentes microbianos, los productos químicos y muchos derivados sanguíneos utilizados en la práctica clínica. Las respuestas inmunitarias provocadas por estos antígenos exógenos adoptan diversas formas, que van de las molestias triviales, como el prurito cutáneo, a enfermedades potencialmente mortales, como el asma bronquial. Estas respuestas reciben, en conjunto, el nombre de *reacción de hipersensibilidad*, y pueden ponerse en marcha bien por la interacción del antígeno con los anticuerpos humorales, bien por mecanismos inmunitarios de tipo celular.

No sólo los antígenos exógenos pueden desencadenar reacciones inmunitarias nocivas para los tejidos, sino que también pueden hacerlo los antígenos intrínsecos del organismo (endógenos). Muchas de las enfermedades inmunitarias más importantes se deben a antígenos intrínsecos del ser humano. Algunas reacciones inmunitarias contra el propio organismo son desencadenadas por antígenos homólogos, distintos en las personas con carga genética diferente. Las reacciones transfusionales y el rechazo de los injertos son ejemplos de trastornos causados por antígenos homólogos. Otro tipo de enfermedades, las debidas a antígenos autólogos, constituyen el grupo importante de enfermedades autoinmunitarias (véase más adelante). Parece que estas enfermedades son consecuencia de la ocurrencia de respuestas inmunitarias frente a autoantígenos.

Las enfermedades por hipersensibilidad pueden clasificarse a partir de los mecanismos inmunológicos que intervienen en la enfermedad (Tabla 7-2), enfoque útil para aclarar el mecanismo por el que la respuesta inmunitaria termina por dañar el tejido y producir enfermedad.

- En la *enfermedad de tipo I*, la respuesta inmunitaria libera sustancias vasoactivas y espasmogénicas, que actúan en los

vasos y el músculo liso, y citocinas proinflamatorias, que atraen a las células inflamatorias.

- En los *trastornos de tipo II*, los anticuerpos humorales participan directamente en la lesión de las células, predisponiéndolas a la fagocitosis o la lisis.
- La mejor forma de recordar los *trastornos de tipo III* es como *enfermedades por inmunocomplejos*, en las que los anticuerpos humorales se unen a los antígenos y al complemento activado. A continuación, las fracciones del complemento atraen a los neutrófilos, que son los que provocan la lesión del tejido a través de la liberación de enzimas lisosómicas y la producción de radicales libres tóxicos.
- Los *trastornos de tipo IV* suponen una lesión del tejido en la que las respuestas inmunitarias de tipo celular por los linfocitos T sensibilizados son las que producen la lesión celular e histica.

En las secciones siguientes se presentan los prototipos de cada uno de estos mecanismos inmunitarios.

### HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO I (TIPO ANAFILÁCTICO)

La *hipersensibilidad de tipo I* puede definirse como una *reacción inmunológica de desarrollo rápido, que ocurre pocos minutos después de la combinación de un antígeno con un anticuerpo unido a mastocitos o a basófilos en personas previamente sensibilizadas al antígeno en cuestión*. Puede manifestarse como una enfermedad generalizada o como una reacción local. La enfermedad generalizada suele producirse tras la inyección intravenosa de un antígeno frente al que el huésped ya estaba sensibilizado. A menudo, el estado de shock aparece a los pocos minutos de la inyección y a veces resulta mortal. Las reacciones locales dependen de la puerta de entrada del alérgeno y adoptan la forma de tumefacciones cutáneas localizadas (alergia cutánea, ronchas), exudado nasal y conjuntival (rinitis y conjuntivitis alérgica), fiebre del heno, asma bronquial o gastroenteritis alérgica (alergia a los alimentos). Muchas reacciones locales de hipersensibilidad de tipo I tienen dos fases bien definidas: la *respuesta inicial*, caracteri-

Tabla 7-2. MECANISMOS DE LOS TRASTORNOS DE MECANISMO INMUNOLÓGICO

Tipo	Prototipo de trastorno	Mecanismo inmunológico
I Tipo anafiláctico	Anafilaxia, algunas formas de asma bronquial	Formación de anticuerpo IgE (citotrope) → liberación inmediata de aminas vasoactivas y otros mediadores por los basófilos y los mastocitos, seguida de reclutamiento de otras células inflamatorias
II Tipo citotóxico	Anemia hemolítica autoinmunitaria, eritroblastosis fetal, síndrome de Goodpasture	Formación de IgG, IgM → unión al antígeno en la superficie de la célula diana → fagocitosis de la célula diana o lisis de ésta por la fracción C5b del complemento activado o por citotoxicidad celular dependiente del anticuerpo
III Enfermedad por inmunocomplejos	Reacción de Arthus, enfermedad del suero, lupus eritematoso sistémico, ciertas formas de glomerulonefritis aguda	Complejos antígeno-anticuerpo → complemento activado → atracción de neutrófilos → liberación de enzimas lisosomales y otras moléculas tóxicas
IV Hipersensibilidad mediada por células (retardada)	Tuberculosis, dermatitis de contacto, rechazo de trasplantes	Linfocitos T sensibilizados → liberación de linfocinas y citotoxicidad mediada por células T

zada por vasodilatación, salida de líquido de los vasos y, dependiendo de la localización, espasmo del músculo liso o secreciones glandulares. Estas alteraciones pueden ponerse de manifiesto entre 5 y 30 minutos después de la exposición al alérgeno y tiende a remitir en 60 minutos. En muchos casos (p. ej., rinitis alérgica y asma bronquial), tiene lugar una *segunda reacción de fase tardía* entre 2 y 8 horas después, sin nueva exposición al antígeno. Esta reacción persiste varios días y se caracteriza por una infiltración más intensa del tejido por eosinófilos, neutrófilos, basófilos, monocitos y células T CD4+, así como por destrucción histica en forma de lesión de las células epiteliales de las mucosas.

Dado que los mastocitos y los basófilos son esenciales para el desarrollo de la hipersensibilidad de tipo I, se revisarán primero algunas de sus características más sobresalientes, para exponer después los mecanismos inmunitarios que subyacen a esta forma de hipersensibilidad<sup>9</sup>. Los mastocitos proceden de la médula ósea y se encuentran ampliamente distribuidos por todos los tejidos, sobre todo cerca de los vasos sanguíneos y de los nervios y en localizaciones subepiteliales, lugares donde las reacciones de tipo I locales tienden a producirse. El citoplasma de estas células contiene gránulos recubiertos por membrana que contienen diversos mediadores con actividad biológica. Además, los mastocitos poseen proteoglicanos ácidos que se unen a los colorantes básicos, p. ej., el azul de toluidina. Como los gránulos teñidos suelen tomar un color distinto al propio del colorante original, reciben el nombre de *gránulos metacromáticos*. Como se explica a continuación, los mastocitos y los basófilos se activan mediante el enlace cruzado de receptores Fc de la IgE de elevada afinidad; además, los primeros pueden ser activados por diversos mecanismos diversos, como los componentes C5a y C3a del complemento (anafilotoxinas), que actúan uniéndose a los receptores que para ellos existen en la membrana de estas células. Otros secretagogos de los mastocitos son las citocinas procedentes de los macrófagos (p. ej., IL-8), algunos fármacos como la codeína y la morfina, la melitina (sustancia existente en el veneno de las abejas) y estímulos físicos (calor, frío, luz solar). Los basófilos son similares a los mastocitos en muchos aspectos, pero no se encuentran normalmente en los tejidos sino que circulan en la sangre en cantidades muy pequeñas. Al igual que otros granulocitos, son atraídos hacia los focos inflamatorios.

*En el hombre, las reacciones de tipo I están mediadas por anticuerpos de clase IgE.* La diferenciación de las células B secretoras de IgE depende en gran medida de la inducción llevada a cabo por las células T colaboradoras CD4+ de tipo T<sub>H</sub>2 (Fig. 7-9), por lo que estas células son un factor esencial en la patogenia de la hipersensibilidad de tipo I<sup>10</sup>. El primer paso de la síntesis de IgE es la presentación del antígeno (también llamado *alérgeno*) a los precursores de las células T<sub>H</sub>2 por las células dendríticas presentadoras de antígenos. Las células T<sub>H</sub>2 recién acuñadas comienzan a producir citocinas, entre las que se encuentran IL-3, IL-4, IL-5 y GM-CSF. De todas ellas, la IL-4 es absolutamente esencial para la activación de las células B productoras de IgE y para mantener el desarrollo de las células T<sub>H</sub>2. La IL-3, la IL-5 y el GM-CSF favorecen la supervivencia de los eosinófilos que, como se verá más adelante, son efectores importantes en la hipersensibilidad de tipo I. Los anticuerpos IgE tienen una gran apetencia por los mastocitos y los basófilos, a los que se unen gracias a los receptores de alta

afinidad para la porción Fc de la IgE que poseen dichas células. *Cuando un mastocito o un basófilo, provistos de anticuerpos IgE citofílicos vuelve a quedar expuesto a un alérgeno específico, se producen una serie de reacciones que terminan por dar lugar a la liberación de los distintos y potentes mediadores, responsables de la expresión clínica de las reacciones de hipersensibilidad de tipo I.* El primer paso de esta secuencia consiste en la unión del antígeno (alérgeno) a los anticuerpos IgE fijados sobre los mastocitos. En este proceso, antígenos multivalentes se unen a más de una molécula de IgE, dando lugar a enlaces cruzados con anticuerpos IgE adyacentes. La unión de las moléculas de IgE activa las vías de transducción de la señal a partir de la porción citoplasmática de los receptores Fc de la IgE. Estas señales inician dos procesos paralelos e independientes (Fig. 7-10), uno que conduce a la *desgranulación de los mastocitos, con descarga de los mediadores previamente formados (primarios)*, y otro que consiste en la *síntesis y liberación de mediadores secundarios, tales como los metabolitos del ácido araquidónico*. Estos mediadores son los responsables directos de los síntomas iniciales, a veces explosivos, de la hipersensibilidad de tipo I; además, ponen en marcha los acontecimientos que dan lugar a la respuesta de fase tardía<sup>10a</sup>.

**Mediadores primarios.** Los mediadores primarios existentes en los gránulos de los mastocitos pueden agruparse en cuatro categorías:

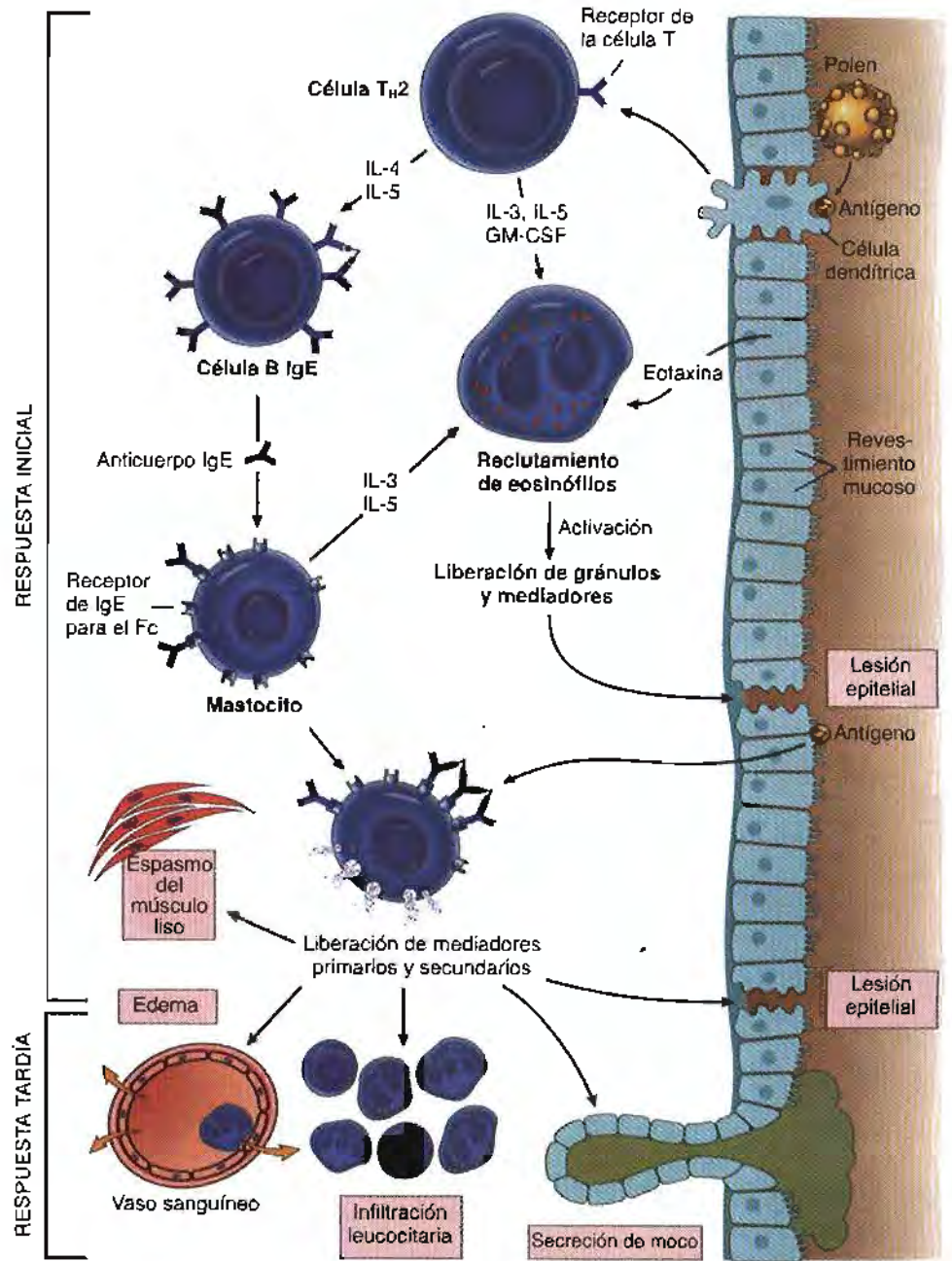
- **Aminas biógenas.** Son la histamina y la adenosina. La primera produce una intensa contracción del músculo liso bronquial, y aumenta la permeabilidad vascular y la secreción de las glándulas nasales, bronquiales y gástricas. La adenosina estimula la liberación de mediadores por los mastocitos provoca broncoconstricción e inhibe la agregación plaquetaria.
- **Mediadores quimiotácticos.** Son el factor quimiotáctico para los eosinófilos y el factor quimiotáctico para los neutrófilos.
- **Enzimas.** Se encuentran en la matriz de los gránulos y consisten en proteasas (quimasa, tripsasa) y varias hidrolasas ácidas. La acción de las enzimas sobre los precursores proteicos correspondientes se traduce en la generación de cininas y de componentes del complemento activados (p. ej., C3a).
- **Proteoglicanos.** Son la heparina, un anticoagulante sobradamente conocido, y el condroitín sulfato. La función de estas sustancias consiste en empaquetar y almacenar a los demás mediadores en el interior de los gránulos.

**Mediadores secundarios.** Los mediadores secundarios abarcan dos clases de compuestos: 1) mediadores lipídicos y 2) citocinas. Los primeros se producen mediante reacciones escalonadas en las membranas de los mastocitos, hasta llegar a la activación de la fosfolipasa A<sub>2</sub>, enzima que actúa en los fosfolípidos de la membrana para producir *ácido araquidónico*. Éste es la sustancia precursora de la que derivan los leucotrienos y las prostaglandinas a través de las vías de la 5-lipooxigenasa y de la ciclooxigenasa (Capítulo 3).

- **Leucotrienos.** Son sustancias de extraordinaria importancia en la patogenia de la hipersensibilidad de tipo I. Los *leucotrienos C<sub>4</sub> y D<sub>4</sub>* son los agentes vasoactivos y espasmogénicos más potentes conocidos. Sobre una base molar, su actividad de aumento de la permeabilidad vascular y la

Figura 7-9

Patogenia de la reacción de hipersensibilidad de tipo I. Células T colaboradoras CD4 de tipo 2,  $T_H2$ . En la fase tardía de la respuesta predominan la infiltración leucocitaria y la lesión del tejido.



contracción de la musculatura lisa bronquial es varios miles de veces mayor que la de la histamina. El *leucotrieno B<sub>4</sub>* posee un gran efecto quimiotáctico para los neutrófilos, los eosinófilos y los monocitos.

- **Prostaglandina D<sub>2</sub>**. Es el mediador más abundante de los formados en los mastocitos por la vía de la ciclooxigenasa. Produce un broncoespasmo intenso, con aumento de la secreción de moco.
- **Factor de activación de las plaquetas**. Este factor (PAF, *platelet-activating factor*) es un mediador secundario que produce agregación plaquetaria, liberación de histamina, broncoespasmo, aumento de la permeabilidad vascular y vasodilatación. Además, posee importantes efectos proin-

flamatorios. El PAF es quimiotáctico para los neutrófilos y los eosinófilos. En concentraciones más altas, activa a las células inflamatorias recién reclutadas, haciendo que se agreguen y liberen sus gránulos. Debido a su capacidad para atraer y activar a las células inflamatorias, se considera que es importante en la iniciación de la respuesta de fase tardía. Aunque su producción se desencadena también por la activación de la fosfolipasa A<sub>2</sub>, no es un producto del metabolismo del ácido araquidónico.

- **Citocinas**. Estos polipéptidos desempeñan un papel importante en la patogénesis de las reacciones de hipersensibilidad de tipo I gracias a su capacidad para atraer y activar a las células inflamatorias. Se cree que los mastocitos producen



Figura 7-10

Activación de los mastocitos en la hipersensibilidad de tipo I y liberación de sus mediadores. ECF, factor quimiotáctico para los eosinófilos; NCF, factor quimiotáctico para los neutrófilos; PAF, factor de activación de las plaquetas.

base para la respuesta de fase tardía atrayendo a otros leucocitos, basófilos, neutrófilos y eosinófilos. Estas células inflamatorias no sólo liberan nuevas oleadas de mediadores (entre ellos citocinas), sino que también provocan la lesión de las células epiteliales que, por otra parte, no son espectadores mudos de esta reacción, sino que también pueden producir mediadores solubles como IL-6, IL-8 y GM-CSF<sup>12</sup>.

Entre las células reclutadas en la reacción de fase tardía, los eosinófilos adquieren una especial importancia<sup>13</sup>. Las citocinas IL-3, IL-5 y GM-CSF, producidas, como ya se dijo, por las células T<sub>H2</sub> y por los mastocitos, favorecen la supervivencia de los eosinófilos en los tejidos. Las quimiocinas eotaxina y RANTES, liberadas por las células epiteliales activadas bajo la influencia de mediadores como el TNF- $\alpha$ , estimulan la quimiotaxis de los eosinófilos. El arsenal de los eosinófilos es tan amplio como el de los mastocitos y, además, fabrican una proteína básica mayor y una proteína catiónica eosinófila, tóxicas para las células epiteliales. Los eosinófilos y otros leucocitos activados producen también el leucotrieno C<sub>4</sub> y PAF y actúan directamente sobre los mastocitos, haciendo que éstos liberen sus mediadores. Por tanto, las células atraídas al foco inflamatorio amplifican y mantienen la respuesta inflamatoria, sin necesidad de nuevas exposiciones al antígeno desencadenante. En la actualidad, se cree que esta respuesta inflamatoria de fase tardía es una causa importante de síntomas en los trastornos de hipersensibilidad de tipo I, tales como el asma alérgico. Por tanto, su tratamiento requiere el uso de agentes antiinflamatorios de amplio espectro del tipo de los esteroides.

En resumen, la hipersensibilidad de tipo I es un trastorno complejo secundario a una activación de los mastocitos mediada por la IgE, con acumulación posterior de células inflamatorias en el lugar donde se ha depositado el antígeno. En gran medida, la regulación de estos acontecimientos depende de la inducción de las células T colaboradoras T<sub>H2</sub>, que estimulan la síntesis de IgE y la acumulación de células inflama-

disuntas citocinas, entre ellas TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6 y GM-CSF, y también quimiocinas, como la proteína inflamatoria de los macrófagos (MIP)-1 $\alpha$  y MIP-1 $\beta$ <sup>14</sup>. Muchas de estas citocinas proceden también de las células T<sub>H2</sub> y, como se señaló anteriormente, estimulan la secreción de IgE y la acumulación de eosinófilos. Además, el TNF- $\alpha$  de los mastocitos es un mediador importante en la respuesta inflamatoria que se produce en el lugar de la reacción alérgica. Recuérdese que el TNF- $\alpha$  es una citocina potente capaz de atraer a los neutrófilos y a los eosinófilos, que favorece su paso a través de las paredes de los vasos y que los activa una vez que se encuentran en los tejidos (Capítulo 3). Las células inflamatorias que se acumulan en los lugares donde existen reacciones de hipersensibilidad de tipo I son una fuente adicional de citocinas y de factores liberadores de histamina que contribuyen a facilitar la desgranulación de los mastocitos.

En las reacciones de hipersensibilidad de tipo I intervienen diversas sustancias quimiotácticas, vasoactivas y espasmogénicas (Tabla 7-3). Algunas, como la histamina y los leucotrienos, son liberadas rápidamente por los mastocitos sensibilizados y se cree que son las responsables de las intensas reacciones inmediatas caracterizadas por edema, secreción de moco y espasmo del músculo liso; muchas otras, como los leucotrienos, el PAF, el TNF- $\alpha$  y las citocinas, establecen la

**Tabla 7-3. RESUMEN DE LA ACCIÓN DE LOS MEDIADORES DE LOS MASTOCITOS EN LA HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO I**

Acción	Mediador
Infiltración celular	Citocinas, p. ej., TNF- $\alpha$ Leucotrieno B <sub>4</sub> Factor quimiotáctico de la anafilaxia para los eosinófilos Factor quimiotáctico de la anafilaxia para los neutrófilos PAF
Vasoactivos (vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular)	Histamina PAF Leucotrienos C <sub>4</sub> , D <sub>4</sub> , E <sub>4</sub> Proteasas neutras que activan el complemento y las cininas Prostaglandina D <sub>2</sub>
Espasmo del músculo liso	Leucotrienos C <sub>4</sub> , D <sub>4</sub> , E <sub>4</sub> Histamina Prostaglandinas PAF

PAF, factor activador de las plaquetas.

torias, especialmente de los eosinófilos. Las manifestaciones clínicas son consecuencia de la liberación de mediadores por los mastocitos, así como de la acumulación de un exudado inflamatorio rico en eosinófilos. Tras estas consideraciones sobre los mecanismos básicos de la hipersensibilidad de tipo I, se abordarán a continuación algunos de los cuadros que constituyen ejemplos importantes de enfermedad mediada por la IgE.

### Anafilaxia sistémica

En el hombre, la anafilaxia sistémica puede deberse a la administración de proteínas heterólogas (p. ej., antisueros), hormonas, enzimas, polisacáridos y fármacos (como el antibiótico penicilina)<sup>14</sup>. La gravedad de este cuadro varía en función del nivel de sensibilización. Sin embargo, la dosis de antígeno que provoca el shock puede ser extraordinariamente pequeña, por ejemplo, las mínimas cantidades utilizadas en las pruebas cutáneas habituales para estudiar las alergias. Pocos minutos después de la exposición, aparecen prurito, ronchas y eritema cutáneos, y poco después se produce una contracción llamativa de los bronquiolos respiratorios, con desarrollo de dificultad respiratoria. El edema laríngeo se traduce en disfonía. A todo ello siguen vómitos, cólicos abdominales, diarrea y obstrucción laríngea, y el paciente pueden entrar en shock e incluso morir en menos de una hora. Es evidente que, siempre que se administre un agente terapéutico, deberán tenerse presentes los efectos de la anafilaxia. Aunque, en general, es posible identificar a los pacientes con riesgo por sus antecedentes clínicos de alguna forma de alergia, la ausencia de este tipo de antecedentes no garantiza que no vaya a producirse una reacción anafiláctica.

### Anafilaxia local

La llamada alergia atópica ilustra las reacciones anafilácticas locales. El término *atopia* significa una predisposición de tipo genético al desarrollo de reacciones anafilácticas locales provocadas por alérgenos inhalados o ingeridos. Alrededor del 10 % de la población sufre alergias con reacciones anafilácticas localizadas frente a alérgenos extrínsecos como el polen, la caspa de animales, el polvo doméstico, el pescado, etc. Las enfermedades específicas son la urticaria, el angioedema, la rinitis alérgica (fiebre del heno) y algunas formas de asma, todas ellas tratadas en otros puntos de este libro. Es interesante la predisposición familiar que existe para el desarrollo de este tipo de alergia. El 50 % de los pacientes atópicos tienen antecedentes familiares de alergia positivos. No se conoce con exactitud cuál es la base de esta predisposición familiar, pero los estudios realizados en pacientes con asma revelan relaciones con varios *loci*, algunos de los cuales se encuentran situados cerca de genes cuyos productos regulan la respuesta IgE<sup>15</sup>. Los genes candidatos han sido localizados en 5q31, lugar donde se encuentran los genes de las citocinas IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 y GM-CSF; también se ha descrito relación con 6p, cerca del complejo HLA<sup>16</sup>. Los valores de la IgE sérica tienden a ser más altos en los individuos atópicos que en la población general. Es posible que, en los sujetos genéticamente predispuestos a desarrollar alergias, los antígenos ambientales activen de manera preferente la vía T<sub>H</sub>2. Esa predisposición genética se descubre claramente en los animales de experimentación expuestos a infecciones por helmintos.

## HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO II

La hipersensibilidad de tipo II está mediada por anticuerpos dirigidos contra antígenos existentes en la superficie de las células o en otros componentes del tejido. Estos determinantes antigénicos pueden ser intrínsecos a la membrana celular o pueden adoptar la forma de antígenos exógenos, por ejemplo, un metabolito de un fármaco que se adhiere a la superficie celular; en este caso, la reacción de hipersensibilidad se deberá a la unión de los anticuerpos a antígenos de la superficie celular normales o alterados. Los tres tipos de mecanismos dependientes de los anticuerpos que intervienen en este tipo de reacción se muestran en la Figura 7-11 y se describen a continuación.

### Reacciones dependientes del complemento

Existen dos mecanismos por los que el anticuerpo y el complemento pueden dar lugar a una hipersensibilidad de tipo II: la lisis directa y la opsonización. En el primer caso, el anticuerpo (IgM o IgG) reacciona con un antígeno de la superficie celular, causando la activación del sistema del complemento, y provoca la formación del complejo de ataque de membrana, que altera su integridad mediante la producción de «agujeros perforantes» a través de la bicapa lipídica. En el segundo caso, la fijación del anticuerpo o del fragmento C3b sobre la superficie de las células (opsonización) las convierte en susceptibles a la fagocitosis. Esta forma de hipersensibilidad tipo II se observa sobre todo en las células sanguíneas (eritrocitos, leucocitos y plaquetas), aunque los anticuerpos también pueden ir dirigidos contra el tejido extracelular (p. ej., membrana basal glomerular en la glomerulonefritis anti-membrana basal; Capítulo 21). Clínicamente, estas reacciones se producen en las siguientes situaciones: 1) *reacciones transfusionales*, en las que las células de un donante incompatible reaccionan con los anticuerpos autóctonos del receptor; 2) *eritroblastosis fetal*, en la que existe una diferencia antigénica entre la madre y el feto; los anticuerpos (de clase IgG) de la madre atraviesan la placenta, causando la destrucción de los hematíes fetales; 3) *anemia hemolítica, agranulocitosis o trombocitopenia autoinmunitarias*, en las que el paciente produce anticuerpos frente a sus propias células sanguíneas, con destrucción de las mismas; 4) *pénfigo vulgar*, en el que los anticuerpos anti-desmosomas destruyen las uniones intercelulares de la epidermis, con formación de ampollas cutáneas, y 5) *algunas reacciones medicamentosas*, con producción de anticuerpos que reaccionan con un fármaco que puede formar complejos con los antígenos eritrocitarios.

### Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos

Esta forma de lesión celular provocada por anticuerpos no implica la fijación de complemento, sino que requiere la cooperación de los leucocitos. Las células diana, revestidas por anticuerpo IgG en concentraciones bajas, son lisadas por distintas células *no sensibilizadas*, poseedoras de receptores Fc. Estos últimos captan a la célula diana mediante sus receptores para el fragmento Fc de la IgG, y el proceso de lisis celular se produce *sin fagocitosis*. Tanto los monocitos como los neutrófilos, los eosinófilos y las células NK pueden llevar a cabo la ADCC (*antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*). Aunque en la mayoría de los casos es la IgG 1a que interviene en este tipo de reacciones, en algunos (p. ej., en la citotoxicidad mediada por eosinófilos frente a los parásitos), los anticuerpos implicados

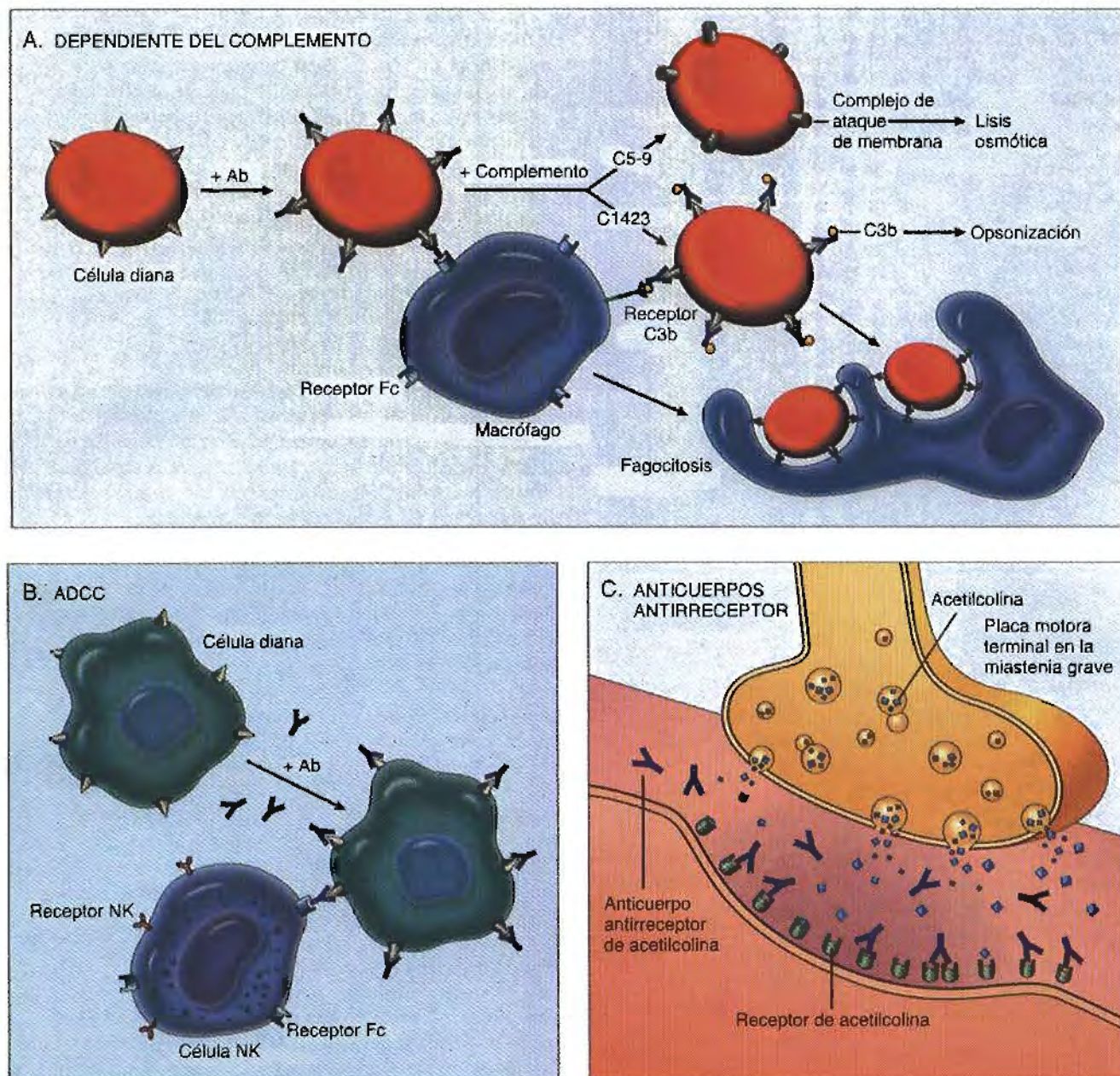


Figura 7-11

Ilustración esquemática de tres mecanismos diferentes de lesión mediada por anticuerpos en la hipersensibilidad de tipo II. A, Reacciones dependientes del complemento que conducen a la lisis de las células o que las hacen susceptibles a la fagocitosis. B, Citotoxicidad celular dependiente del anticuerpo (ADCC). Las células diana revestidas por IgG son eliminadas por las células que contienen receptores Fc para la IgG (p. ej., células NK, macrófagos). C, Los anticuerpos antirreceptor alteran la función normal de los receptores. Por ejemplo, en la miastenia grave, los anticuerpos frente al receptor de la acetilcolina alteran la transmisión neuromuscular.

son de clase IgE. La ADCC puede ser importante para la destrucción de dianas demasiado grandes para ser fagocitadas, como ocurre con los parásitos o las células tumorales, y también puede desempeñar cierto papel en el rechazo de los injertos.

#### Disfunción celular mediada por anticuerpos

En algunos casos, los anticuerpos dirigidos contra los receptores de la superficie celular dificultan o alteran la regula-

ción funcional sin provocar lesión celular ni inflamación. Por ejemplo, en la miastenia grave, los anticuerpos reaccionan con los receptores de acetilcolina de las placas motoras terminales de los músculos esqueléticos, alterando la transmisión neuromuscular, con la consiguiente debilidad de los músculos. En la enfermedad de Graves, la situación es inversa (es decir, existe una estimulación de la función celular mediada por los anticuerpos), ya que los anticuerpos dirigidos contra el receptor de la hormona estimulante del tiroides presentes

**Tabla 7-4. EJEMPLOS SELECCIONADOS DE TRASTORNOS POR HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO II**

Enfermedad	Características clínicas	Especificidad del anticuerpo
Síndrome de Goodpasture	Nefritis y hemorragias pulmonares (Capítulos 16 y 21)	Colágeno de tipo IV en las membranas basales de los glomérulos y alvéolos pulmonares
Penfigoide ampoloso	Vesículas cutáneas (Capítulo 27)	Proteínas en la membrana basal de la epidermis
Anemia perniciosa	Anemia megaloblástica (Capítulo 14)	Factor intrínseco y células parietales gástricas
Vasculitis (muchas formas clínicas)	Variables (Capítulo 12)	Anticuerpos del citoplasma de los neutrófilos
Fenómenos tromبóticos	Variables (Capítulo 12)	Anticuerpos antifosfolípido
Fiebre reumática aguda	Carditis (Capítulo 13)	Anticuerpos contra los antígenos del estreptococo que establecen reacciones cruzadas con el corazón

en las células epiteliales tiroideas las estimulan, provocando el desarrollo de hipertiroidismo. Otros ejemplos adicionales de trastornos de la hipersensibilidad de tipo II se recogen en la Tabla 7-4.

### HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO III (MEDIADA POR INMUNOCOMPLEJOS)

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo III se deben a complejos antígeno-anticuerpo que lesionan los tejidos a causa de su capacidad para activar el sistema del complemento. La reacción tóxica se inicia cuando el antígeno se combina con el anticuerpo, bien en la circulación (inmunocomplejos circulantes), bien en una localización extravascular en la que se hayan depositado los antígenos (inmunocomplejos *in situ*). En el Capítulo 21 se estudian algunas formas de glomerulonefritis en las que se forman inmunocomplejos *in situ* tras la implantación inicial del antígeno en la membrana basal del glomérulo. Los complejos formados en la circulación producen daños, sobre todo cuando se localizan en el interior de las paredes de los vasos sanguíneos o cuando quedan atrapados en las estructuras con capacidad de filtración, tales como el glomérulo renal. La mera formación de complejos antígeno-anticuerpo en la circulación no significa necesariamente que exista una enfermedad; estos complejos son comunes a muchas respuestas inmunitarias y representan un mecanismo normal de eliminación de antígenos. No se conocen con exactitud los factores de los que depende que los inmunocomplejos formados en la circulación sean o no patógenos, pero más adelante se expondrán algunas posibles influencias.

Existen dos tipos generales de antígenos que provocan lesiones mediadas por inmunocomplejos: 1) el antígeno puede ser *exógeno*, por ejemplo, una proteína extraña, una bacteria o un virus, pero 2) en algunas circunstancias, la persona puede producir anticuerpos frente a componentes propios, los *antígenos endógenos* (Tabla 7-5). Éstos pueden ser componentes residuales presentes en la sangre, pero lo más frecuente es que sean componentes antigénicos de las células o de los tejidos. Las enfermedades mediadas por inmunocomplejos pueden ser *generalizadas*, lo que sucede cuando los inmunocomplejos se forman en la circulación y se depositan en muchos órganos, o *localizadas* en órganos concretos, como el riñón (glomerulonefritis), las articulaciones (artritis) o los vasos sanguíneos pe-

queños de la piel, cuando los complejos se forman y depositan localmente (reacción local de Arthus). Se expondrán ambos patrones por separado.

#### Enfermedad generalizada por inmunocomplejos

El prototipo de estas enfermedades es la enfermedad del suero aguda, en el pasado secuela frecuente de la administración de grandes cantidades de suero extraño (p. ej., suero antitetánico equino) como medida de inmunización pasiva. En la actualidad es rara y se observa en otras situaciones clínicas. Por ejemplo, puede producirse tras la administración de globulina equina antitímocito en el tratamiento de la anemia aplásica o durante el tratamiento antibiótico de las enfermedades microbianas<sup>17</sup>.

**Tabla 7-5. ALGUNOS ANTÍGENOS ASOCIADOS A TRASTORNOS POR INMUNOCOMPLEJOS**

Antígenos	Manifestaciones clínicas
<b>Exógenos</b>	
Agentes infecciosos	
Bacterias: Estreptococos	Glomerulonefritis, endocarditis infecciosa
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Artritis
<i>Treponema pallidum</i>	Glomerulonefritis
Virus: Hepatitis B	Poliarteritis nudosa
Citomegalovirus	
Parásitos: <i>Plasmodium</i> sp.	Glomerulonefritis
<i>Schistosoma</i> sp.	
Hongos: <i>Actinomyces</i>	Pulmón del granjero
Fármacos o productos químicos	
Suero extraño (globulina antitímocito)	Enfermedad del suero
Quinidina	Anemia hemolítica
Heroína	Glomerulonefritis
<b>Endógenos</b>	
Antígenos nucleares	Lupus eritematoso sistémico
Inmunoglobulinas	Artritis reumatoide
Antígenos tumorales	Glomerulonefritis



A los fines de esta exposición, la patogenia de la enfermedad generalizada por inmunocomplejos se dividirá en tres fases: 1) *formación de los complejos antígeno-anticuerpo en la circulación*, 2) *depósito de estos complejos en distintos tejidos* y 3) *inicio de una reacción inflamatoria en diversas localizaciones dispersas por todo el organismo* (Fig. 7-12). La primera fase comienza cuando el antígeno penetra en la circulación e interactúa a las células inmunocompetentes, que reaccionan formando anticuerpos. Unos 5 días después de la inyección de suero, aparecen anticuerpos dirigidos contra los componentes del mismo, que reaccionan con los antígenos aún existentes en la circulación para formar los complejos antígeno-anticuerpo. En la segunda fase, los complejos antígeno-anticuerpo formados se depositan en diversos tejidos. Los factores de los que depende que la formación de inmunocomplejos dé lugar al depósito histico y al desarrollo de la enfermedad no son conocidos en su totalidad, pero dos de los que parecen influir son el tamaño de los inmunocomplejos y el estado funcional del sistema mononuclear fagocitario:

- Las células del sistema mononuclear fagocitario eliminan rápidamente de la circulación los complejos grandes formados cuando existe un gran exceso de antígeno, lo que los hace relativamente inocuos. Los complejos con mayor capacidad patogénica son los de tamaño pequeño y mediano (formados cuando el exceso de antígeno es pequeño), que circulan durante más tiempo y que tienen menos avidez por unirse a las células fagocitarias.
- Dado que el sistema mononuclear fagocitario es el que normalmente filtra los inmunocomplejos circulantes, la sobrecarga o la alteración funcional intrínseca del mismo aumentan las probabilidades de que los complejos persistan en la circulación y terminen por depositarse en los tejidos.

Existen también otros factores, como la carga de los inmunocomplejos (aniónicos o catiónicos), la valencia del antígeno, la avidez del anticuerpo, la afinidad del antígeno por diversos componentes histicos, la estructura tridimensional (enrejado) de los complejos y las características hemodinámicas, que influyen en el depósito de aquéllos en los tejidos. Como la mayor parte de estas influencias fueron estudiadas en relación con el depósito de inmunocomplejos en los glomérulos, se expondrán en el Capítulo 21. Además de los glomérulos renales, otros lugares donde tienden a depositarse los inmunocomplejos son las articulaciones, la piel, el corazón, las superficies serosas y los pequeños vasos sanguíneos.

Para que los complejos abandonen la microcirculación y se depositen en la pared o fuera de los vasos sanguíneos, debe producirse un aumento de la permeabilidad vascular. Es lo que parece ocurrir cuando los inmunocomplejos se unen a células inflamatorias mediante sus receptores Fc o C3b y desencadenan la liberación de mediadores vasoactivos y de citocinas que favorecen la permeabilidad. Una vez depositados en los tejidos, los complejos inician una reacción inflamatoria aguda (*tercera fase*). En esta fase (alrededor de 10 días después de la administración del antígeno), aparecen manifestaciones clínicas tales como fiebre, urticaria, artralgias, adenopatías y proteinuria.

Sea cual sea el lugar donde se depositen los complejos, la lesión histica será siempre la misma (Fig. 7-12). Parecen existir

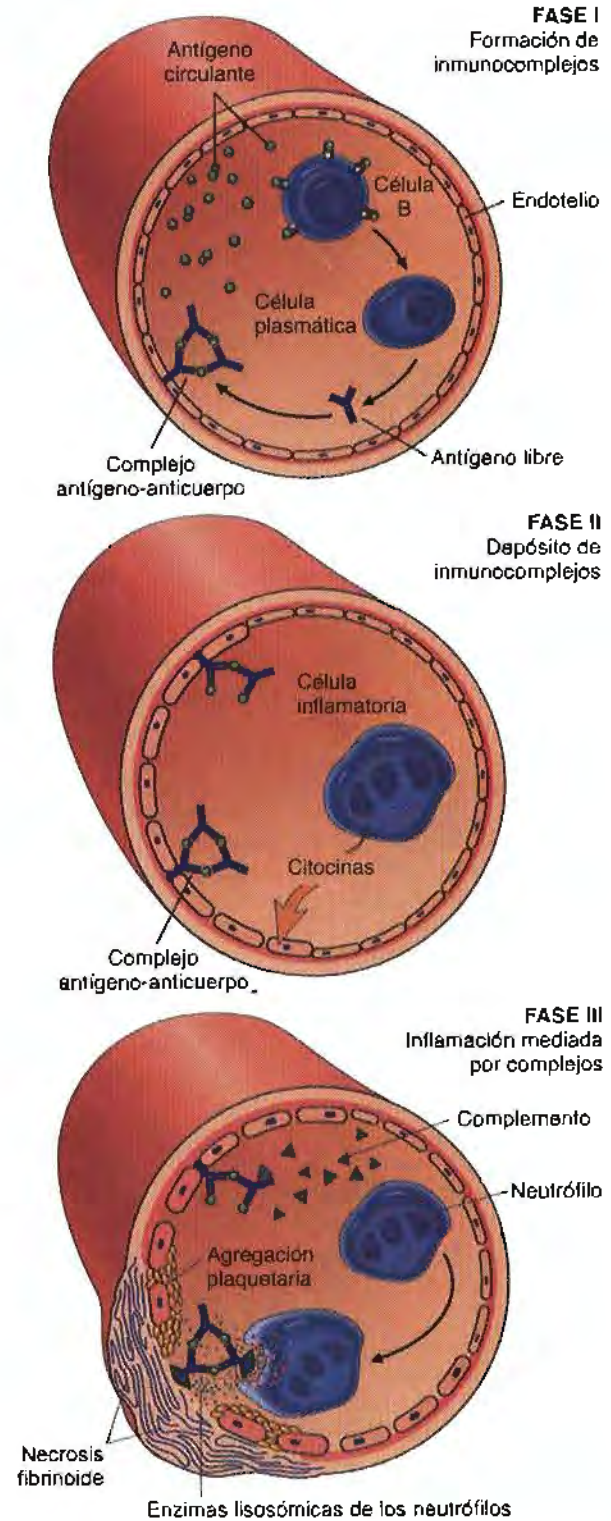


Figura 7-12

Ilustración esquemática de las tres fases sucesivas de la inducción de la hipersensibilidad sistémica de tipo III (inmunocomplejos).

dos mecanismos, que se describirán a continuación, para explicarla: 1) la activación de la cascada del complemento y 2) la activación de los neutrófilos y los macrófagos a través de sus receptores Fc. Como se comentó en el Capítulo 3, la acti-

vacación del complemento tiene varios efectos que estimulan la inflamación:

- Liberación de C3b, la opsonina que estimula la fagocitosis de partículas y microorganismos.
- Producción de factores quimiotácticos, que dirigen la emigración de los leucocitos polimorfonucleares y de los monocitos (fragmentos C5, C5b67).
- Liberación de anafilotoxinas (C3a y C5a), que aumentan la permeabilidad vascular y provocan la contracción del músculo liso.
- Formación del complejo de ataque de membrana (C5-9), que causa la lesión de la membrana celular e incluso la citólisis.

Los inmunocomplejos pueden activar a los neutrófilos y macrófagos incluso en ausencia de complemento. Estas células poseen receptores Fc para la IgG, por lo que pueden unirse a la porción Fc del antígeno que forma un complejo con dicha inmunoglobulina. Las células inflamatorias se activan cuando los inmunocomplejos ocupan varias de sus moléculas receptoras Fc.

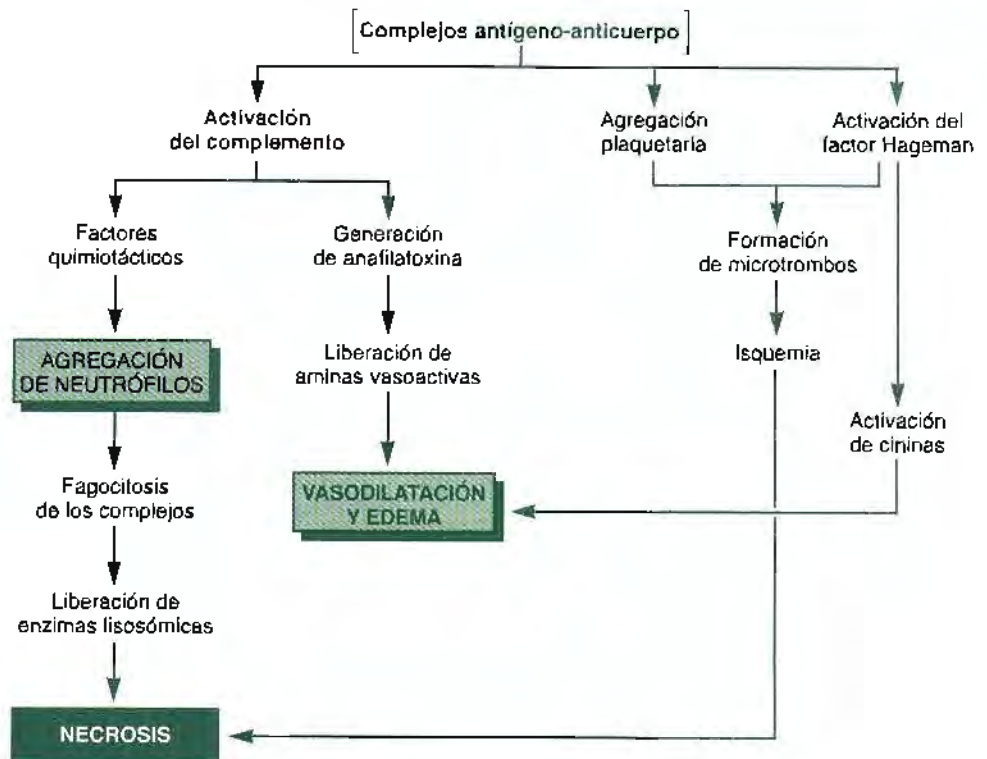
Sea cual sea el escenario, la fagocitosis de los complejos antígeno-anticuerpo por los leucocitos atraídos por los factores quimiotácticos provoca la liberación o la generación de otras diversas sustancias proinflamatorias, entre ellas prostaglandinas, péptidos vasodilatadores y sustancias quimiotácticas, además de varias enzimas lisosómicas, como las proteasas capaces de digerir la membrana basal, el colágeno, la elastina y el cartílago. Los radicales libres de oxígeno producidos por los neutrófilos activados también contribuyen a la lesión del tejido. Los inmunocomplejos tienen, además, otros efectos: producen agregación de las plaquetas y activan el factor Hageman; estas dos reacciones multiplican el proceso inflamatorio y facilitan la

formación de microtrombos (Fig. 7-13). La lesión resultante recibirá el nombre de *vasculitis*, si afecta a los vasos sanguíneos, *glomerulonefritis*, si ocurre en los glomérulos renales, y *artritis*, si tiene lugar en las articulaciones.

De todo lo expuesto se deduce que las lesiones son provocadas por los anticuerpos fijadores del complemento (es decir, IgG e IgM). Como la IgA puede activar el complemento por la vía alternativa, también los complejos que contienen IgA pueden causar lesiones hísticas. La observación de que el agotamiento experimental de los niveles séricos del complemento reduce en gran medida la gravedad de las lesiones, al igual que sucede con la eliminación de los neutrófilos, respalda la importancia del papel desempeñado por el complemento en la patogenia de la lesión hística. *Durante la fase activa de la enfermedad, el consumo de complemento hace que sus concentraciones séricas disminuyan.*

**MORFOLOGÍA.** La principal consecuencia morfológica de la lesión por inmunocomplejos es la vasculitis aguda necrotizante con depósitos fibrinoides e intensa exudación neutrofílica que permea la totalidad de la pared arterial, es decir, alteraciones similares a las que se describen en la poliarteritis nudosa (Fig. 7-14). Los glomérulos afectados son hiperocelulares debido a la tumefacción y proliferación de las células endoteliales y mesangiales, acompañada de infiltración por neutrófilos y monocitos. **Con microscopía de inmunofluorescencia, los complejos aparecen como depósitos granulares de inmunoglobulina y complemento,** y con microscopía electrónica se observan como depósitos densos situados a lo largo de la membrana basal del glomérulo (Figs. 7-26 y 7-27).

**Figura 7-13** ■  
Representación esquemática de la patogenia de la lesión úsular mediada por inmunocomplejos. Las consecuencias morfológicas se recogen en los recuadros.



Cuando la enfermedad se debe a una sola y gran exposición al antígeno (p. ej., glomerulonefritis postestreptocócica aguda, enfermedad del suero aguda), todas las lesiones tienden a curar, debido al catabolismo de los inmunocomplejos. La exposición repetida o prolongada al antígeno causa una *forma crónica de enfermedad del suero*. Para el desarrollo de una enfermedad crónica por inmunocomplejos, es necesario que se produzca una antígenemia continua ya que, como se dijo anteriormente, los complejos que tienden a depositarse en los lechos vasculares son los que se forman durante un exceso de antígeno. Esto sucede en varias enfermedades humanas, como ocurre en el lupus eritematoso sistémico (LES) que se asocia a una exposición persistente a autoantígenos. Sin embargo, a menudo, aunque los cambios morfológicos y otros hallazgos indiquen que una enfermedad determinada se debe a inmunocomplejos, se desconoce cuál es el antígeno que la desencadena, como sucede en la artritis reumatoide, la poliartritis nudosa, la glomerulonefritis membranosa y otras diversas vasculitis.

### Enfermedad local por inmunocomplejos (reacción de Arthus)

La reacción de Arthus se define como un área localizada de necrosis tisular debida a una vasculitis aguda por inmunocomplejos, y suele afectar a la piel. Esta reacción puede provocarse de manera experimental inyectando un antígeno por vía subcutánea en un animal inmunizado que posea anticuerpos circulantes frente al antígeno inyectado. Debido al exceso de antígeno, cuando éste difunde hacia la pared vascular, se forman grandes inmunocomplejos, que precipitan localmente y desencadenan la reacción inflamatoria antes descrita. Al contrario que las reacciones de tipo I mediadas por la IgE, que aparecen de manera inmediata, el fenómeno de Arthus se desarrolla a lo largo de algunas horas, alcanzando su máxima intensidad 4 a 10 horas después de la inyección: se observa entonces un área de edema visible con hemorragia intensa, seguida a veces de ulceración. La tinción con inmunofluorescencia pone de manifiesto el complemento, las inmunoglobulinas y el fibrinógeno depositados en las paredes vasculares, generalmente venulares. Con el microscopio óptico, aparecen como depósitos eosinófilos mal definidos que borran los detalles celulares subyacentes, imagen que recibe el nombre de *necrosis fibrinoide* de los vasos (Fig. 7-14). La rotura de estos vasos puede dar lugar a hemorragias locales, aunque lo más frecuente es que se produzcan trombos, que añaden un elemento de lesión isquémica local.

### HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO IV (DE TIPO CELULAR)

Los linfocitos T específicamente sensibilizados son los que ponen en marcha la hipersensibilidad de tipo celular, que abarca a las clásicas reacciones de hipersensibilidad retardada iniciadas por las células T CD4 y citotoxicidad directa mediada por las células T CD8. Constituye el patrón principal de respuesta inmunitaria, no sólo frente a diversos agentes microbianos intracelulares, especialmente *Mycobacterium tuberculosis*, sino también frente a muchos virus, hongos, protozoos y parásitos. La llamada sensibilidad cutánea por contacto a agentes químicos y el rechazo de los injertos son asimismo ejemplos de reacciones de tipo celular. A continuación se describirán dos formas de hipersensibilidad tipo IV.

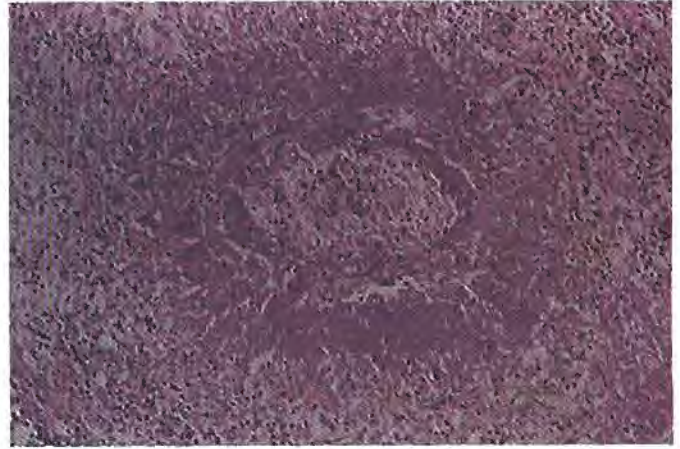


Figura 7-14

Vasculitis por inmunocomplejos. La pared necrótica del vaso ha resultado sustituida por un material rosado «fibrinoide». (Cortesía del Dr. Trace Worell, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

### Hipersensibilidad retardada

El ejemplo clásico de hipersensibilidad retardada es la reacción a la tuberculina, producida por la inyección intracutánea de tuberculina, un componente proteico-lipopolisacárido del bacilo tuberculoso. En una persona previamente sensibilizada, la inyección produce enrojecimiento e induración de la zona, que comienzan a las 8 a 12 horas y alcanzan su intensidad máxima en 24 a 72 horas, para después ir cediendo lentamente. Morfológicamente, la hipersensibilidad retardada se caracteriza por la acumulación de células mononucleares alrededor de venas pequeñas y vénulas, dando una imagen de «manguito» perivascular. Existe, además, un aumento de la permeabilidad microvascular debido a mecanismos similares a los de otras formas de inflamación (Capítulo 3), que provoca la salida de proteínas plasmáticas, con edema de la dermis y depósito de fibrina en el intersticio. Este último parece la causa más importante de la induración característica de las lesiones cutáneas de hipersensibilidad retardada. En las lesiones completamente desarrolladas, las vénulas rodeadas por linfocitos muestran una notable hipertrofia y, en algunos casos, hiperplasia endotelial. La tinción de las lesiones con inmunoperoxidasa revela el predominio de linfocitos T CD4 (colaboradores) (Fig. 7-15).

Con determinados antígenos persistentes o no degradables, como es el caso del bacilo tuberculoso, el infiltrado linfocitario perivascular inicial es sustituido por macrófagos en un plazo de 2 a 3 semanas. Los macrófagos acumulados suelen sufrir una transformación morfológica hacia células de aspecto epitelial, por lo que reciben el nombre de *células epiteloides*. El *granuloma* está formado por un agregado microscópico de células epiteloides, generalmente rodeadas por una corona de linfocitos (Fig. 7-16). Este patrón de inflamación, característico de la hipersensibilidad de tipo IV, recibe el nombre de *inflamación granulomatosa*.

La reacción a la tuberculina, que comienza con la primera exposición de la persona al bacilo tuberculoso, ilustra la cadena de acontecimientos celulares característicos de la hipersen-



Figura 7-15

Hipersensibilidad retardada en la piel. La tinción con inmunoperoxidasa revela un infiltrado celular predominantemente perivascular que se marca con anticuerpos anti CD4. (Cortesía del Dr. Louis Picker, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

sibilidad retardada. Las células T CD4 originales reconocen a los péptidos derivados de los bacilos tuberculosos que se encuentran en la superficie de los monocitos o de las células dendríticas (Langerhans), asociados a moléculas de clase II. Este primer encuentro estimula la diferenciación de las células T CD4 originales a células T<sub>H1</sub>. La inducción de las células T<sub>H1</sub> es de vital importancia, ya que la expresión de la hipersensibilidad retardada depende en gran medida de las citocinas secretadas por dichas células. No se sabe con claridad por qué determinados antígenos inducen de forma preferente la respuesta T<sub>H1</sub>, pero parece que el medio de citocinas en el que se activan las células T CD4 originales es importante<sup>3</sup>, como se verá más adelante. Algunas de las células T<sub>H1</sub> sensibiliza-

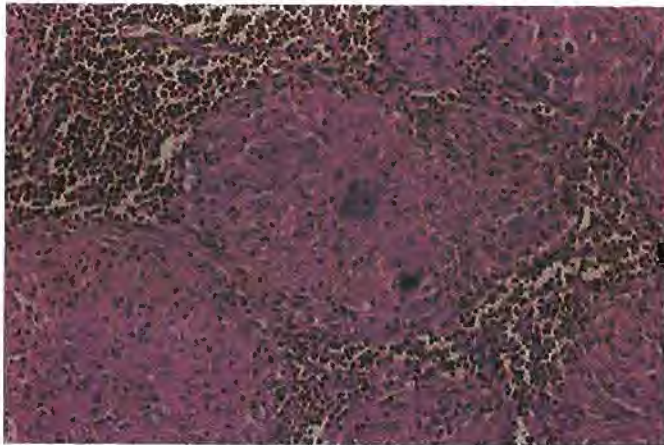


Figura 7-16

Corte de un ganglio linfático en el que se observan varios granulomas, cada uno de ellos formado por un grupo de células epitelioideas y rodeado por linfocitos. El granuloma del centro tiene también varias células gigantes multinucleadas. (Cortesía del Dr. Trace Wornell, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

das así formadas penetran en la circulación y permanecen en el conjunto de células T de memoria durante largos períodos, a veces años. Cuando se administra una inyección intracutánea de tuberculina a una persona que estuvo antes expuesta al bacilo tuberculoso, las células T<sub>H1</sub> de memoria entran en contacto con el antígeno existente sobre la superficie de las células presentadoras de antígeno y se activan (es decir, sufren una transformación blástica y proliferan). Estos cambios van acompañados de secreción de citocinas del tipo T<sub>H1</sub>, responsables de la expresión de la hipersensibilidad retardada (Fig. 7-17). Las citocinas más importantes en esta reacción, y sus acciones, son las siguientes:

- IL-12, una citocina producida por los macrófagos que es esencial para la inducción de la respuesta T<sub>H1</sub> y, por tanto, para la hipersensibilidad retardada. En su encuentro inicial con un microorganismo, los macrófagos en reposo intentan fagocitarlo y eliminarlo. Los macrófagos en reposo no están especialmente dotados para ello, pero esta interacción induce la producción de IL-12 que, a su vez, estimula la diferenciación de las células colaboradoras CD4+ originales (también llamadas células T<sub>H0</sub>) a células T<sub>H1</sub>. Éstas, a su vez, producen las citocinas enumeradas más adelante. La IL-12 es también un potente inductor de la secreción de IFN-γ por las células T y NK. El IFN-γ contribuye a acelerar la diferenciación de las células T<sub>H1</sub>.

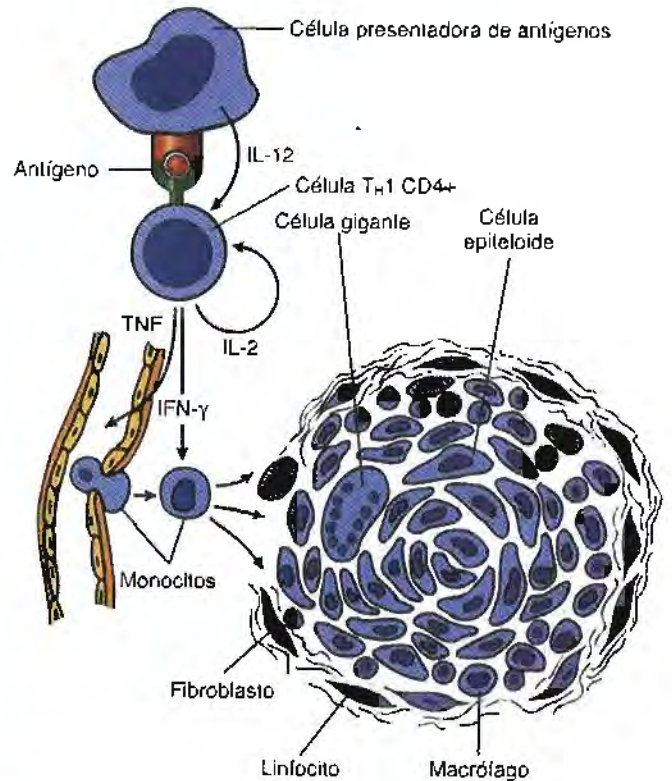


Figura 7-17

Ilustración esquemática de los acontecimientos que conducen a la formación de granulomas en las reacciones de hipersensibilidad de tipo IV. Obsérvese la función de las citocinas derivadas de las células T.

- El IFN- $\gamma$  ejerce muchos efectos y es un mediador extraordinariamente importante en la hipersensibilidad retardada. Es un potente activador de los macrófagos, en los que estimula una mayor secreción de IL-12. Los macrófagos activados experimentan varios tipos de cambios: su capacidad para la fagocitosis y destrucción de microorganismos aumenta de forma notable; expresan mayor cantidad de moléculas de clase II sobre su superficie, facilitando así la presentación del antígeno; su capacidad para destruir células tumorales se incrementa y secretan varios factores de crecimiento polipeptídicos, como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas y el TGF- $\beta$ , que estimulan la proliferación de los fibroblastos y la síntesis de colágeno. Así, los macrófagos activados actúan eliminando el antígeno agresor y, si su activación se mantiene, el resultado final es la fibrosis.
- La IL-2 estimula la proliferación de células T por mecanismos autocrino y paracrino; estas células se acumulan en los lugares donde existen reacciones de hipersensibilidad retardada; en este infiltrado celular existen algunas células T<sub>H</sub>1 CD4+ específicas para el antígeno y muchas más células T acompañantes activadas por la IL-2.
- El TNF- $\alpha$  y la linfoxina son dos citocinas que ejercen importantes efectos en las células endoteliales: 1) aumento de la secreción de prostaciclina que, a su vez, favorece el flujo sanguíneo mediante la producción de vasodilatación local; 2) aumento de la expresión de E-selectina (Capítulo 3), una molécula de adhesión que estimula la fijación de los linfocitos y monocitos transeúntes, y 3) inducción y secreción de factores quimiotácticos de bajo peso molecular, como la IL-8. En conjunto, todos estos cambios del endotelio facilitan la extravasación de linfocitos y monocitos hacia el lugar de la reacción de hipersensibilidad retardada. El proceso por el que las células T y los monocitos abandonan el lecho vascular es similar al descrito en el Capítulo 3 para los neutrófilos. Se produce un rodaje inicial sobre el endotelio, seguida de regulación al alza de las integrinas y una adhesión firme y, por último, la migración a través de la pared del vaso.

Este tipo de hipersensibilidad es un mecanismo importante de defensa frente a diversos patógenos intracelulares, como las micobacterias, los hongos y algunos parásitos, y puede intervenir también en el rechazo de trasplantes y en la inmunidad frente a los tumores. Sin embargo, junto a su función protectora y beneficiosa, la hipersensibilidad retardada puede ser también una causa de enfermedad. La *dermatitis de contacto* es un ejemplo frecuente de lesión del tejido debida a ella. La reacción se pone en marcha tras el contacto con urshiol, el componente antigénico de la hiedra venenosa americana, y se manifiesta como una dermatitis vesiculosa (Fig. 7-18). Su mecanismo básico es similar al descrito para la sensibilidad a la tuberculina. Cuando la persona sufre una nueva exposición a la planta, las células CD4+ de tipo T<sub>H</sub>1 sensibilizadas se acumulan en la dermis para emigrar después hacia el antígeno, que se encuentra en la epidermis. Allí liberan citocinas que lesionan a los queratinocitos, haciendo que se separen y formen la vesícula intraepidérmica (Fig. 7-18). Existen datos según los cuales en esta forma de hipersensibilidad retardada, además de las células CD4+, intervienen también algunas CD8+. En otras formas de reacción de hipersensibilidad retardada, sobre todo en las que se producen tras infecciones virales, las células efectoras predominantes podrían ser CD8+.

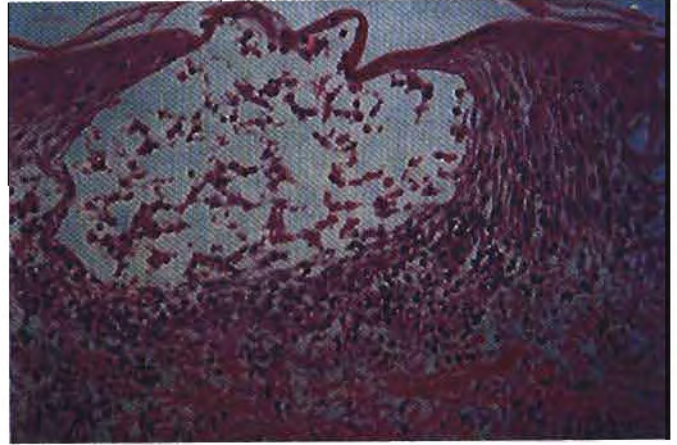


Figura 7-18

Dermatitis de contacto con una ampolla (vesícula) epidérmica e infiltrados mononucleares dérmicos y epidérmicos. (Cortesía del Dr. Louis Picker, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

### Citotoxicidad mediada por las células T

En esta variante de la hipersensibilidad de tipo IV, las células T CD4+ sensibilizadas destruyen las células diana portadoras del antígeno. A estas células efectoras se las llama *linfocitos T citotóxicos* (LTC). Los LTC, dirigidos contra los antígenos de histocompatibilidad de la superficie celular, desempeñan un papel importante en el rechazo de los injertos, como se verá más adelante. Además, intervienen también en la resistencia frente a las infecciones virales. En las células infectadas por virus, los péptidos virales se asocian a las moléculas de clase I en el interior de la célula; el complejo así formado es transportado después hacia la superficie celular. Los TCR de los linfocitos T CD8+ citotóxicos reconocen este complejo. La lisis de las células infectadas antes de que se complete la replicación viral permite eliminar la infección. Se cree que muchos antígenos asociados a tumores (Capítulo 8, Neoplasias) pueden encontrarse también en la superficie de las células, lo que posibilitaría la intervención de los LTC en la inmunidad antitumoral.

Se ha avanzado mucho en el conocimiento de los mecanismos por los que los LTC eliminan a sus dianas y este conocimiento puede ser aplicable a la regulación terapéutica de la citotoxicidad mediada por las células T en el contexto de algunas enfermedades autoinmunitarias. Se han descubierto dos mecanismos principales de lesión mediada por las células T: 1) eliminación dependiente de la perforina-granzima y 2) eliminación dependiente del ligando Fas-Fas<sup>18</sup>. Las perforinas y las granzimas son mediadores solubles presentes en el interior de gránulos de tipo lisosoma de los LTC. Como su nombre indica, la perforina puede perforar las membranas plasmáticas de las células diana atacadas por los linfocitos CD8+. Al principio, las células CD8+ entran en íntimo contacto con las células diana; a continuación, tiene lugar una polimerización de las moléculas de perforina, que se introducen en las membranas de las células diana «perforando agujeros» en ellas. Estos poros permiten que el agua penetre en las células y cause su lisis osmótica. Los gránulos de los linfocitos contienen

también distintas proteasas llamadas *granzimas*, que pasan a las células diana a través de los poros creados por la perforina y, una vez en su interior, activan la apoptosis (Capítulo 1). La eliminación a través de Fas también induce apoptosis de las células atacadas, pero por un mecanismo distinto. Los LTC activados expresan el ligando FAS, una molécula con homología con TNF- $\alpha$ , que puede unirse a las células diana que expresan Fas. La interacción resultante provoca la apoptosis a través de los mecanismos explicados en el Capítulo 1.

## RECHAZO DE TRASPLANTES

Se estudia aquí el rechazo de los trasplantes porque en él parecen intervenir varias de las reacciones de hipersensibilidad ya expuestas. Uno de los objetivos de la investigación inmunológica actual consiste en lograr el trasplante satisfactorio de tejidos al hombre sin que aparezca el rechazo inmunitario. Aunque, en este momento, la experiencia quirúrgica sobre trasplantes de piel, riñón, corazón, pulmones, hígado, bazo, médula ósea y órganos endocrinos está perfectamente dominada, deja muy atrás a la capacidad para hacer que el receptor acepte de forma permanente el injerto extraño.

### Mecanismos que intervienen en el rechazo

El rechazo de un injerto depende del reconocimiento que el huésped hace del tejido injertado como extraño. En el hombre, los antígenos responsables del rechazo son los del sistema principal de histocompatibilidad (HLA). *El rechazo es un proceso complejo en el que intervienen tanto la inmunidad de tipo celular como los anticuerpos circulantes*: además, las contribuciones relativas de los dos mecanismos varían de unos injertos a otros, lo que a menudo se refleja en las características histológicas de los órganos rechazados.

**Reacciones mediadas por las células T.** El papel esencial de las células T en el rechazo de los trasplantes fue comprobado tanto en el hombre como en los animales de experimentación. ¿Cómo provocan los linfocitos T la destrucción del injerto? Parece que en este fenómeno participan tanto la activación de los LTC CD8+ como las reacciones de hipersensibilidad retardada desencadenadas por las células colaboradoras CD4+. No se conocen por completo las bases celulares y moleculares del alorreconocimiento por parte de las células T del huésped; se han propuesto dos vías distintas, aunque no mutuamente excluyentes, llamadas directa e indirecta<sup>19</sup>.

■ En la llamada *vía directa*, las células T del receptor del trasplante reconocen las moléculas MHC alogeneicas sobre la superficie de una célula presentadora de antígeno del donante (Fig. 7-19). Se cree que los inmunógenos más importantes son las células dendríticas intersticiales transportadas en el órgano donante, ya que no sólo expresan grandes cantidades de moléculas HLA de clase I y II, sino que también están dotadas de moléculas coestimulantes (p. ej., B7-1). Las células T del huésped encuentran a las células dendríticas en el interior del órgano donado o una vez que estas células emigran hacia los ganglios linfáticos de drenaje. En la reacción intervienen tanto las células T CD4+ como las CD8+ del receptor del trasplante. El subgrupo de células T colaboradoras CD4 comienza a proli-

ferar cuando reconoce las especificidades alogeneicas de clase II. Al mismo tiempo, los precursores de los LTC CD8 (células T precitotóxicas), que poseen receptores para los antígeno HLA de clase I, se diferencian hacia LTC maduros. Este proceso de diferenciación es complejo y, por el momento, mal conocido. Depende, entre otros factores, de la liberación de citocinas, como IL-2, IL-4 e IL-5, por parte de las células CD4+ (Fig. 7-19). Una vez generados los LTC maduros, lisan al tejido injertado a través de los mecanismos ya expuestos. Además de las células T citotóxicas específicas, también se generan, por sensibilización, células T CD4 secretoras de linfocinas, que parecen tener una función extraordinariamente importante en el rechazo del injerto. Como sucede en las reacciones de hipersensibilidad retardada, las citocinas derivadas de las células T CD4 activadas aumentan la permeabilidad vascular y la acumulación de células mononucleares (linfocitos y macrófagos).

■ En la llamada *vía indirecta* de alorreconocimiento, los linfocitos T del receptor reconocen a los antígenos del injerto una vez que les son presentados por las células presentadoras de antígenos propias del receptor. Este fenómeno implica la captación y procesamiento de las moléculas MHC procedentes del órgano donante, por parte de las células presentadoras de antígeno del huésped. Los péptidos derivados del tejido donante son presentados en la fosa o surco de captación de antígenos de las moléculas MHC del huésped. Esta vía indirecta es similar al procesamiento y a la presentación fisiológicos de otros antígenos extraños (p. ej., microbianos). Por el contrario, el reconocimiento directo de las moléculas MHC alogeneicas es aparentemente paradójico, según las reglas de la auto-limitación del MHC. Se ha intentado explicar esta variación admitiendo que las moléculas MHC alogeneicas, con sus péptidos unidos, simulan de alguna manera los determinantes reconocidos por las células T propias de MHC restringido. No se conocen con exactitud las bases estructurales de esta simulación.

**Reacciones mediadas por anticuerpos.** Aunque no existen grandes dudas sobre el hecho de que las células T son esenciales para el rechazo de los trasplantes de órganos, también los anticuerpos producidos frente a los aloantígenos intervienen en el mismo. Este proceso puede adoptar dos formas. *El rechazo hiperagudo se produce cuando en la circulación del receptor existen anticuerpos previamente formados frente al donante.* Estos anticuerpos pueden existir en un receptor que ya ha rechazado un trasplante renal. Las mujeres multíparas que desarrollan anticuerpos anti-HLA frente a los antígenos paternos liberados desde el feto también pueden tener anticuerpos preformados frente a un injerto procedente de su marido o de sus hijos. Las transfusiones sanguíneas previas procedentes de donantes de HLA no idénticos pueden inducir asimismo una presensibilización, ya que tanto las plaquetas como los linfocitos son especialmente ricos en antígenos HLA. En estos casos, el rechazo se produce inmediatamente después del trasplante, pues los anticuerpos circulantes reaccionan y se depositan en el endotelio vascular del órgano trasplantado. Se producen la fijación del complemento y una reacción de tipo Arthus. Con el sistema actual de pruebas cruzadas, es decir, la comprobación del anticuerpo

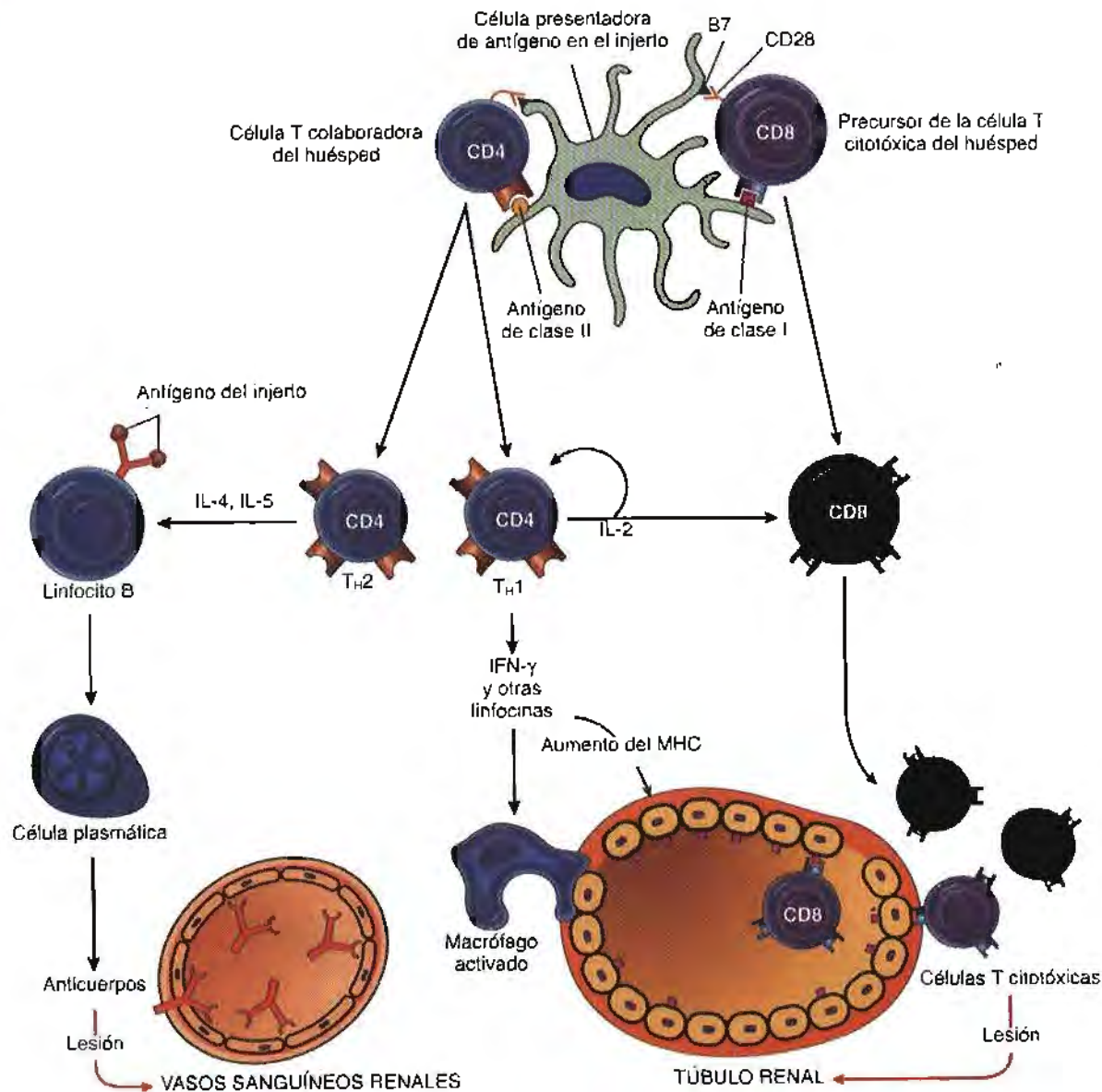


Figura 7-19

Representación esquemática de los acontecimientos que conducen a la destrucción de los injertos histoincompatibles. Las células citotóxicas CD8+ y colaboradoras CD4+ del huésped reconocen, respectivamente, los antígenos de clase I y II del donante, junto con las moléculas B7. La interacción entre las células CD4+ con los péptidos presentados por los antígenos de clase II estimula la proliferación de células CD4+ de tipo  $T_H1$  y la liberación de interleucina-2 (IL-2) por las células. La IL-2 aumenta aún más la proliferación de células CD4+ y además proporciona señales de colaboración para la diferenciación de las células citotóxicas CD8+ específicas de la clase I. Por su parte, la activación de las células CD4+ de tipo  $T_H2$  genera distintos mediadores solubles (linfocinas) que estimulan la diferenciación de las células B. Las células  $T_H1$  participan también en la inducción de una reacción de hipersensibilidad retardada local. Finalmente, varios mecanismos convergen para destruir el injerto: 1) la lisis de las células que poseen antígenos de clase I por parte de las células T citotóxicas CD8+, 2) los anticuerpos anti-injerto producidos por las células B sensibilizadas y 3) la lesión inespecífica infringida por los macrófagos y otras células que se reúnen como consecuencia de la reacción de hipersensibilidad retardada.

frente a los linfocitos del donante en el suero del receptor, el rechazo hiperagudo ha dejado de ser un problema clínico importante.

En los receptores sin sensibilización previa a los antígenos trasplantados, la exposición a los antígenos HLA de clase I y II del donante puede desencadenar la producción de anticuerpos, tal como se muestra en la Figura 7-19. Los anticuerpos formados por el receptor causan lesiones a través de diver-

sos mecanismos, entre ellos la citotoxicidad dependiente del complemento, la citólisis de tipo celular mediada por anticuerpos y el depósito de complejos antígeno-anticuerpo. Parece que, en el rechazo, la primera diana de estos anticuerpos es la vascularización del injerto. Por tanto, los fenómenos de rechazo provocados por anticuerpos en el riñón se traducen histológicamente en una vasculitis, que a veces se denomina *vasculitis de rechazo*.

**MORFOLOGÍA DE LAS REACCIONES DE RECHAZO.** Según su morfología y su mecanismo subyacente, las reacciones de rechazo se clasifican en hiperagudas, agudas y crónicas<sup>20</sup>. Las alteraciones morfológicas de estos patrones se describen en relación con los trasplantes renales<sup>21</sup>, ya que los cambios que se encuentran en cualquier otro órgano vascularizado trasplantado son similares.

**Rechazo hiperagudo.** Esta forma de rechazo se produce a los pocos minutos u horas del trasplante, e incluso a veces el cirujano puede detectarlo inmediatamente después de haber anastomosado los vasos del injerto a los del receptor. Al contrario de lo que ocurre con el injerto renal que no sufre rechazo, y que recupera rápidamente la coloración rosada y la turgencia hística normales y comienza a excretar orina, el riñón que sufre un rechazo hiperagudo adquiere un aspecto cianótico, moteado y flácido, y excreta sólo algunas gotas de orina sanguinolenta. Las lesiones histológicas son características de la reacción de Arthus. Las arteriolas, los glomérulos y los capilares peritubulares se llenan rápidamente de neutrófilos, que se acumulan en sus luces, mientras que en las paredes vasculares se depositan inmunoglobulinas y complemento; el microscopio electrónico revela la lesión endotelial inicial, junto con trombos de fibrina y plaquetas. **Estas lesiones indican una reacción antígeno-anticuerpo en el propio endotelio vascular.** Posteriormente, las alteraciones se hacen más difusas e intensas, los glomérulos sufren una oclusión trombótica de los capilares y las paredes arteriales muestran una necrosis fibrinóide. En la corteza renal se produce un infarto (necrosis) evidente y el riñón no funcionante ha de ser extirpado.

**Rechazo agudo.** Puede ocurrir algunos días después del trasplante en un receptor no tratado o aparecer bruscamente varios meses o incluso años más tarde, cuando se interrumpe la inmunosupresión que se es-

ta utilizando. Como se señaló anteriormente, el rechazo agudo es un proceso combinado, consistente en lesiones hísticas de mecanismo tanto celular como humoral, aunque en cada paciente puede predominar uno de ellos. Histológicamente, el rechazo humoral se asocia a vasculitis, mientras que el celular se caracteriza por la infiltración del intersticio por células mononucleares.

**El rechazo agudo celular** es el más frecuente durante los primeros meses después del trasplante y va precedido de una elevación de la creatinina sérica, seguida por los signos clínicos de la insuficiencia renal. Histológicamente, pueden encontrarse una infiltración intersticial extensa por células mononucleares y edema, así como una ligera hemorragia intersticial (Fig. 7-20A). Como cabría esperar, la tinción con inmunoperoxidasa demuestra la presencia de linfocitos CD4+ y CD8+. En muchos casos, también pueden demostrarse receptores IL-2 sobre células T activadas. Los capilares glomerulares y peritubulares contienen un gran número de células mononucleares que también pueden invadir los túbulos, provocando una necrosis tubular focal (Fig. 7-20B). Además de esta lesión tubular, las células CD8+ pueden producir una alteración de las células endoteliales vasculares, que se traduce en la llamada endotelitis. Esta forma de lesión vascular de mecanismo celular se limita al endotelio y difiere de la vasculitis mediada por anticuerpos que se describe más adelante. Los vasos afectados muestran células endoteliales tumefactas, y se encuentran linfocitos salpicados entre el endotelio y la pared de vaso. Es importante reconocer el rechazo celular ya que, en ausencia de arteritis acompañante, los pacientes responden rápidamente al tratamiento inmunosupresor. La ciclosporina, un fármaco inmunosupresor ampliamente utilizado, es también nefrotóxico, por lo que pueden encontrarse lesiones histológicas superpuestas producidas por ella.

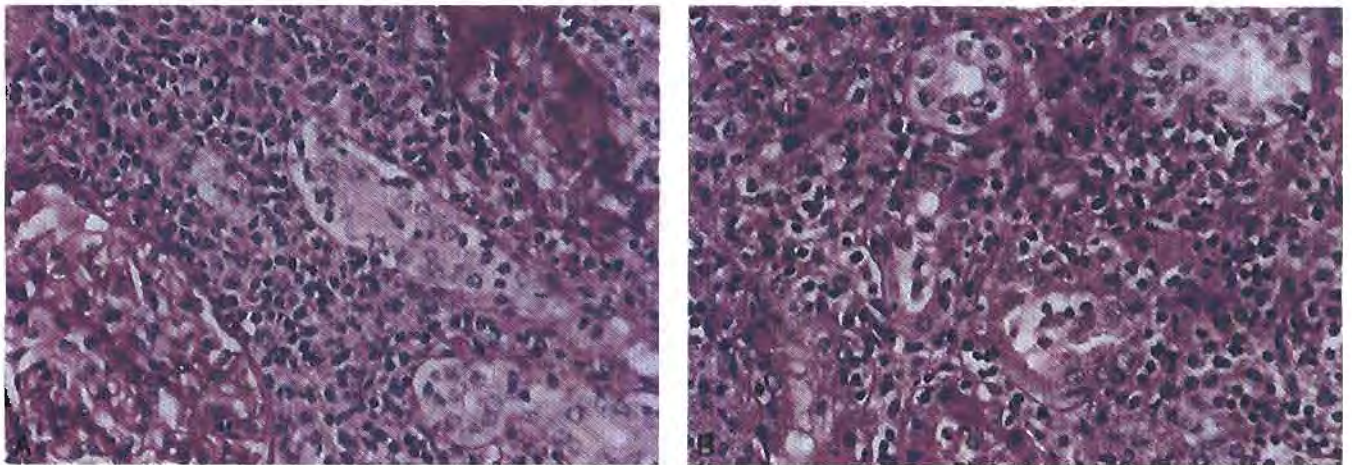


Figura 7-20

Rechazo celular agudo de un aloinjerto renal. A, Un intenso infiltrado de células mononucleares ocupa el espacio entre el glomérulo (izquierda, abajo) y los túbulos. B, Túbulos, señalizados por sus membranas basales, que están siendo destruidos por los linfocitos que los infiltran. (Cortesía del Dr. Ihsan Housini, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)



La vasculitis del rechazo agudo se debe fundamentalmente a los anticuerpos antidonante y se manifiesta por una lesión de los vasos sanguíneos, que puede adoptar la forma de vasculitis necrotizante con necrosis de las células endoteliales, infiltración por neutrófilos, depósito de inmunoglobulinas, complemento y fibrina, y trombosis. Estas lesiones se asocian a una extensa necrosis del parénquima renal. En muchos casos, la vasculitis es menos aguda y se caracteriza por un notable engrosamiento de la íntima debido a la proliferación de fibroblastos, miocitos y macrófagos espumosos (Fig. 7-21). La estenosis arteriolar resultante puede provocar el infarto o atrofia de la corteza renal. Las lesiones vasculares proliferativas simulan el engrosamiento arteriosclerótico y parecen ser debidas a las citocinas que estimulan el crecimiento del músculo liso vascular.

**Rechazo crónico.** Como la mayor parte de los rechazos agudos pueden ser controlados mediante el tratamiento inmunosupresor, las alteraciones que suelen encontrarse en los aloinjertos renales son de tipo crónico. Desde el punto de vista clínico, los pacientes con rechazo crónico presentan una elevación progresiva de la creatinina sérica a lo largo de un período de 4 a 6 meses. Las lesiones predominantes en esta forma de rechazo son vasculares, con fibrosis intersticial y pérdida de parénquima renal. Las **alteraciones vasculares** consisten en una densa fibrosis de la íntima, principalmente de las arterias corticales; es probable que esta lesión sea el estadio final de la arteritis proliferativa antes descrita. Estas lesiones vasculares se traducen en isquemia renal, con las consiguiente pérdida de glomérulos, fibrosis intersticial y atrofia tubular, con retracción del parénquima renal. Junto a las lesiones vasculares, los riñones con rechazo crónico suelen presentar infiltrados celulares mononucleares intersticiales en los que existe un gran número de células plasmáticas y abundantes eosinófilos.

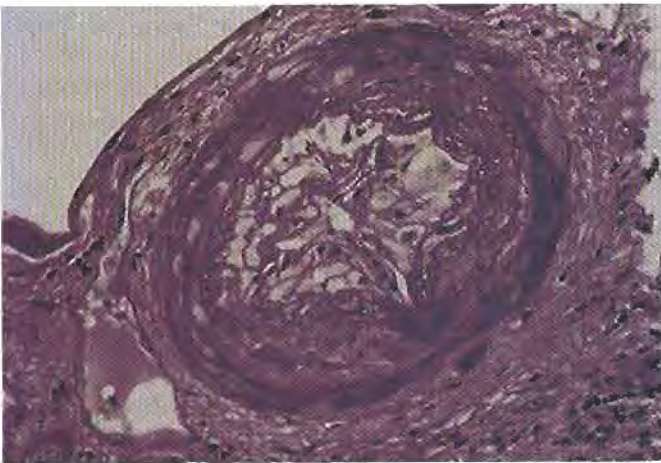


Figura 7-21

Lesión de un vaso en un aloinjerto renal mediada por anticuerpos. El vaso está muy engrosado, y su luz ocupada por fibroblastos proliferantes y macrófagos espumosos. (Cortesía del Dr. Ihsan Housini, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

### Métodos para prolongar la supervivencia del injerto

Como, en el rechazo de los trasplantes, la diana principal son los antígenos HLA, cabría esperar que una reducción al mínimo de la disparidad de dichos antígenos entre el donante y el receptor influyera positivamente en la supervivencia del injerto<sup>22</sup>. En los trasplantes renales interfamiliares (donantes emparentados), se ha observado que la compatibilidad de los antígenos de clase I aporta un importante efecto beneficioso. En los trasplantes renales procedentes de cadáveres, la compatibilidad de los antígenos HLA de clase I (HLA-A y HLA-B) tiene efectos, al menos modestos, sobre la aceptación del injerto. La compatibilidad adicional de antígenos de clase II (HLA-DR) se traduce en una clara mejoría de la supervivencia del injerto. Con toda probabilidad, este beneficio se debe a la ausencia de activación de las células colaboradoras CD4+, que reaccionan con los antígenos de clase II y que desempeñan un papel importante tanto en la inmunidad celular como en la humoral. Es probable que incluso los donantes con HLA compatible, pero no emparentados con el receptor, tengan uno o varios antígenos de histocompatibilidad menores que difieran de los del receptor. Estos antígenos están formados por péptidos derivados de proteínas polimórficas distintas de las codificadas por el complejo HLA, e inducen una reacción de rechazo débil o más lenta que, sin embargo, obliga a utilizar la inmunosupresión.

Salvo en el caso de los gemelos homocigóticos, que obviamente son compatibles en todos los antígenos de histocompatibilidad posibles, en la práctica, *el tratamiento inmunosupresor es necesario en todas las combinaciones de donante y receptor*<sup>23</sup>. En la actualidad, este tratamiento se hace con fármacos como la azatioprina, los esteroides, la ciclosporina, las globulinas antilinfocito y los anticuerpos monoclonales anti-células T (p. ej., anti CD3 monoclonal). La ciclosporina inhibe la inmunidad mediada por las células T mediante la inactivación de los genes de las citocinas, en concreto el gen de IL-2. Aunque la inmunosupresión logra mejoras importantes en cuanto a la supervivencia del injerto, su efecto es similar al de la proverbial espada de doble filo. El precio que ha de pagarse, en forma de una mayor susceptibilidad a las infecciones oportunistas por hongos, virus y otras infecciones, no es pequeño. Además, estos pacientes corren mayores riesgos de desarrollar linfomas inducidos por el VEB, carcinomas epidermoides inducidos por el virus del papiloma humano y sarcomas de Kaposi (SK) (Capítulo 13). Para evitar estos efectos no deseados de la inmunosupresión, se dedican grandes esfuerzos a inducir una tolerancia específica para el donante en las células T del huésped. Una estrategia seguida en los animales de experimentación consiste en evitar que las células T del huésped reciban señales coestimulantes procedentes de las células dendríticas del donante durante la fase inicial de sensibilización. Esto puede lograrse interrumpiendo la interacción entre las moléculas B7 existentes en las células dendríticas del injerto donante y los receptores CD28 de las células T del huésped, para lo que puede recurrirse, por ejemplo, a la administración de anticuerpos que se unan a los receptores CD28. Como ya se ha dicho, con ello se interrumpe la segunda señal para la activación de las células T, haciéndolas anérgicas o induciendo su apoptosis.

### Trasplante de otros órganos sólidos

Además del riñón, son otros muchos los órganos, por ejemplo, el hígado (Capítulo 19), el corazón (Capítulo 13), los pulmones o el páncreas, que se trasplantan. En la actualidad, el trasplante de hígado y corazón se efectúa en la mayor parte de los principales centros médicos de Estados Unidos. Al contrario de lo que sucede con el trasplante renal, en estos casos no se intenta que los antígenos HLA del donante y del receptor sean compatibles. Como el hígado o el corazón han de adaptarse al espacio que previamente ocupaban los órganos del huésped, los factores más importantes son el tamaño y la disponibilidad de órganos donantes, quedando en un segundo término la compatibilidad HLA. Además, el intervalo temporal durante el cual el hígado y el corazón donante permanecen viables es demasiado corto como para permitir la tipificación del tejido mediante los métodos actualmente disponibles. Las reacciones de rechazo contra el corazón y el hígado no son tan enérgicas como sería de esperar, teniendo en cuenta el grado de disparidad del HLA. No se conoce con exactitud la base molecular de este «privilegio». Además, gracias a una inmunosupresión efectiva, las reacciones de rechazo pueden reducirse en gran medida.

### Trasplante de células hematopoyéticas

El uso del trasplante de células hematopoyéticas para el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas, de determinados cánceres no hematológicos, de las anemias aplásicas y de ciertos cuadros de inmunodeficiencia es una técnica en expansión. Además, es probable que el trasplante de células precursoras hematopoyéticas sometidas a manipulaciones de ingeniería genética pueda ser útil en la terapéutica génica de las células somáticas. Las células precursoras hematopoyéticas suelen obtenerse de la médula ósea, aunque también pueden recogerse de la sangre periférica después de haberlas movilizado de su lugar en la médula mediante la administración de factores de crecimiento hematopoyéticos. Existen varias diferencias entre los trasplantes alogénicos de médula ósea y de órganos sólidos. En la mayor parte de las indicaciones de un trasplante de médula ósea, el receptor recibe radiación con dosis letales, bien para destruir a las células malignas (p. ej., en las leucemias) o para crear un lecho para el injerto (anemias aplásicas). El trasplante de médula ósea alogénica tropieza con dos problemas importantes: la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) y el rechazo del trasplante.

*La enfermedad de injerto contra huésped se produce cuando se trasplantan células inmunológicamente competentes a un receptor inmunodeprimido.* La EICH es más frecuente en el trasplante de médula ósea alogénica, pero también puede desarrollarse tras el trasplante de un órgano sólido rico en células linfoides (p. ej., el hígado) o tras una transfusión de sangre no radiada.

Los receptores de trasplantes de médula ósea están inmunodeprimidos, bien a causa de su enfermedad primaria, bien como consecuencia del tratamiento previo de dicha enfermedad con fármacos o radioterapia. Cuando uno de estos receptores recibe células normales de la médula ósea procedentes de un donante alogénico, las células T inmunocompetentes de la médula ósea donante reconocen a los antígenos HLA del receptor como *extraños*, y reaccionan contra ellos. Tras la sensibilización, se producen células T CD4+ y CD8+ dirigidas contra el receptor.

*La EICH aguda* aparece días o semanas después del trasplante de médula ósea alogénica y, aunque pueden ser muchos los órganos afectados, las manifestaciones predominantes son las del *sistema inmunitario* y los *epitelios de la piel, el hígado y el intestino*. Los pacientes se encuentran profundamente inmunodeprimidos y son presa fácil de infecciones. Aunque pueden ser agredidos por muchos tipos distintos de microorganismos, la infección por citomegalovirus es especialmente importante y, en general, se debe a la activación de infecciones previamente silentes. La neumonitis por citomegalovirus puede ser una complicación mortal. La afectación cutánea de la EICH se manifiesta por una erupción generalizada que, en los casos graves, es descamativa. La destrucción de los conductos biliares pequeños produce ictericia y la ulceración de la mucosa intestinal se traduce en diarrea sanguinolenta. Aunque las lesiones son importantes, la infiltración linfocitaria de los tejidos afectados es relativamente escasa. Se cree que, junto a la citotoxicidad directa ejercida por las células T CD8+, las citocinas liberadas por las células T sensibilizadas del donante contribuyen de manera considerable a la producción de las alteraciones.

*La EICH crónica* puede suceder al síndrome agudo o desarrollarse de manera insidiosa. Estos pacientes desarrollan extensas lesiones cutáneas, con destrucción de los anejos y fibrosis dérmica, cambios que pueden ser similares a los de la esclerosis sistémica (véase más adelante). La frecuente hepatopatía crónica se pone de manifiesto por la ictericia colestásica. La lesión de la mucosa gastrointestinal puede dar lugar a estenosis esofágica. El sistema inmunitario queda devastado, observándose una involución del timo con depleción de linfocitos en los ganglios linfáticos. No resulta sorprendente que el enfermo sufra infecciones de repetición que ponen en peligro su vida. Se cree que la aparente autoinmunidad se debe a la imposibilidad que tiene el timo radiado y alterado para eliminar a las células T potencialmente *autorreactivas* que se desarrollan a partir de las células precursoras del donante.

Como la EICH se debe a los linfocitos T de la médula ósea del donante, la destrucción de dichas células antes de la transfusión elimina prácticamente la enfermedad. Sin embargo, se ha demostrado que este protocolo, aunque ofrece ciertas ventajas, no está exento de inconvenientes ya que, efectivamente, mejora la EICH, pero a costa de un aumento en la incidencia de fracasos del injerto y de recidivas de la enfermedad en los pacientes leucémicos. Parece que las células T no sólo son las responsables de la EICH sino que, por otra parte, son necesarias para que prenda el injerto de células precursoras de la médula ósea trasplantada, así como para lograr el control de las células leucémicas. Este último efecto, llamado *injerto frente a leucemia*, puede ser muy espectacular y actualmente se está estudiando la inducción deliberada de un efecto de injerto frente a leucemia mediante la infusión de células T alogénicas como tratamiento de la leucemia mielóide crónica, en los casos de recidiva tras un trasplante de médula ósea.

No se conocen los mecanismos responsables del rechazo de los trasplantes de médula ósea alogénica, aunque parece que en ellos intervienen las células NK y T que sobreviven en el huésped irradiado. Las células NK reaccionan contra las células precursoras alogénicas porque éstas no tienen moléculas propias MHC de clase I, lo que hace que no puedan emitir la señal inhibitoria para las células NK<sup>24</sup>. Las células T del huésped reaccionan frente a los antígenos MHC del donante a tra-

vés de un mecanismo similar al de las reacciones frente a los injertos de tejidos sólidos.

Además de los trasplantes de médula ósea alogénica, cada vez es mayor el uso de trasplantes de células precursoras autólogas. Este tipo de trasplante se efectúa en determinados pacientes con tumores sólidos que no afectan a la médula ósea. Las células precursoras se obtienen generalmente de la sangre periférica y se criopreservan. A continuación se somete al paciente a una intensa quimioterapia con dosis que destruyen no sólo al tumor, sino también a las células precursoras hematopoyéticas. A continuación, se devuelven al enfermo las células precursoras criopreservadas para restablecer el tejido hematopoyético. Este «rescate con células precursoras» permite administrar dosis de agentes anticancerosos que, de otra forma, provocarían la muerte del enfermo por insuficiencia medular. Como las células precursoras proceden del propio receptor, en los trasplantes autólogos no se producen las complicaciones habitualmente observadas en los trasplantes de médula ósea alogénica. En la actualidad se está valorando este tipo de tratamiento en pacientes con cáncer de mama agresivo o con determinados tipos de linfomas.

## Enfermedades autoinmunitarias

Existen pruebas concluyentes de que la causa de algunas enfermedades humanas es una reacción inmunitaria frente a *autoantígenos* (autoinmunidad): no obstante, aunque un número creciente de procesos se atribuyen a esta causa, en muchos de ellos no ha podido demostrarse (Tabla 7-6). En una proporción notablemente elevada de personas aparentemente normales, sobre todo en grupos de edad avanzada, es posible detectar autoanticuerpos en el suero. Además, cuando se producen lesiones físicas, se forman autoanticuerpos inoocuos que podrían desempeñar un papel fisiológico en la retirada de los productos de degradación de los tejidos.

Tabla 7-6. ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS

Órgano o tipo celular único	Sistémicas
<b>Probables</b>	<b>Probables</b>
Tiroiditis de Hashimoto	Lupus eritematoso sistémico
Anemia hemolítica autoinmunitaria	Artritis reumatoide
Gastritis atrófica autoinmunitaria de la anemia perniciososa	Síndrome de Sjögren
Encefalomiелitis autoinmunitaria	Síndrome de Reiter
Orquitis autoinmunitaria	<b>Posibles</b>
Síndrome de Goodpasture*	Miopatías inflamatorias
Trombocitopenia autoinmunitaria	Esclerosis sistémica (esclerodermia)
Diabetes mellitus dependiente de la insulina	Polianeritis nudosa
Miastenia grave	
Enfermedad de Graves	
<b>Posibles</b>	
Cirrosis biliar primaria	
Hepatitis crónica activa	
Colitis ulcerosa	
Glomerulonefritis membranosa	

\* La diana es la membrana basal de las paredes glomerulares y alveolares.

¿Cómo se define, pues, la autoinmunidad *patológica*? Lo ideal sería que, antes de clasificar a un determinado trastorno como verdaderamente debido a autoinmunidad, se confirmara el cumplimiento de tres requisitos: 1) existencia de una reacción autoinmunitaria, 2) datos clínicos o experimentales que apoyen que dicha reacción *no es secundaria* a la lesión del tejido, sino que posee un significado patogénico primario, y 3) ausencia de otra causa bien definida de enfermedad. Sólo algunas enfermedades, como el LES y las discrasias sanguíneas autoinmunitarias, cumplen estos requisitos.

Los trastornos autoinmunitarios forman un espectro en uno de cuyos extremos se encuentran cuadros en los que los autoanticuerpos van dirigidos contra un solo órgano o tejido, lo que se traduce en una lesión física localizada. Un ejemplo clásico es la diabetes mellitus dependiente de la insulina, en la que los anticuerpos tienen una especificidad absoluta por las células  $\beta$  de los islotes pancreáticos. En el otro extremo del espectro se encuentra el LES, en el que la diversidad de anticuerpos dirigidos contra el ADN, las plaquetas, los eritrocitos y los complejos de proteínas y fosfolípidos dan lugar a lesiones ampliamente extendidas por todo el organismo. En el centro de este espectro se encuentra el síndrome de Goodpasture, en el que los anticuerpos frente a las membranas basales de los pulmones y riñones inducen lesiones y síntomas en estos dos órganos. Está claro que la autoinmunidad implica la pérdida de la autotolerancia, y surge la pregunta de cómo sucede esto. Antes de intentar buscar respuestas a esta cuestión, se revisarán los mecanismos de la tolerancia inmunitaria y de la autotolerancia.

## TOLERANCIA INMUNITARIA

*La tolerancia inmunitaria es un estado en el que la persona es incapaz de desarrollar una respuesta inmunitaria adecuada ante un antígeno específico. La autotolerancia se refiere a la ausencia de respuesta frente a los antígenos del propio individuo y, evidentemente, es lo que nos permite vivir en armonía con nuestras propias células y tejidos. Para explicar este estado de tolerancia se han propuesto varios mecanismos, algunos no bien conocidos<sup>25,26,26a</sup>, que pueden agruparse en dos grandes apartados: *tolerancia central* y *tolerancia periférica*. A continuación se considerarán brevemente ambos mecanismos.*

■ **Tolerancia central.** Consiste en una delección clonal de los linfocitos T y B autorreactivos durante su maduración en los órganos linfoides centrales (es decir, el timo en el caso de las células T y la médula ósea en el de las células B). La delección clonal de las células T intratímicas en desarrollo ha sido objeto de numerosos estudios. Los experimentos realizados con ratones transgénicos proporcionan abundantes pruebas de que los linfocitos T poseedores de receptores para los autoantígenos sufren apoptosis durante su proceso de maduración en el interior del timo. Se ha propuesto que las células tímicas presentadoras de antígenos en asociación con moléculas MHC propias procesan y presentan muchas proteínas antigénicas autólogas. Las células T en desarrollo que expresan receptores de alta afinidad para estos autoantígenos sufren una *selección negativa* y acaban perdiéndose, por lo que en el conjunto de células T periféricas no existen células autorreactivas o, si existen, son esca-

sas (Fig. 7-22). No se conoce con exactitud el fenómeno que desencadena la apoptosis en las células T autorreactivas. Aunque los timocitos en desarrollo expresan niveles elevados de Fas, hasta fechas recientes no se creyó que la vía de Fas- ligando Fas de la apoptosis fuera importante para la delección clonal. Sin embargo, en algunos estudios se

observó que, durante la selección negativa en el timo, se produce muerte celular mediada por Fas<sup>27</sup>. Al igual que en las células T, en las células B también hay una delección clonal. Cuando una célula B en desarrollo encuentra un antígeno unido a membrana en el interior de la médula ósea, esa célula sufre apoptosis<sup>26</sup>. No obstante, la delección clonal

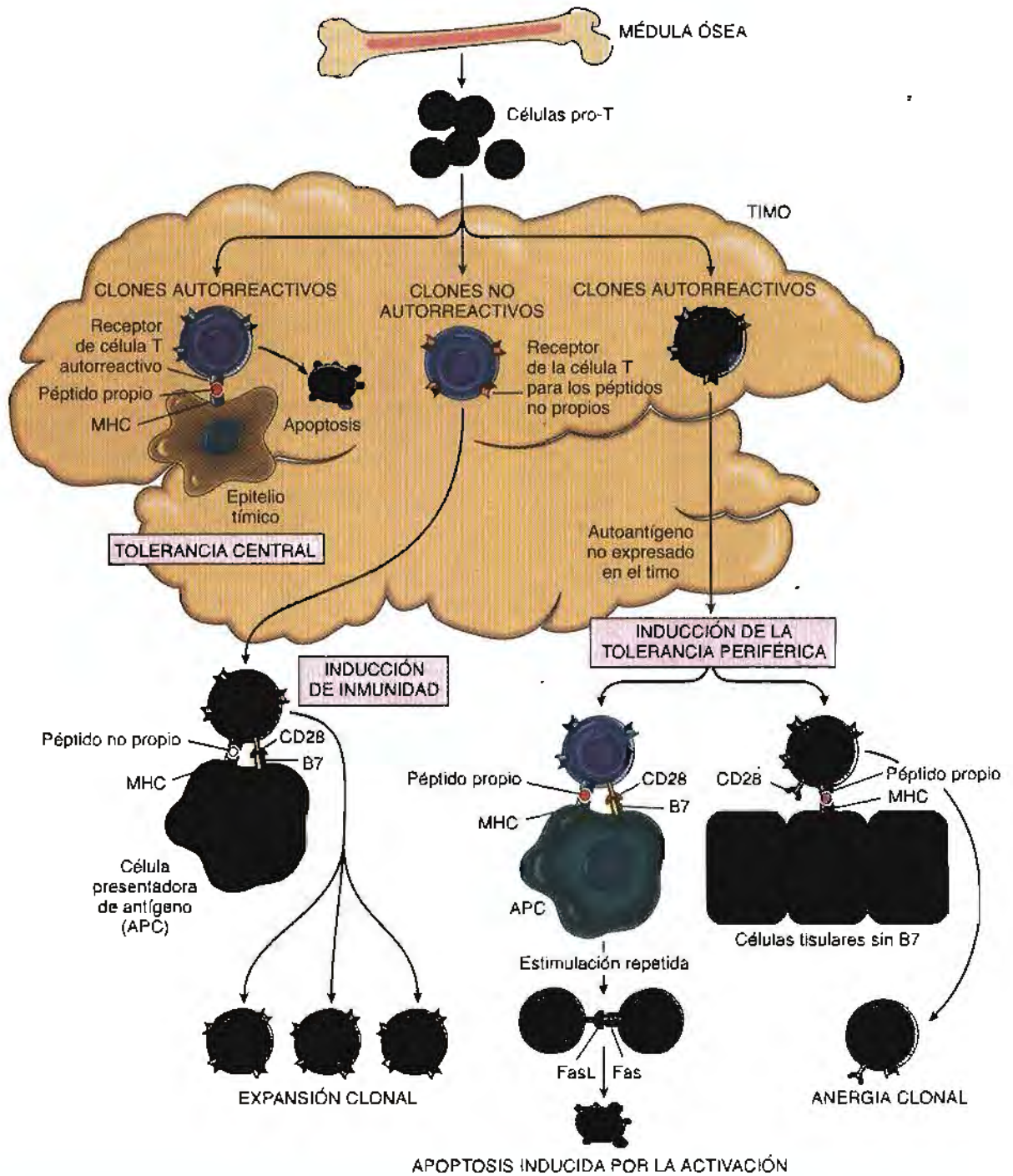


Figura 7-22

Ilustración esquemática de los mecanismos que intervienen en la tolerancia central y periférica.

de los linfocitos autorreactivos está lejos de ser perfecta. Hay muchos autoantígenos que no existen en el timo, por lo que las células T poseedoras de receptores para estos autoantígenos escapan del timo y pasan a la periferia, y lo mismo sucede en el sistema de células B, de forma que en la sangre periférica de personas sanas se encuentran células B que poseen receptores para diversos autoantígenos, entre ellos tiroglobulina, colágeno y ADN.

■ **Tolerancia periférica.** Las células T autorreactivas que escapan a la selección negativa intratímica podrían provocar lesiones hícticas, salvo que fueran eliminadas o neutralizadas en los tejidos periféricos. Se sabe que existen varios mecanismos de «segunda línea» que silencian a dichas células T potencialmente autorreactivas<sup>28</sup>:

1. **Delección clonal por muerte celular inducida por la activación.** Uno de los mecanismos existentes para evitar la activación incontrolada de las células T durante una respuesta inmunitaria normal consiste en la muerte apoptótica de las células T activadas a través del sistema de Fas-ligando Fas. Los linfocitos, al igual que otras muchas células, expresan Fas (CD95), un miembro de la familia de receptores TNF. En las células activadas por un antígeno, la expresión de Fas sufre una regulación al alza. El ligando de Fas (Fas L), una proteína de la membrana estructuralmente homóloga a la citocina TNF, se expresa sobre todo en los linfocitos T activados. La captación de Fas por Fas L, coexpresados en las células T activadas, induce la apoptosis de las células T activadas, con lo que se anula la respuesta inmunitaria. Es más que probable que una muerte celular de este tipo, inducida por la activación, sea la responsable de la delección periférica de las células T autorreactivas. Aparentemente, los autoantígenos que abundan en los tejidos periféricos estimulan de forma repetida y permanente a las células T específicas para los autoantígenos y terminan por provocar su eliminación a través de la apoptosis mediada por Fas (Fig. 7-22). La importancia de este mecanismo en la delección periférica de las células T autorreactivas se puso de manifiesto en dos cepas de ratones que no poseen de forma natural Fas o Fas L. El llamado ratón *lpr* tiene una mutación en el gen Fas, mientras que el ratón *gld* nace sin Fas L. Los animales de estas dos cepas desarrollan graves enfermedades autoinmunitarias similares al LES humano aunque, al contrario que en éste, los ratones presentan también una linfoproliferación generalizada.
2. **Anergia clonal.** Se trata de una inactivación funcional prolongada o irreversible de los linfocitos, que se produce cuando se encuentran con antígenos en determinadas condiciones. Se mencionó ya que la activación de las células T específicas de un antígeno necesita dos señales: reconocimiento del antígeno peptídico asociado a moléculas MHC propias y situado en la superficie de una célula presentadora de antígenos y un grupo de segundas señales coestimuladoras proporcionadas por las células presentadoras de antígenos. Para que se inicie la emisión de las segundas señales, determinadas moléculas asociadas a las células T, como CD28, han de unirse a sus ligandos (llamados B7-1 y B7-2) existentes en las células presentadoras de antígenos. Si la célula que pre-

senta el antígeno no tiene ligando CD28, la señal liberada será negativa, la célula se volverá anérgica (Fig. 7-22) y ya no podrá ser activada, ni siquiera ante la presentación del antígeno por una célula presentadora competente (es decir, macrófago, célula dendrítica) capaz de emitir una coestimulación. Como los tejidos normales no expresan, o lo hacen sólo muy débilmente, las moléculas coestimuladoras, el encuentro entre las células T autorreactivas y sus correspondientes autoantígenos específicos causará una anergia clonal. Este mecanismo se aplica también a las células B de los tejidos. Se cree que si la célula B encuentra un antígeno en ausencia de células T colaboradoras específicas, el complejo antígeno-receptor sufre una regulación a la baja y la célula nunca vuelve a expresar sus receptores de inmunoglobulinas, por lo que, comprensiblemente, estas células no podrán responder a una estimulación antigénica posterior. Además de la pérdida de los receptores superficiales de inmunoglobulina provocada por el antígeno, se cree existen otros mecanismos inductores de anergia en las células B.

3. **Supresión periférica por células T.** Aunque los mecanismos más importantes de la autotolerancia son la delección clonal y la anergia, se cree que deben existir otros mecanismos adicionales de seguridad. Se ha prestado gran atención a las células T supresoras que tienen capacidad para reducir la función de otras células T autorreactivas, aunque se desconocen las bases moleculares por las que las células T supresoras reconocen a los antígenos y ejercen sus efectos supresores. Existen algunos datos según los cuales la supresión periférica de la autorreactividad podría deberse en parte a la secreción regulada de citocinas. Se ha defendido que las células T CD4+ del tipo T<sub>H</sub>2 intervienen en la autotolerancia a través de la regulación funcional de las células T<sub>H</sub>1 patógenas. Es cierto que las citocinas producidas por las células T<sub>H</sub>2 (p. ej., IL-4, IL-10 y TGF- $\beta$ ) pueden inhibir la respuesta T<sub>H</sub>1, como demuestran las lesiones inflamatorias similares a las observadas en muchas enfermedades autoinmunitarias secundarias a una alteración dirigida del gen TGF- $\beta$  en el ratón<sup>29</sup>. A pesar de estos interesantes datos, por el momento no existen pruebas concluyentes de que los autoantígenos induzcan normalmente una respuesta T<sub>H</sub>2 selectiva.

La prevención de la autoinmunidad es de tal importancia para la supervivencia, que se han desarrollado varios mecanismos para protegernos de nuestros «protectores». Existen pruebas definitivas que confirman la delección clonal, tanto central como periférica, y la anergia clonal; no se ha establecido su importancia relativa en el mantenimiento de la autotolerancia y es muy posible que varíe según la naturaleza del autoantígeno (p. ej., abundancia, expresión en el timo, etc.). Dado que las células T colaboradoras son elementos esenciales de control para la inmunidad tanto celular como humoral, la tolerancia de las células T autorreactivas es de importancia capital para la prevención de las enfermedades autoinmunitarias. La mayoría de los autoantígenos dependen de T; por tanto, la tolerancia de las células B específicas del hapteno, de las células T colaboradoras correspondientes, o de ambas, puede evitar la formación de autoanticuerpos. Como en los modelos experimentales las células T se toleran con mayor facilidad, sobre

todo cuando las dosis de antígenos son bajas, se cree que la tolerancia a las células T es un mecanismo importante para la prevención de la autorreactividad. Es posible que los linfocitos (tanto T como B) que escapan a las barreras de la selección o de la anergia clonales sean eliminados por mecanismos supresores.

## MECANISMOS DE LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS

Aunque resultaría atractivo poder explicar todas las enfermedades autoinmunitarias por un mecanismo único, hoy se sabe que son varias las vías que permiten soslayar la tolerancia y terminan con el estado previo de ausencia de respuesta frente a los autoantígenos. Es posible que en cada enfermedad exista más de un defecto y que éstos varíen de unas enfermedades a otras. Además, parece que en la patogenia de la autoinmunidad intervienen factores inmunitarios, genéticos y microbianos que interactúan a través de complicados mecanismos mal conocidos. Se expondrán primero los mecanismos inmunitarios iniciales, para revisar brevemente después el papel desempeñado por los factores genéticos y microbianos.

Para exponer los mecanismos que ponen en marcha la autoinmunidad, es mejor utilizar los mismos términos empleados para describir la tolerancia. *No existen pruebas convincentes de que una de las causas de la autoinmunidad sea la pérdida de la tolerancia central.* Por el contrario, se conocen varios mecanismos por los que la alteración de la tolerancia periférica contribuye a la patogenia de las enfermedades autoinmunitarias.

### *Pérdida de la tolerancia periférica*

**Pérdida de la anergia de las células T.** En una sección anterior, se explicaba que las células T potencialmente autorreactivas que escapan a la selección clonal se hacen anérgicas cuando encuentran autoantígenos expresados sobre células presentadoras de antígenos con escasa dotación de coestimuladores en los tejidos. Por tanto, si estas células presentadoras de antígenos pueden ser inducidas a expresar moléculas coestimuladoras del tipo B7-1 y a secretar linfocinas como IL-12, que estimulan la generación de células T<sub>H</sub>1, las células T que las encuentren no se volverán anérgicas. Este tipo de inducción de las células presentadoras de antígenos puede producirse tras una infección con necrosis del tejido e inflamación local. En el sistema nervioso central de los pacientes con esclerosis múltiple, una posible enfermedad autoinmunitaria en la que las células T atacan a las vainas de mielina de las fibras nerviosas<sup>30</sup>, se ha observado una regulación al alza de la molécula coestimuladora B7-1. Una inducción similar de la expresión de B7-1 se detecta en la sinovial de los pacientes con artritis reumatoide y en la piel de los enfermos de psoriasis. En modelos de diabetes mellitus dependiente de la insulina (tipo I) en ratones transgénicos se encuentra una elegante demostración de la autoinmunidad debida a la pérdida de la anergia de las células T. En dicho modelo, un transgén situado en las células de los islotes pancreáticos expresa una proteína viral asociada a un promotor de la insulina. Como el ratón transgénico nace con este antígeno, la proteína viral es tratada, a todos los efectos, como un «autoantígeno», sin desarrollo de respuesta autoinmunitaria alguna contra ella. Sin embargo,

cuando se induce al ratón transgénico a expresar tanto la proteína viral como B7-1 con el promotor de la insulina, las células  $\beta$  de los islotes coexpresan el antígeno viral y B7-1, lo que altera la tolerancia periférica y provoca una lesión de las células de los islotes mediada por las células T. Es de suponer que, si el ratón transgénico sólo expresara el antígeno viral en las células de los islotes, las células T específicas para este antígeno se harían anérgicas por falta de coestimulación pero, en los ratones doblemente transgénicos, la expresión de B7-1 conduce a la activación de las células T, ya que en este caso existen señales coestimuladoras. Estas observaciones abren la interesante posibilidad de una manipulación inmunológica encaminada a interrumpir las señales coestimuladoras como tratamiento de las enfermedades autoinmunitarias.

**Fracaso de la muerte celular inducida por la activación.** Ya se ha comentado que la activación persistente de células T potencialmente autorreactivas puede llevar a su apoptosis a través del sistema Fas-ligando Fas. Por tanto, un defecto en esta vía de apoptosis podría hacer que las células T autorreactivas persistieran y proliferasen en los tejidos periféricos. El hecho de que los ratones con defectos genéticos de Fas o de Fas L desarrollen enfermedades autoinmunitarias crónicas acompañadas de proliferación linfoide masiva apoya esta teoría. La enfermedad autoinmunitaria de estos ratones es similar al LES, aunque con algunas diferencias, siendo la más importante la ausencia de la intensa proliferación linfoide en el trastorno humano. Además, por el momento, no se ha descrito la presencia de mutaciones en los genes Fas o Fas L de ningún paciente con LES. No obstante, podrían existir otros defectos sutiles de la muerte celular inducida por la activación que contribuyan al desarrollo de enfermedades autoinmunitarias humanas y que aún estén por descubrir.

**Pérdida de la supresión mediada por las células T.** La idea de que la pérdida de células T *supresoras* o reguladoras con capacidad para limitar la función de las células T o B autorreactivas pueda dar lugar a una enfermedad autoinmunitaria resulta atractiva. Sin embargo, se trata de una teoría difícil de demostrar, en gran parte debido a la dificultad para aislar e identificar a las células T reguladoras específicas de los antígenos. Se ha sugerido que, tanto en el ratón como en el hombre, es posible aislar un tipo especial de células T CD4<sup>+</sup> específicas de antígenos que secretan IL-10, pero no otras citocinas producidas por las células T<sub>H</sub>2 (p. ej., IL-4). Este tipo de células T CD4<sup>+</sup> podrían inhibir la proliferación de otras células T específicas de antígenos y, lo que es más importante, evitar la colitis autoinmunitaria en el modelo de ratón<sup>31</sup>. Se está investigando si la pérdida de estas células T reguladoras contribuye a la autoinmunidad humana.

**Simulación molecular.** Algunos antígenos de agentes infecciosos tienen epitopos idénticos a los de algunos autoantígenos. Una respuesta inmunitaria dirigida contra estos microorganismos puede producir reacciones lesivas para los tejidos a causa de la reacción cruzada con el autoantígeno. Es bien conocido que, en ocasiones, tras una infección estreptocócica se produce una cardiopatía reumática, debida a que un anticuerpo frente a la proteína M del estreptococo reacciona también con glucoproteínas cardíacas. La similitud molecular o las reacciones cruzadas también pueden darse con los epitopos de las células T. La prueba más evidente de ello se encontró en los estudios sobre los clones de células T que reaccionan con la proteína básica de la mielina en los pacientes con

esclerosis múltiple<sup>32</sup>. Estos clones pueden reaccionar igualmente con péptidos virales, algunos de los cuales parecen incluso reaccionar de forma más potente con las células T que los propios derivados peptídicos de la proteína básica de la mielina<sup>32</sup>.

**Activación linfocitaria policlonal.** Como ya se ha mencionado, la tolerancia se mantiene gracias a la anergia clonal en algunos casos. Si los clones autorreactivos pero anérgicos fueran estimulados por mecanismos que no dependen del antígeno, podría producirse una reacción autoinmunitaria. Existen varios microorganismos y productos de ellos derivados con capacidad para inducir una activación policlonal (es decir, no específica de antígeno) de las células B. El mejor estudiado de estos productos es el lipopolisacárido bacteriano (endotoxina), capaz de inducir a los linfocitos del ratón para que fabriquen *in vitro* anticuerpos anti ADN, anti tímocito y anti eritrocito. Además, algunos otros productos bacterianos pueden unirse a las moléculas MHC de clase II existentes en las células presentadoras de antígenos y a las cadenas  $\beta$  del receptor de las células T (TCR), fuera del surco de unión al antígeno. Dado que estimulan a todas las células T a que expresen un determinado grupo o familia de TCR V  $\beta$ , reciben el nombre de *superantígenos*. Se ha propuesto que, en el conjunto de células T activadas por los superantígenos, algunas reaccionarían con autoantígenos, con lo que la activación de estas células podría dar lugar a un cuadro de autoinmunidad. Un mecanismo de este tipo podría contribuir a la patogenia de la diabetes tipo I, al menos en algunos casos<sup>33</sup>.

**Liberación de antígenos secuestrados.** Con independencia de cual sea el mecanismo exacto por el que se logra la autotolerancia (delección o anergia clonal), está claro que, para conseguirla, es necesaria la interacción entre el antígeno y el sistema inmunitario. Por tanto, cualquier autoantígeno que permanezca completamente secuestrado durante el desarrollo será considerado como extraño si se introduce en la circulación y, por tanto, dará lugar a una respuesta inmunitaria. Los antígenos de los espermatozoides y oculares pertenecen a esta categoría. La uveítis postraumática y la orquitis posvasectomía se deben, probablemente, a una respuesta inmunitaria frente a antígenos oculares y testiculares que normalmente permanecen secuestrados. La mera liberación de los antígenos no basta para provocar autoinmunidad; la inflamación asociada a la lesión del tejido es esencial para que se produzca una activación de las vías de coestimulación críticas para la inducción de una respuesta inmunitaria.

**Exposición de determinantes propios crípticos y propagación de epitopos.** En los últimos años se ha observado que el secuestro molecular de antígenos es mucho más frecuente que el anatómico<sup>34</sup>. Se cree que el número de determinantes antigénicos (epitopos) de cada proteína propia que son procesados eficazmente y presentados a las células T es escaso. Durante el desarrollo, la mayoría de las células T capaces de reaccionar ante estos epitopos dominantes se pierden en el timo o se convierten en anérgicas en la periferia. Por el contrario, el sistema inmunitario no reconoce realmente a un gran número de determinantes propios, de forma que las células T específicas de tales autoepitopos «crípticos» no son eliminadas. Así, estas células podrían causar enfermedades autoinmunitarias en el caso de que tales epitopos crípticos les fueran presentados de alguna forma inmunogénica. No se conoce la base molecular de la ocultación de los epitopos ni de su desen-

mascamiento<sup>35</sup>, aunque existen varios factores que podrían contribuir o ocultarlos, como son la cantidad disponible de determinante, su capacidad para ser procesados por las células presentadoras de antígenos y la disponibilidad de factores coestimuladores. Por tanto, se cree que *sea cual sea el desencadenante inicial de una respuesta autoinmunitaria* (p. ej., *infección por un microorganismo con reacción cruzada, liberación de un antígeno secuestrado, fracaso de las células T supresoras*), *la progresión y la cronicidad de la respuesta autoinmunitaria se mantienen mediante el reclutamiento de células T autorreactivas que reconocen a determinantes propios normalmente ocultos*. La inducción de estas células T autorreactivas se conoce a veces como *propagación del epitopo*, ya que la respuesta inmunitaria se «propaga» a determinantes inicialmente no reconocidos. Existen pruebas de que la propagación del epitopo es un factor importante en la patogenia de un modelo murino de esclerosis múltiple<sup>36</sup>, de la diabetes tipo I y del LES.

### Factores genéticos en la autoinmunidad

Existen pocas dudas de que los factores genéticos influyen decisivamente en la frecuencia y en la naturaleza de las enfermedades autoinmunitarias<sup>37</sup>, conclusión a la que es posible llegar desde varias vías distintas: 1) el agrupamiento familiar de diversas enfermedades autoinmunitarias humanas como el LES, la anemia hemolítica autoinmunitaria o la tiroiditis autoinmunitaria, 2) la relación entre varias enfermedades autoinmunitarias con el sistema HLA, sobre todo con los antígenos de clase II<sup>38</sup>, y 3) la inducción de enfermedades autoinmunitarias en las ratas transgénicas HLA-B27<sup>39</sup>. En el hombre existe una fuerte asociación entre esta molécula HLA y determinadas enfermedades autoinmunitarias, como la espondilitis anquilosante (Capítulo 28). Las ratas poseedoras del transgén HLA-B27 humano desarrollan espondilitis anquilosante y otras varias enfermedades autoinmunitarias, lo que constituye una prueba directa de la regulación de la autoinmunidad por un gen MHC humano.

No está claro cuál es el mecanismo por el que determinados genes predisponen a la autoinmunidad, pero se investigó la relación de ésta con las moléculas MHC de clase II y se observó que existen al menos dos mecanismos para explicar esta asociación:

- Las células colaboradoras CD4+ son activadas por antígenos peptídicos unidos a moléculas MHC de clase II. Un alelo de clase II unido a un autoantígeno determinado puede facilitar una respuesta autoinmunitaria. El análisis molecular de los antígenos de clase II aporta pruebas que respaldan esta hipótesis. La mayoría de los pacientes con artritis reumatoide (una enfermedad autoinmunitaria de las articulaciones; Capítulo 28) poseen el alelo HLA-DR4, el HLA-DR1 o ambos. Los dos alelos comparten un segmento de cuatro aminoácidos localizados en la hendidura de captación del antígeno de la molécula DR. Por tanto, la asociación entre la artritis reumatoide y determinadas moléculas DR puede explicarse por la capacidad de estas moléculas DR para unirse a antígenos artritogénicos y activar a las células T CD4+.
- Otra posibilidad se refiere al efecto que las moléculas MHC de clase II tienen en el repertorio de células T del individuo. Se ha propuesto que los antígenos MHC influyen

en la delección clonal de las células T potencialmente auto-reativas en el timo. Como la delección clonal en el timo depende de la elevada afinidad de unión entre los receptores de las células T y los autoantígenos presentados por las moléculas de clase II, se deduce que si un alelo MHC presenta mal un autoantígeno, el clon correspondiente de células T autorreactivas no será eliminado. Las personas que heredan moléculas de clase II de este tipo podrían correr mayor riesgo de desarrollar autoinmunidad.

A pesar de la asociación entre los genes MHC de clase II y diversas enfermedades autoinmunitarias, es necesario recordar que muchos pacientes con genes MHC relacionados con la susceptibilidad nunca llegan a desarrollar enfermedad alguna y que, por el contrario, personas sin los genes MHC pertinentes pueden desarrollar la enfermedad. Por tanto, la expresión de un gen MHC concreto es sólo uno de los factores que facilitan la inducción de autoinmunidad. Además, la exploración del genoma humano mediante microsatélites permite detectar varios *loci* no relacionados con MHC que confieren susceptibilidad a ciertas enfermedades autoinmunitarias, como la diabetes de tipo I o el LES. No se han identificado aún los genes de estos *loci*, pero en ellos podría haber genes reguladores de la apoptosis o codificadores de proteínas involucradas en la regulación de la inmunidad, como citocinas y sus receptores, y moléculas coestimuladoras.

### Agentes microbianos en la autoinmunidad

Son muchos los microorganismos, tanto bacterias como micoplasmas o virus, que, en uno u otro momento, han sido implicados como desencadenantes de la autoinmunidad. Los microorganismos pueden poner en marcha reacciones de autoinmunidad a través de varias vías, muchas de las cuales ya fueron mencionadas y que se resumen a continuación<sup>40</sup>:

- Los virus y otros microorganismos pueden tener epitopos capaces de establecer reacciones cruzadas con autoantígenos. Además de los ejemplos ya mencionados, merece la pena señalar las reacciones cruzadas entre determinados coxsackievirus y el antígeno ácido glutámico descarboxilasa de las células de los islotes.
- Las infecciones microbianas, con la consiguiente necrosis e inflamación del tejido, pueden activar las moléculas de coestimulación existentes en células presentadoras de antígenos en reposo, favoreciendo la pérdida de la anergia de las células T. Además, la respuesta inflamatoria puede facilitar la presentación de antígenos crípticos y, por tanto, la propagación de epitopos.
- Los superantígenos y otros productos microbianos (p. ej., lipopolisacáridasa) pueden activar a una gran cantidad de células T y B, algunas de las cuales pueden ser autorreactivas.

No hay carencia de mecanismos posibles y verosímiles por los que los agentes infecciosos pueden participar en la patogenia de la inmunidad. Sin embargo, por el momento, no existen pruebas que impliquen de manera inequívoca a algún microorganismo como causa de enfermedad autoinmunitaria humana.

Sobre estas bases, se puede pasar a exponer las consecuencias de la pérdida de la autotolerancia, es decir, las enfermedades autoinmunitarias. En el hombre, como ya se comentó, el espectro de estas enfermedades oscila entre aquéllas en las

que la diana es un solo tejido, como las anemias hemolíticas o la tiroiditis autoinmunitaria, y aquéllas en las que un grupo de autoantígenos despierta una constelación de reacciones frente a muchos órganos y sistemas. En este capítulo se tratarán principalmente las presuntas enfermedades autoinmunitarias de naturaleza fundamentalmente sistémica, dejando las que afectan a tejidos aislados para que sean estudiadas en los capítulos correspondientes de este libro. Sin embargo, y como referencia, en el Tabla 7-6 se recogen las enfermedades autoinmunitarias tanto sistémicas como específicas de cada órgano.

## LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

El lupus eritematoso sistémico (LES) es el prototipo clásico de enfermedad multisistémica de causa autoinmunitaria que se caracteriza por un desconcertante conjunto de autoanticuerpos, en especial anticuerpos antinucleares (ANA). *De comienzo agudo o insidioso, es una enfermedad crónica, con remisiones y reactivaciones, a menudo febril, que se caracteriza principalmente por lesiones de la piel, las articulaciones, el riñón y las membranas serosas.* Sin embargo, la afectación puede abarcar a la práctica totalidad de los órganos. La presentación clínica del LES es tan variable que la American Rheumatism Association desarrolló unos criterios para su diagnóstico (Tabla 7-7). Se trata de un cuadro bastante frecuente, con una prevalencia que puede llegar a ser de 1 por 2500 personas en determinadas poblaciones<sup>41</sup>. Al igual que la mayoría de las enfermedades autoinmunitarias, el LES afecta en mayor medida a la mujer, con una frecuencia de 1 por cada 700 mujeres en edad fértil y con una relación mujer:varón de 9:1. Como comparación, cuando la enfermedad se desarrolla durante la infancia o después de los 65 años, esta relación es sólo 2:1. En Estados Unidos, es más frecuente y grave en las mujeres de raza negra (1 de cada 245). Aunque suele aparecer en el tercer o cuarto decenios de la vida, puede manifestarse a cualquier edad, incluso en la primera infancia.

**Etiología y patogenia.** La causa del LES sigue siendo desconocida, pero la existencia de un número aparentemente ilimitado de anticuerpos dirigidos contra componentes propios indica que, *en el LES, el defecto fundamental es el fracaso de los mecanismos de regulación que mantienen la autotolerancia.* Se han identificado anticuerpos frente a distintos componentes nucleares y citoplasmáticos de la célula que no son específicos ni de órgano ni de especie. Además, un tercer grupo de anticuerpos va dirigido contra los antígenos existentes en la superficie de las células sanguíneas. Aparte de su valor para el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con LES, estos anticuerpos tienen una gran importancia patogénica en, por ejemplo, la glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos, tan típica de esta enfermedad<sup>42</sup>.

Los ANA están dirigidos contra varios antígenos nucleares y pueden agruparse en cuatro categorías<sup>43,44</sup>: 1) anticuerpos anti DNA, 2) anticuerpos anti histonas, 3) anticuerpos contra las proteínas no histonas unidas al RNA, y 4) anticuerpos contra los antígenos nucleolares. En la Tabla 7-8 se enumeran varios ANA y su asociación con el LES, así como con otras enfermedades autoinmunitarias que se estudiarán más adelante. Existen varias técnicas que permiten demostrar la presencia de ANA, de las que la más utilizada en la clínica es la inmunofluorescencia indirecta, que detecta varios tipos de antígenos nucleares, entre ellos el DNA, el RNA y las proteí-



Tabla 7-7. REVISIÓN DE 1997 DE LOS CRITERIOS PARA LA CLASIFICACIÓN DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO\*

Criterio	Definición
1. Erupción malar	Eritema fijo, plano o elevado, sobre las prominencias maxilares, que tiende a respetar los surcos nasolabiales
2. Erupción discoide	Pláncas eritematosas elevadas con descamación queratósica adherente y comedones; las lesiones más antiguas pueden mostrar cicatrización atrófica
3. Fotosensibilidad	Erupción cutánea secundaria a una reacción anormal a la luz solar, según la anamnesis o la observación del médico
4. Úlceras bucales	Úlceración oral o nasofaríngea, generalmente indolora, observada por un médico
5. Artritis	Artritis no erosiva que afecta a dos o más articulaciones periféricas, caracterizada por dolor con la palpación, tumefacción o derrame
6. Serositis	Pleuritis: historia convincente de dolor pleurítico o roce pleural auscultado por un médico o signos de derrame pleural, o Pericarditis: demostrada por electrocardiograma, roce pericárdico o signos de derrame pericárdico
7. Enfermedad renal	Proteinuria persistente > 0.5 g/dL o > 3+ si no se cuantifica, o Cilindros celulares: eritrocitarios, de hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos
8. Enfermedad neurológica	Convulsiones: en ausencia de agentes provocadores o trastorno metabólico conocido, p. ej., uremia, cetoacidosis o desequilibrio electrolítico, o Psicosis: en ausencia de agentes provocadores o trastorno metabólico conocido, p. ej., uremia, cetoacidosis o desequilibrio electrolítico
9. Enfermedad hematológica	Anemia hemolítica: con reticulocitosis, o Leucopenia: < $4.0 \times 10^9/L$ ( $4000/mm^3$ ) total en dos o más ocasiones, o Linfopenia: < $1.5 \times 10^9/L$ ( $1500/mm^3$ ) en dos o más ocasiones, o Trombocitopenia: < $100 \times 10^9/L$ ( $100 \times 10^3/mm^3$ ) en ausencia de agentes provocadores
10. Trastorno inmunitario	Anticuerpo anti DNA frente al DNA nativo con títulos anormales, o Anti-Sm: presencia de anticuerpo frente al antígeno nuclear Sm, o Hallazgo positivo de anticuerpos antifosfolípido, basado en: 1) nivel sérico anormal de anticuerpos IgG o IgM anticardiolipina, 2) análisis positivo para el anticoagulante lúpico, usando una prueba normalizada, o 3) prueba serológica positiva falsa para la sífilis con positividad conocida durante al menos 6 meses y confirmada con una prueba negativa de inmunovizualización de <i>Treponema</i> o un análisis de absorción de fluorescencia para <i>Treponema</i>
11. Anticuerpo antinuclear	Título anormal de anticuerpo antinuclear por inmunofluorescencia o análisis equivalente en cualquier momento y en ausencia de medicamentos con asociación conocida al síndrome de lupus inducido por fármacos

\* La clasificación propuesta se basa en 11 criterios. Para identificar a los pacientes en los estudios clínicos, se dice que la persona padece un lupus eritematoso sistémico cuando cumple 4 o más de los 11 criterios, sucesiva o simultáneamente, durante un intervalo de observación dado.

Tomado de Tan EM y cols.: The revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 25:1271, 1982; y Hochberg, MC: Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 40:1725, 1997.

nas (llamados en conjunto ANA genéricos). El patrón que adopta la fluorescencia nuclear indica el tipo de anticuerpo existente en el suero del paciente. Pueden reconocerse cuatro patrones básicos:

- **La tinción nuclear homogénea o difusa** refleja la presencia de anticuerpos frente a la cromatina, las histonas y, en ocasiones, el DNA bicatenario.
- **La tinción periférica o en anillo** indica generalmente la presencia de anticuerpos frente al DNA bicatenario.
- **El patrón moteado** corresponde a la presencia de manchas uniformes o de tamaños variables. Se halla entre los más frecuentes y, por tanto, es el menos específico. Refleja la presencia de anticuerpos frente a componentes nucleares distintos del DNA. Como ejemplos, pueden citarse el antígeno Sm, la ribonucleoproteína (RNP) y los antígenos reactivos SS-A y SS-B (Tabla 7-8).
- **El patrón nucleolar** se refiere a la presencia de algunas manchas discretas de fluorescencia en el interior del núcleo y corresponde a anticuerpos frente al RNA del nucléolo. Este patrón se observa con mayor frecuencia en los pacientes con esclerosis sistémica.

Los patrones de fluorescencia no son absolutamente específicos de cada tipo de anticuerpo y, como son muchos los que pueden estar presentes, es habitual encontrar combinaciones de

patrones. *La prueba de inmunofluorescencia para los ANA es positiva en la práctica totalidad de los pacientes con LES; por tanto, se trata de una prueba sensible pero no específica, ya que, a menudo, los resultados son también positivos en enfermos con otros cuadros autoinmunitarios (Tabla 7-8). Además, entre el 5 y el 15 % de las personas normales tienen títulos bajos de estos anticuerpos.* La incidencia aumenta con la edad.

La detección de anticuerpos frente a antígenos nucleares específicos ha de hacerse con técnicas especializadas. De los numerosos sistemas antígeno-anticuerpo nucleares<sup>44</sup>, los que tienen utilidad en la clínica se recogen en el Tabla 7-8. *Los anticuerpos frente al DNA bicatenario y frente al llamado antígeno Smith (Sm) son prácticamente diagnósticos de LES.*

Existe cierta correlación, aunque imperfecta, entre la presencia o ausencia de determinados ANA y las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Por ejemplo, la enfermedad renal activa suele asociarse a títulos elevados de anticuerpos frente al DNA bicatenario. Por el contrario, el riesgo de nefritis será bajo si existen anticuerpos anti SS-B<sup>45</sup>.

Además de los ANA, los pacientes con lupus tienen otros muchos autoanticuerpos. Algunos están dirigidos contra elementos de la sangre, como los eritrocitos, las plaquetas o los linfocitos; otros lo están contra proteínas que forman complejos con fosfolípidos. En los últimos años se prestó gran atención a los llamados anticuerpos antifosfolípido<sup>46</sup>, presentes en

**Tabla 7-8. ANTICUERPOS ANTINUCLEARES EN DIVERSAS ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS**

Naturaleza del antígeno	Sistema de anticuerpos	Enfermedad, % positividad					
		LES	LE inducido por fármacos	Esclerosis sistémica: difusa	Esclerodermia limitada: CREST	Síndrome de Sjögren	Miopatías inflamatorias
Muchos antígenos nucleares (DNA, RNA, proteínas)	ANA genéricos (IF indirecta)	> 95	> 95	70-90	70-90	50-80	40-60
DNA nativo	Anti-DNA bicatenario	40-60	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
Histonas	Antihistona	50-70	> 95	< 5	< 5	< 5	< 5
Proteínas centrales en las pequeñas partículas de ribonucleoproteínas nucleares (antígeno Smith)	Anti-Sm	20-30	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
Ribonucleoproteína (U1RNP)	RNP nuclear	30-40	< 5	15	10	< 5	< 5
RNP	SS-A(Ro)	30-50	< 5	< 5	< 5	70-95	10
RNP	SS-B(La)	10-15	< 5	< 5	< 5	60-90	< 5
DNA topoisomerasa I	Scl-70	< 5	< 5	28-70	10-18	< 5	< 5
Proteínas del centrómero	Anticentrómero	< 5	< 5	22-36	90	< 5	< 5
Histidil-I-RNA-sintetasa	Jo-1	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	25

Los recuadros indican una correlación elevada.

LES, lupus eritematoso sistémico; LE, lupus eritematoso; ANA, anticuerpos antinucleares; RNP, ribonucleoproteína.

el 40-50 % de los pacientes con lupus. Aunque inicialmente se creía que estaban dirigidos contra los fosfolípidos aniónicos, en realidad lo están contra proteínas plasmáticas que forman combinaciones con fosfolípidos, habiéndose implicado diversos substratos proteicos, como protrombina, anexina V,  $\beta_2$ -glucoproteína I, proteína S y proteína C. *Los anticuerpos contra el complejo fosfolípido- $\beta_2$ -glucoproteína se unen también al antígeno cardiolipina que se utiliza en el estudio serológico de la sífilis, por lo que los pacientes con lupus pueden dar resultados positivos para sífilis.* Algunos de estos anticuerpos interfieren en las pruebas de coagulación *in vitro*, por ejemplo, con el tiempo de tromboplastina parcial, por lo que a veces se les llama *anticoagulante lúpico*. Aunque poseen un anticoagulante circulante que retrasa la coagulación *in vitro*, estos pacientes sufren complicaciones propias de un estado de *procoagulación*<sup>47</sup>. Presentan trombosis arteriales y venosas, que pueden asociarse a abortos espontáneos de repetición e isquemia focal cerebral u ocular. Esta constelación de manifestaciones clínicas asociadas al anticoagulante lúpico recibe el nombre de *síndrome del anticuerpo antifosfolípido*. Se desconoce cuál es la patogenia de la trombosis en estos casos, aunque se han propuesto algunos mecanismos, como la lesión directa de las células endoteliales, la activación plaquetaria mediada por los anticuerpos y la inhibición de los anticoagulantes endógenos como la proteína C. Algunos pacientes desarrollan estos autoanticuerpos y el síndrome clínico correspondiente sin

LES asociado, por lo que se dice que padecen un síndrome antifosfolípido primario (Capítulo 5).

Pese a la existencia de todos estos autoanticuerpos, se sigue sabiendo muy poco sobre el mecanismo por el que se producen, y actualmente existen tres líneas convergentes al frente de la investigación: predisposición genética, algunos factores no genéticos (ambientales) y una alteración fundamental del sistema inmunitario.

**Factores genéticos.** El LES es un rasgo genético complejo al que contribuyen el MHC y múltiples genes no pertenecientes a él. Las pruebas que apoyan la predisposición genética son de diversos tipos<sup>48</sup>.

- El riesgo de desarrollar LES es mayor en los miembros de una misma familia.
- Hasta el 20 % de los parientes de primer grado sin afectación clínica tienen autoanticuerpos u otras alteraciones de la inmunorregulación.
- El grado de concordancia es mayor (24 %) entre los gemelos homocigóticos que entre los dicigóticos (1-3 %)<sup>49</sup>. Los gemelos homocigóticos discordantes con respecto al LES tienen patrones y títulos de anticuerpos semejantes. Estos datos indican que, aunque la estructura genética regula la formación de autoanticuerpos, la expresión de la enfermedad (es decir, la lesión histica) depende de factores no genéticos (posiblemente ambientales).

- Los estudios de las asociaciones con el HLA también apoyan la idea de que los genes MHC, más que conferir una predisposición de tipo general a desarrollar el LES, lo que hacen es regular la producción de autoanticuerpos específicos. Se han relacionado polimorfismos específicos del *locus* HLA-DQ con la producción de anticuerpos anti DNA bicatenario anti SM y antifosfolípidos<sup>50</sup>. Además, existen datos abundantes según los cuales en la patogenia del LES intervienen múltiples genes no pertenecientes al MHC. Los estudios de relación efectuados a lo largo del genoma utilizando marcadores microsatélite demuestran relaciones con no menos de 12 *loci* no pertenecientes al MHC en los modelos de lupus murino. Actualmente se está procediendo a la identificación de los genes de estos *loci* y de sus contrapartidas humanas<sup>48</sup>.
- Algunos pacientes con lupus (alrededor del 6%) tienen déficit hereditarios de los primeros componentes del complemento, por ejemplo C2 o C4. Es probable que la carencia de complemento dificulte la eliminación de los complejos inmunitarios circulantes por el sistema mononuclear fagocitario y, por tanto, favorezca su depósito en los tejidos.

**Factores no genéticos.** Existen muchos indicios de que en la patogenia del LES, además de los factores genéticos, deben intervenir varios factores no genéticos o *ambientales*. El ejemplo más claro procede de la observación de que *fármacos* como la hidralazina, la procainamida y la D-penicilamina pueden inducir una respuesta similar al LES en el hombre<sup>43</sup>. La exposición a la *luz ultravioleta* es otro factor ambiental que exacerba la enfermedad en muchos individuos. No se conoce con exactitud cómo actúa la luz ultravioleta, pero existe la fuerte sospecha de que lo hace a través de la modulación de la respuesta inmunitaria. Por ejemplo, induce a los queratinocitos a producir IL-1, factor de conocida influencia en la respuesta inmunitaria. Las *hormonas sexuales* parecen ejercer una influencia importante en la aparición y las manifestaciones del LES. Durante los años fértiles, la frecuencia de la enfermedad es 10 veces mayor en las mujeres que en los varones, y se describen exacerbaciones durante la menstruación normal y la gestación.

**Factores inmunológicos.** Teniendo en cuenta todos los hallazgos inmunológicos observados en los pacientes con LES, caben pocas dudas de que en su patogenia interviene alguna alteración fundamental del sistema inmunitario. Aunque en los pacientes con LES se detectan diversas anomalías inmunológicas que afectan tanto a las células T como a las B<sup>51</sup>, resulta difícil relacionar cualquiera de ellas con la causa de la enfermedad. Durante años se pensó que en la patogenia del LES era fundamental una hiperactividad intrínseca de las células B; es fácil demostrar una activación policlonal de dichas células tanto en los pacientes como en los modelos murinos de la enfermedad. Sin embargo, los análisis moleculares de los anticuerpos anti DNA bicatenario indican que los autoanticuerpos patógenos no proceden de las células B policlonales activadas. Por el contrario, parece que la producción de anticuerpos lesivos para los tejidos responde a la presencia de autoantígenos y es el resultado de una respuesta oligoclonal de las células B similar a la que se produce frente a los antígenos exógenos. Los anticuerpos patógenos anti DNA aislados en los pacientes son caliónicos, una característica que se asocia a su depósito en

los glomérulos renales, mientras que los anticuerpos anti DNA producidos por las células B policlonales activadas son aniónicos y no patógenos. Estas observaciones desvían rotundamente la responsabilidad de la dirección de la respuesta autoinmunitaria hacia las células T colaboradoras. Teniendo en cuenta estos hallazgos, se ha propuesto un modelo de la patogenia del LES (Fig. 7-23). Sin embargo, el LES es una enfermedad heterogénea y, como ya se señaló, la producción de los disíntos autoanticuerpos está regulada por diferentes factores genéticos. Por tanto, es muy posible que en los pacientes con diversos antecedentes genéticos y perfiles de autoanticuerpos diferentes los trastornos de la inmunorregulación sean distintos<sup>42</sup>.

Sea cual sea la secuencia exacta de formación de los autoanticuerpos, éstos, cuando aparecen, se convierten en los mediadores indudables de la lesión de los tejidos. *La mayor parte de las lesiones viscerales se deben a inmunocomplejos (hipersensibilidad de tipo III)*. En los glomérulos y vasos sanguíneos pequeños pueden detectarse complejos DNA-anti-DNA. Los bajos niveles de complemento sérico y los depósitos granulares de complemento e inmunoglobulinas observados en los glomérulos respaldan asimismo la participación de los inmunocomplejos en la enfermedad. *Los autoanticuerpos anti eritrocitos, leucocitos y plaquetas ejercen sus efectos a través de un mecanismo de hipersensibilidad de tipo II*. No existen pruebas de que los ANA, que intervienen en la formación de los inmunocomplejos, puedan penetrar en las células intactas, pero cuando los núcleos quedan expuestos, los ANA sí pueden unirse a ellos. En los tejidos, los núcleos de las células lesionadas reaccionan con los ANA, pierden su patrón cromático y se hacen homogéneos, dando lugar a los llamados

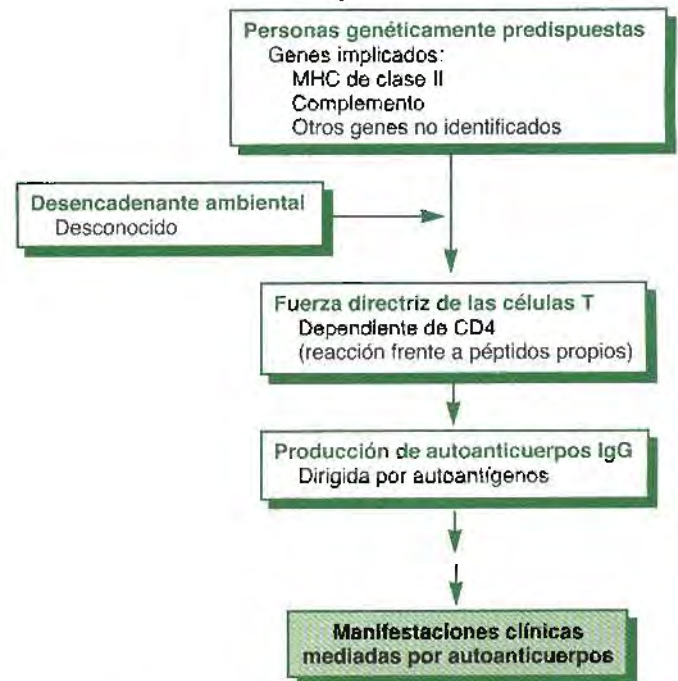


Figura 7-23

Modelo de la patogenia del lupus eritematoso sistémico. (Modificado de Kazin BL: Systemic lupus erythematosus. Cell 65:303, 1996. Copyright 1996, Cell Press.)

cuerpos del lupus eritematoso (cuerpos LE) o cuerpos de hematoxilina. La célula LE, fácilmente visible *in vitro*, está relacionada con este fenómeno. Se trata de un leucocito (neutrófilo o macrófago) con capacidad para fagocitar que ha ingerido el núcleo desnaturalizado de una célula dañada. A veces se encuentran células LE en los derrames pleurales o pericárdicos.

La demostración de las células LE *in vitro* se efectúa estudiando microscópicamente los leucocitos. Si una muestra de sangre se agita, se dañará un número suficiente de leucocitos, cuyos núcleos quedarán expuestos a los ANA. La unión de éstos a los núcleos los desnaturaliza y la fijación posterior del complemento hace que los núcleos recubiertos de anticuerpos ejerzan un intenso quimiotactismo para las células fagocitarias. Sin embargo, las nuevas técnicas para la detección de los ANA hacen que este método sólo tenga ya un interés histórico.

*En resumen, el LES es una enfermedad compleja de origen multifactorial, que se produce como consecuencia de las interacciones entre factores genéticos, hormonales y ambientales que actúan de forma conjunta, provocando la activación de las células T colaboradoras y de las células B, con secreción de varios tipos de autoanticuerpos. En esta compleja red, cada factor puede ser necesario, pero no suficiente, para que la enfermedad se manifieste clínicamente; la importancia relativa de los diversos factores puede variar de unas personas a otras.*

**MORFOLOGÍA.** Las alteraciones morfológicas encontradas en el LES son extraordinariamente variables, como corresponde a la diversidad de las manifestaciones clínicas y de la evolución de la enfermedad en cada paciente. Para establecer el diagnóstico, es esencial tener en cuenta la constelación de alteraciones clínicas, serológicas y morfológicas (véase Tabla 7-7). En la Tabla 7-9, se muestra la frecuencia de la afectación de cada órgano. Las lesiones más características se deben al depósito de inmunocomplejos en los vasos sanguíneos, los riñones, el tejido conjuntivo y la piel.

En cualquier tejido puede producir una vasculitis necrotizante aguda que afecte a las arterias pequeñas y a las arteriolas<sup>52</sup>. La arteritis se caracteriza por depósitos fibrinoides en las paredes vasculares. En la fase crónica, los vasos muestran un engrosamiento fibroso con estrechamiento de su luz.

**Riñón.** Con el microscopio óptico, se comprueba que el riñón está afectado en el 60-70 % de los casos, pero con la suma de los estudios con inmunofluorescencia y microscopía electrónica, se observa que el tejido renal sufre algún tipo de alteración en casi todos los casos<sup>53</sup>. La clasificación morfológica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce cinco patrones de afectación en la nefritis lúpica: 1) normal con microscopía óptica, electrónica e inmunofluorescencia (clase I), muy rara; 2) glomerulonefritis lúpica mesangial (clase II); 3) glomerulonefritis proliferativa focal (clase III); 4) glomerulonefritis proliferativa difusa (clase IV), y 5) glomerulonefritis membranosa (clase V). Ninguno de estos patrones es específico del lupus.

**Tabla 7-9. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO**

Manifestaciones clínicas	Prevalencia en pacientes, %
Hematológicas	100
Artritis	90
Piel	85
Fiebre	83
Fatiga	81
Pérdida de peso	63
Renales	50
Sistema nervioso central	50
Pleuresía	46
Mialgias	33
Pericarditis	25
Gastrointestinales	21
Fenómeno de Raynaud	20
Oculares	15
Neuropatía periférica	14

La **glomerulonefritis lúpica mesangial** es la más leve de las lesiones y se observa en pacientes en los que las manifestaciones clínicas son mínimas, por ejemplo, ligera hematuria o proteinuria transitoria. Se encuentra en alrededor del 20 % de los afectados. Existe un aumento leve o moderado de la matriz mesangial intercapilar y del número de células mesangiales. A pesar de las escasas alteraciones histológicas, **siempre se encuentran depósitos granulares mesangiales de inmunoglobulinas y de complemento**. Es muy posible que esos depósitos correspondan a las alteraciones más precoces, ya que los inmunocomplejos filtrados se acumulan sobre todo en el mesangio. Las demás alteraciones que se describen a continuación suelen superponerse a los cambios mesangiales.

La **glomerulonefritis proliferativa focal** aparece en alrededor del 20 % de las primeras biopsias efectuadas en los pacientes con lupus. Como su nombre indica, se trata de una lesión focal, que suele afectar a menos del 50 % de los glomérulos y, en general, sólo a porciones de cada glomérulo. Lo típico es que uno o dos ovillos de un glomérulo, por lo demás normal, muestren tumefacción y proliferación de las células endoteliales y mesangiales, infiltración por neutrófilos y, a veces, depósitos fibrinoides y trombos intracapilares (Fig. 7-24). Las lesiones focales se asocian a hematuria y proteinuria. En algunos pacientes, la nefritis progresa hacia una enfermedad proliferativa difusa.

La **glomerulonefritis proliferativa difusa** es la más grave de las lesiones renales del LES y se encuentra en el 40 ó 50 % de los pacientes a los que se hace una biopsia. Las lesiones anatómicas aparecen dominadas por la proliferación de células endoteliales, mesangiales y, a veces, epiteliales (Fig. 7-25), que en ocasiones producen semilunas epiteliales situadas en el espacio de Bowman (Capítulo 21). La presencia de necrosis fibrinoide y de trombos hialinos indican que la enfermedad está en actividad. La afectación abarca a la mayoría o a todos los glomérulos de ambos riñones, y casi siempre a la totalidad de

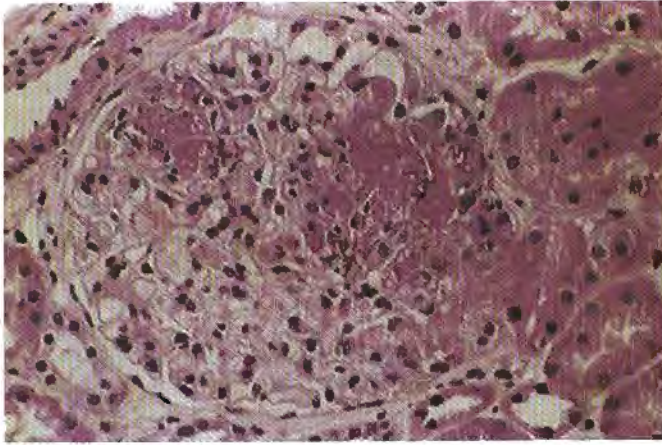


Figura 7-24

Nefritis lúpica. Existen dos lesiones necrotizantes focales a las 11 y a las 2. (Tinción con H-E.) (Cortesía del Dr. Helmut Rennke, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

cada uno de ellos. Los pacientes con lesiones difusas suelen estar claramente sintomáticos, con hematuria macro o microscópica y una proteinuria lo bastante intensa como para dar lugar a un síndrome nefrótico en más del 50 % de los casos. También son frecuentes la hipertensión y una insuficiencia renal que puede oscilar entre leve y grave.

La **glomerulonefritis membranosa** afecta al 15 % de los pacientes y consiste en una alteración cuya principal característica histológica consiste en un engrosamiento difuso de las paredes capilares. Las lesiones son similares a las de la glomerulonefritis membranosa idiopática, descrita con más detalle en el Capítulo 21. Los pacientes con estas alteraciones his-

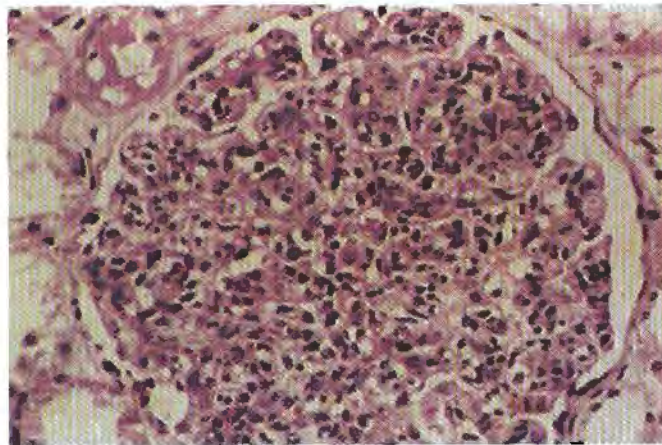


Figura 7-25

Nefritis lúpica de tipo proliferativo difuso. Obsérvese el notable aumento de la celularidad en todo el glomérulo. (Tinción con H-E.) (Cortesía del Dr. Helmut Rennke, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

tológicas tienen casi siempre una intensa proteinuria con síndrome nefrótico.

Se cree que los cuatro tipos obedecen al mismo mecanismo patogénico (es decir, el depósito de complejos DNA-anti-DNA en los glomérulos). Parece que estos complejos se forman *in situ*, de forma que primero se deposita el DNA sobre la membrana basal y después se une a él el anticuerpo anti-DNA. Siempre se encuentran depósitos granulares de inmunoglobulina y de complemento en el mesangio o a lo largo de toda la membrana basal; a veces, se identifican también de manera masiva en la totalidad del glomérulo (Fig. 7-26). No se conoce por completo la razón por la que este mismo mecanismo patogénico produce lesiones histológicas (y manifestaciones clínicas) tan distintas.

El microscopio electrónico muestra inmunocomplejos electrodenso que pueden ser mesangiales, intramembranosos, subepiteliales o subendoteliales: 1) en todos los tipos histológicos se observan grandes cantidades de depósitos en el mesangio; 2) en la glomerulonefritis membranosa (clase V), los depósitos aparecen sobre todo entre la membrana basal y la célula epitelial visceral (depósitos subepiteliales), una localización similar a la de los depósitos encontrados en otros tipos de nefropatía membranosa, y 3) los depósitos subendoteliales (entre el endotelio y la membrana basal) se observan sobre todo en la forma proliferativa difusa (Fig. 7-27). Cuando son extensos, los depósitos subendoteliales producen un engrosamiento peculiar de la pared capilar que puede observarse con el microscopio óptico como una lesión en **asa de alambre** (Fig. 7-28). Estas asas de alambre suelen encontrarse en la glomerulonefritis de tipo proliferativo difuso (clase IV), aunque también pueden aparecer en la focal (clase III) y en la membranosa (clase V). Suelen ser un reflejo de enfermedad activa y, en general, indican un mal pronóstico.

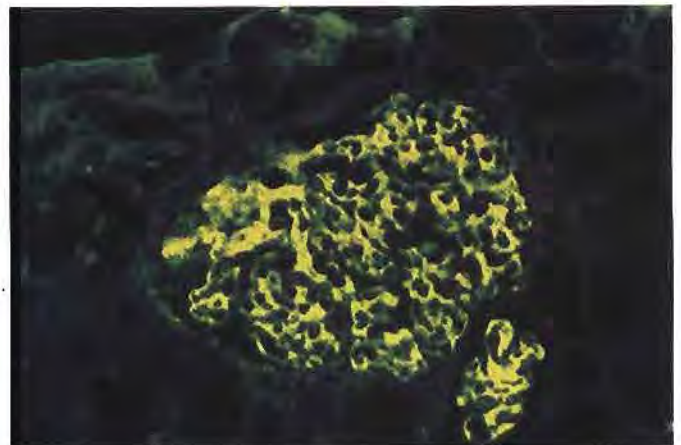


Figura 7-26

Microfotografía con inmunofluorescencia de una biopsia renal teñida con anti-IgG fluorescente, procedente de un paciente con nefritis lúpica de tipo proliferativo difuso. Se identifican un glomérulo completo y parte de otro. Obsérvese los depósitos de IgG mesangiales y en las paredes capilares. (Cortesía del Dr. Helmut Rennke, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

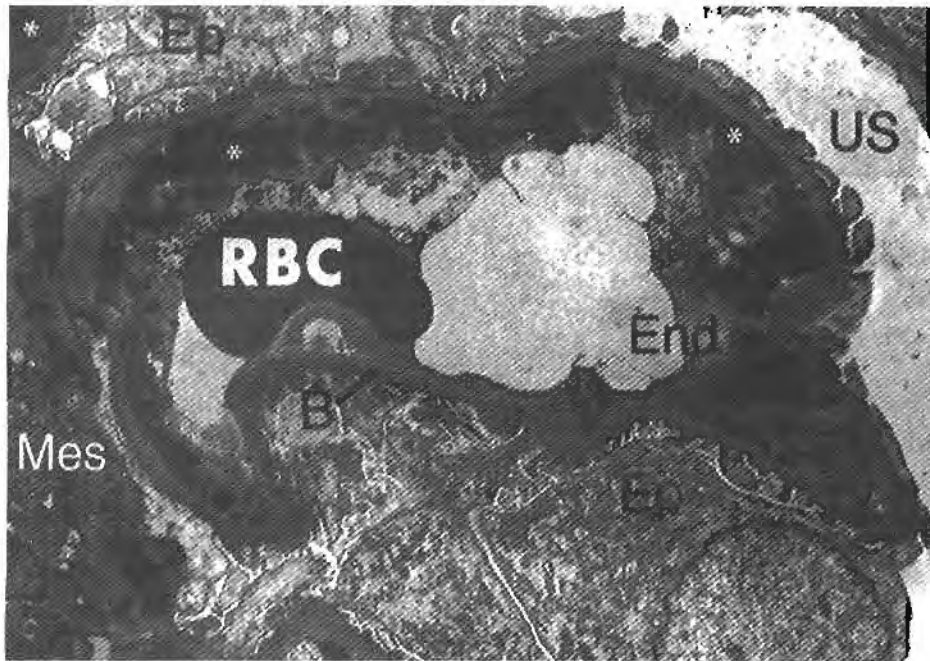


Figura 7-27

Micrografía electrónica de un asa capilar de un glomérulo renal de un paciente con nefritis lúpica. Los depósitos subendoteliales densos corresponden a las «casas de alambre» que se aprecian con la microscopía óptica. End, endotelio; Mes, mesangio; Ep, célula epitelial con podocitos; RBC, eritrocito en la luz capilar. B, membrana basal; US, espacio urinario; \*, depósitos electrodenso de localización subendotelial. (Cortesía del Dr. Edwin Eigenbrodt, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

En los pacientes con LES son también frecuentes las lesiones del intersticio y de los túbulos, sobre todo asociadas a la glomerulonefritis proliferativa difusa. En algunos casos, las lesiones tubulointersticiales dominan el cuadro. Como se verá en el Capítulo 21, en aproximadamente el 50 % de los pacientes con LES se observan depósitos granulares, formados por inmunoglobulinas y complemento, similares a los observados en los glomérulos en las membranas basales de los túbulos, un patrón indicativo de la llamada enfermedad tubular por inmunocomplejos.

**Piel.** La mayoría de los pacientes con lupus presentan afectación cutánea. En el 50 % de los casos existe un eritema característica que afecta a la cara en forma de **mariposa** (puente de la nariz y mejillas), pero también puede encontrarse una erupción similar en las extremidades y el tronco. Otras lesiones posibles son: urticaria, ampollas, lesiones maculopapulosas y ulceraciones. **La exposición a la luz solar desencadena o acentúa el eritema.** Histológicamente, las zonas afectadas muestran una degeneración licuefactiva de la capa basal de la epidermis y edema en la unión dérmica (Fig. 7-19). En la dermis se observa un edema variable con infiltrados mononucleares perivascular. La vasculitis con necrosis fibrinoide de los vasos puede ser importante. El estudio con inmunofluorescencia demuestra depósito de inmunoglobulinas y complemento a lo largo de la unión dermoepidérmica (Fig. 7-29). En la piel clínicamente intacta pueden encontrarse depósitos similares. La presencia de inmunoglobulinas y complemento en la unión dermoepidérmica no es diagnóstica de LES, ya que a veces se observan depósitos similares en la piel de los pacientes con esclerodermia o dermatomiositis.

**Articulaciones.** La afectación articular es frecuente, con una lesión típica de sinovitis no erosiva que pro-

duce escasa deformidad. Este último hecho distingue a este tipo de artritis de la que se encuentra en la artritis reumatoide. En la fase aguda de la artritis del LES existen exudados de neutrófilos y fibrina en la membrana sinovial, mientras que el tejido subsinovial muestra infiltración perivascular por células mononucleares.

**Sistema nervioso central.** No se conoce con exactitud la base anatómopatológica de los síntomas del sistema nervioso central, aunque a menudo se ha achacado a una vasculitis aguda que produciría sín-

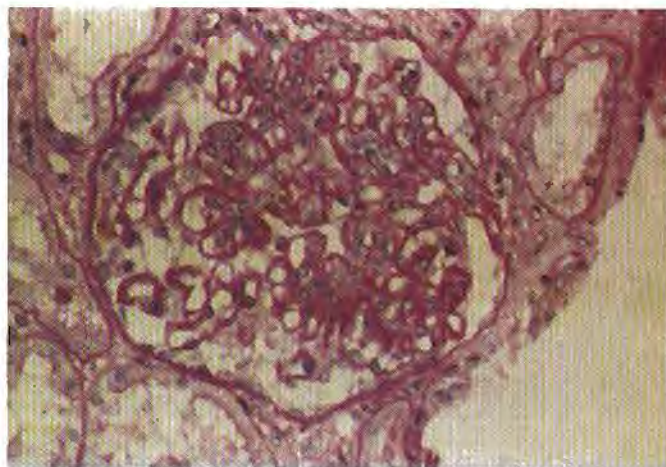


Figura 7-28

Glomérulo de una nefritis lúpica con varias lesiones en «asa de alambre» que corresponden a grandes depósitos subendoteliales de inmunocomplejos. (Tinción con ácido peryódico–Shiff [PAS]). (Cortesía del Dr. Helmut Renke, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

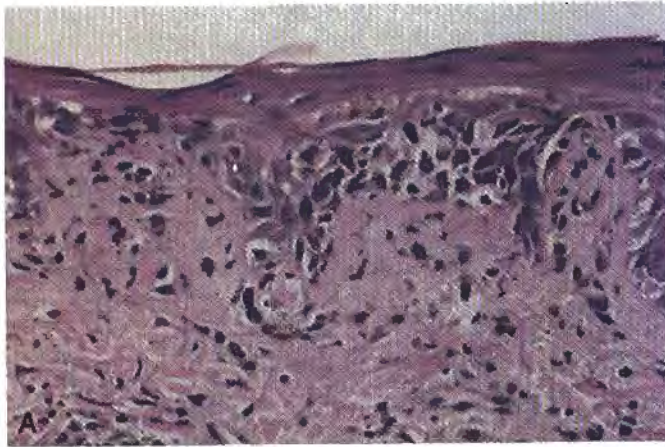


Figura 7-29

Afectación cutánea en el lupus eritematoso sistémico. A, Corte teñido con H-E que muestra degeneración licuefactiva de la capa basal de la epidermis y edema de la unión dermoepidérmica. (Cortesía del Dr. Jag Bhawan, Boston University School of Medicine, Boston, MA.) B, Microfotografía de inmunofluorescencia teñida para demostrar IgG que revela depósitos de inmunoglobulina a lo largo de la unión dermoepidérmica. (Cortesía del Dr. Richard Sontheimer, Department of Dermatology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

tomas neurológicas focales. Sin embargo, los estudios histológicos del sistema nervioso central de los pacientes con manifestaciones neuropsiquiátricas de LES no permiten demostrar una vasculitis significativa. En su lugar, lo descrito a veces es una oclusión no inflamatoria de los vasos pequeños debida a proliferación de la íntima. Se cree que estas alteraciones se deben a la lesión del endotelio provocada por los anticuerpos anti fosfolípidos. Además, parece que los anticuerpos dirigidos contra una proteína de la membrana sináptica desempeñan cierto papel en la patogenia de los síntomas del sistema nervioso central.<sup>54</sup>

#### Pericarditis y afectación de otras cavidades serosas.

La inflamación de las membranas serosas puede ser aguda, subaguda o crónica. En las fases agudas, las superficies mesoteliales aparecen a veces cubiertas de exudado fibrinoso. Más tarde, aumentan de grosor y se vuelven opacas, revestidas por un tejido fi-

broso irregular que puede conducir a la obliteración parcial o total de la cavidad.

La afectación del **aparato cardiovascular** se manifiesta fundamentalmente en forma de pericarditis. La inmensa mayoría de los pacientes sufren una afectación pericárdica sintomática o asintomática. También puede producirse una miocarditis con infiltración inespecífica por células mononucleares, aunque es menos frecuente que la pericarditis. Puede dar lugar a taquicardia o a alteraciones electrocardiográficas. Las alteraciones valvulares, sutiles o francas, fácilmente detectables mediante ecocardiografía, son bastante frecuentes en el LES. Afectan con mayor frecuencia a las válvulas mitral y aórtica, y se manifiestan por un engrosamiento valvular difuso que puede asociarse a alteraciones funcionales (estenosis o regurgitación)<sup>55</sup>. Puede encontrarse asimismo una endocarditis valvular, pero su repercusión clínica es mínima. En la era preesteroidal, la llamada endocarditis de Libman-Sacks era más frecuente; se trata de una **endocarditis verrucosa no bacteriana**, que adopta la forma de lesiones verrucosas únicas o múltiples e irregulares, de 1 a 3 mm de diámetro, depositadas sobre cualquier válvula cardíaca, siendo típico que lo hagan **en cualquier superficie de las valvas** (es decir, sobre la superficie expuesta al flujo anterógrado de la sangre o sobre el lado opuesto de la valva) (Fig. 7-30). Por el contrario, las vegetaciones de la endocarditis infecciosa son considerablemente mayores, y las de la cardiopatía reu-



Figura 7-30

Endocarditis de Libman-Sacks de la válvula mitral en el lupus eritematoso. Las vegetaciones, fácilmente visibles, están adheridas al margen de la valva engrosada. (Cortesía del Dr. Fred Schoen, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

mática, menores (Capítulo 13) y limitadas a las líneas de cierre de las valvas.

La incidencia de signos clínicos de cardiopatía isquémica (angina, infarto de miocardio) debida a aterosclerosis coronaria está en aumento. Esta complicación afecta especialmente a los pacientes jóvenes con enfermedad de larga evolución y, sobre todo, tratados con corticoides. No se conoce con claridad cuál es la patogenia de esta aterosclerosis coronaria acelerada, pero probablemente obedece a un mecanismo multifactorial. Los factores de riesgo tradicionales, como hipertensión, obesidad e hiperlipidemia, son más frecuentes en los pacientes con lupus que en la población general. El tratamiento con glucocorticoides induce dislipoproteinemia, y los inmunocomplejos lesionan el endotelio y facilitan el desarrollo de la aterosclerosis<sup>58</sup>.

**Bazo.** Puede encontrarse una moderada esplenomegalia, con frecuente engrosamiento capsular e hiperplasia folicular. Las células plasmáticas son numerosas en la pulpa blanca, y con microscopia de fluorescencia puede demostrarse que contienen inmunoglobulinas de tipos IgG e IgM. Las arteriolas peniciladas centrales muestran engrosamiento y fibrosis perivascular, con una imagen conocida como «capas de cebolla».

**Pulmones.** Las manifestaciones pulmonares más frecuentes son la pleuritis y el derrame pleural, y afectan a casi el 50 % de los pacientes. Menos frecuente es la lesión alveolar, que adopta la forma de edema y hemorragia. En algunos casos, se encuentra una fibrosis intersticial crónica. Ninguna de estas alteraciones es específica del LES.

**Otros órganos y tejidos.** En los espacios porta hepáticos puede observarse una vasculitis aguda acompañada por infiltrados linfocitarios, todo lo cual produce una inflamación portal (triaditis) inespecífica. La aparición de cuerpos LE, o hematoxinófilos, en la médula ósea es un claro indicio de LES. Los ganglios linfáticos pueden aumentar de tamaño y contener folículos hiperactivos y numerosas células plasmáticas. Cambios secundarios a la activación de las células B.

**Evolución clínica.** Como se desprende claramente de las Tablas 7-6 y 7-7, el LES es una enfermedad multisistémica y, como tal, enormemente variable en su presentación clínica<sup>59</sup>. El paciente típico es una mujer joven con erupción en mariposa sobre la cara, fiebre, dolor sin deformidad en una o varias articulaciones periféricas (pies, tobillos, rodillas, caderas, dedos, muñecas, codos, hombros), dolor torácico pleurítico y fotosensibilidad. Sin embargo, la presentación del LES es sutil y equívoca en muchos pacientes, adoptando la forma de una enfermedad febril de origen desconocido, alteraciones urinarias o enfermedad articular que simula una artritis reumatoide o una fiebre reumática. Se encuentran ANA en prácticamente todos los pacientes. Sin embargo, estos anticuerpos pueden aparecer también en pacientes con otras enfermedades autoinmunitarias (véase Tabla 7-8). *Como se mencionó ya, los anticuerpos anti DNA bicatenario y anti antígeno Sm son prácticamente diagnósticos de LES.* Varios signos clínicos, como la

hematuria, los cilindros hemáticos, la proteinuria y, en algunos casos, un síndrome nefrótico clásico, pueden indicar una alteración renal (Capítulo 21). En la práctica totalidad de los enfermos se encuentran alteraciones hematológicas, pero a veces el síntoma inicial y el problema clínico más importante son la anemia o la trombocitopenia. En otros casos, el cuadro clínico se halla dominado por las alteraciones mentales, como la psicosis o las convulsiones. Los pacientes con LES tienden a sufrir infecciones, probablemente a causa tanto de su alteración inmunitaria subyacente como del tratamiento con fármacos inmunosupresores<sup>58</sup>.

La evolución de la enfermedad es variable y casi siempre imprevisible. En raras ocasiones, el paciente fallece tras un intervalo de semanas o meses. Sin embargo, lo más frecuente es que, con el tratamiento adecuado, la enfermedad evolucione con brotes y remisiones a lo largo de un período de años o incluso decenios. Durante los brotes agudos, la mayor formación de inmunocomplejos y la activación subsiguiente del complemento suelen traducirse en hipocomplementemia. Las exacerbaciones de la enfermedad se tratan con corticosteroides u otros fármacos inmunosupresores. Algunos pacientes, incluso sin tratamiento, evolucionan de manera benigna con sólo manifestaciones cutáneas y una hematuria leve durante años. El pronóstico ha mejorado mucho y en la actualidad puede esperarse una supervivencia del 90 % a los 5 años y del 80 % a los 10 años. *Las causas más frecuentes de muerte son la insuficiencia renal y las infecciones intercurrentes, seguidas de la lesión difusa del sistema nervioso central.* También la cardiopatía isquémica se está convirtiendo en una causa importante de muerte. Los pacientes tratados con esteroides e inmunosupresores incurrir en los peligros habituales de este tipo de terapéutica.

Como se señaló anteriormente, junto a la enfermedad multisistémica, las lesiones cutáneas son bastante frecuentes en el LES. Además, se han descrito dos síndromes en los que la afectación de la piel es la característica más importante o incluso la única.

**Lupus eritematoso crónico discoide.** El lupus eritematoso crónico discoide es una enfermedad con manifestaciones cutáneas similares a las del LES, pero sin alteraciones sistémicas<sup>59</sup>. Se caracteriza por la presencia de placas cutáneas con distintos grados de edema, eritema, descamación, tapones foliculares y atrofia cutánea, rodeadas por un borde eritematoso elevado. La afectación predomina en la cara y el cuero cabelludo. La enfermedad suele limitarse a la piel, pero entre el 5 y el 10 % de los pacientes desarrollan manifestaciones multisistémicas tras muchos años de evolución. Por el contrario, algunos pacientes con LES pueden mostrar importantes lesiones discoides de la piel. El análisis de los ANA es positivo en alrededor del 35 % de los afectados, pero *rara vez existen anticuerpos anti DNA bicatenario.* Los estudios de inmunofluorescencia efectuados en las biopsias de piel revelan depósitos de inmunoglobulinas y C3 en la unión dermoepidérmica idénticos a los encontrados en el LES.

**Lupus eritematoso cutáneo subagudo.** Este cuadro se manifiesta también por una afectación predominantemente cutánea, pero puede distinguirse del lupus eritematoso crónico discoide gracias a varios criterios. Se caracteriza por lesiones amplias, pero superficiales y no cicatriciales, y por manifestaciones sistémicas leves. Además, existe una fuerte asociación con anticuerpos frente al antígeno SS-A y con el genotipo HLA-DR3. Por tanto, parece que el término *lupus eritematoso*



*cutáneo subagudo* define a un grupo intermedio entre el LES y el lupus eritematoso localizado sólo en la piel<sup>60</sup>.

**Lupus eritematoso provocado por fármacos.** Algunos pacientes tratados con diversos fármacos, como hidralazina (administrada para combatir la hipertensión), procainamida, isoniazida y D-penicilamina (por citar sólo algunos de los muchos agentes terapéuticos implicados), desarrollan un síndrome de tipo lupus eritematoso<sup>61</sup>. Muchos de estos fármacos se asocian al desarrollo de ANA, pero en la mayoría de los casos no aparecen síntomas de lupus eritematoso. Por ejemplo, el 80 % de los enfermos tratados con procainamida tienen ANA, pero sólo la tercera parte presentan signos clínicos, como artralgias, fiebre y serositis. *Aunque la afectación es multiorgánica, la participación del sistema nervioso central y del riñón es claramente poco frecuente.* También existen diferencias serológicas y genéticas con el LES idiopático. Los anticuerpos anti-DNA bicatenario son raros, pero la frecuencia de los anticuerpos anti-histonas es extraordinariamente elevada. Las personas portadoras del antígeno HLA-DR4 son las que corren mayores riesgos de desarrollar lupus eritematoso tras la administración de hidralazina. La enfermedad remite al interrumpir el tratamiento con el fármaco causal.

## SÍNDROME DE SJÖGREN

*El síndrome de Sjögren es un cuadro clinicopatológico caracterizado por sequedad ocular (queratoconjuntivitis seca) y bucal (xerostomía), provocado por una destrucción de las glándulas salivales y lagrimales de mecanismo inmunitario.* Puede manifestarse como un trastorno aislado (forma primaria), también conocido como *síndrome seco*, o, lo que es más común, asociado a otras enfermedades autoinmunitarias (forma secundaria), de las que la más frecuente es la artritis reumatoide; no obstante, algunos pacientes afectados tienen LES, polimiositis, esclerodermia, vasculitis, enfermedad mixta del tejido conjuntivo o tiroiditis.

**Etiología y patogenia.** Como se explicará al describir la morfología, la disminución de las lágrimas y la saliva (síndrome seco) es el resultado de la *infiltración linfocitaria* y la fibrosis de las glándulas salivales y lagrimales. El infiltrado está formado fundamentalmente por células T colaboradoras CD4+ y algunas células B, entre ellas células plasmáticas que secretan localmente anticuerpos<sup>62</sup>. Alrededor del 75 % de los pacientes tienen factor reumatoide, exista o no una artritis reumatoide asociada. El 50-80 % de los enfermos tienen ANA y otros anticuerpos, tanto específicos como no específicos de órgano. De ellos, los más importantes son los dirigidos contra dos antígenos RNP, SS-A (Ro) y SS-B (La) (véase la Tabla 7-8), detectables hasta en el 90 % de los pacientes cuando se utilizan técnicas de alta sensibilidad. Se considera, pues, que estos anticuerpos son marcadores serológicos de la enfermedad. Los pacientes con títulos elevados de anticuerpos SS-A tienen mayores probabilidades de desarrollar manifestaciones extraglandulares del tipo de vasculitis cutánea y nefritis<sup>63</sup>. Estos autoanticuerpos se encuentran asimismo en un porcentaje menor de pacientes con LES, por lo que no son diagnósticos de síndrome de Sjögren.

Al igual que otras enfermedades autoinmunitarias, el síndrome de Sjögren se asocia a determinados alelos HLA. Los estudios realizados en poblaciones de raza blanca y negra indican que existe una relación entre la forma primaria y los *loci*

HLA-B8, HLA-DR3 y DRW52, así como HLA-DQA1 y HLA-DQB1; en los pacientes con anticuerpos anti-SS-A o anti-SS-B son frecuentes los alelos HLA-DQA1 y HLA-DQB1, lo que indica que, al igual que sucede en el LES, la presencia de determinadas moléculas de clase II predispone al desarrollo de estos dos autoanticuerpos.

A pesar de la gran cantidad de anticuerpos, no existen signos de que produzcan lesiones histicas primarias. Al igual que en el LES, lo más probable es que sean las células T CD4+ las que inicien el síndrome de Sjögren. El análisis molecular de los receptores de células T existentes en las células CD4+ que componen el infiltrado indica una expansión clonal de algunas células T, lo que sugiere una estimulación dirigida por antígenos<sup>63</sup>. La naturaleza del autoantígeno reconocido por estas células T sigue siendo un misterio, aunque algunos datos sugieren que uno de los candidatos podría ser una proteína del citoesqueleto denominada  $\alpha$ -fodrina<sup>64</sup>.

Tampoco se sabe cómo se ponen en marcha las reacciones autoinmunitarias. Se ha prestado mucha atención a los virus como posibles agentes etiológicos<sup>65</sup>, y existen algunas pruebas circunstanciales que relacionan el VEB, el culpable universal, con la causa del síndrome. Sin embargo, parece más convincente la asociación de dos retrovirus humanos, el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) y el virus linfotrópico de las células T humanas (HTLV-1). Una pequeña proporción de personas infectadas por el VIH-1 o por el HTLV-1 desarrollan un cuadro clínico y alteraciones anatómicas patológicas prácticamente idénticos a los encontrados en el síndrome de Sjögren. No se ha aclarado por completo si estos virus también intervienen en la patogenia del síndrome de Sjögren de los pacientes que no presentan otras manifestaciones de infección viral. En algunos, pero no en todos los casos de síndrome de Sjögren, se detectan las huellas moleculares del genoma del HTLV-1. Los mecanismos por los que los virus pueden inducir autoinmunidad, como son la similitud molecular y la propagación de epitopos, fueron ya expuestos.

**MORFOLOGÍA.** Como se señaló anteriormente, las dianas principales de la enfermedad son las glándulas salivales y lagrimales, si bien pueden afectarse otras glándulas exocrinas, como las que revisten los aparatos respiratorio y gastrointestinal y la vagina. El primer hallazgo histológico es la **infiltración linfocitaria periductal y perivascular** de las glándulas salivales tanto mayores como menores<sup>66</sup>. En último término, la infiltración linfocitaria se hace masiva (Fig. 7-31), y en las glándulas salivales de mayor tamaño pueden encontrarse folículos linfoides con centros germinales. Las células epiteliales de los conductos pueden mostrar hiperplasia y a veces llegan a obstruir las luces de los mismos. Más tarde se produce atrofia de los ácinos con fibrosis e hialinización y, en etapas aún más avanzadas, atrofia y sustitución del parénquima por tejido adiposo. En algunos casos, el infiltrado inflamatorio llega a ser tan extenso que adquiere el aspecto de un linfoma; sin embargo, al aspecto benigno de los linfocitos, la población heterogénea de las células y la conservación de la arquitectura lobulada de la glándula permiten diferenciar las lesiones del síndrome de las del linfoma.

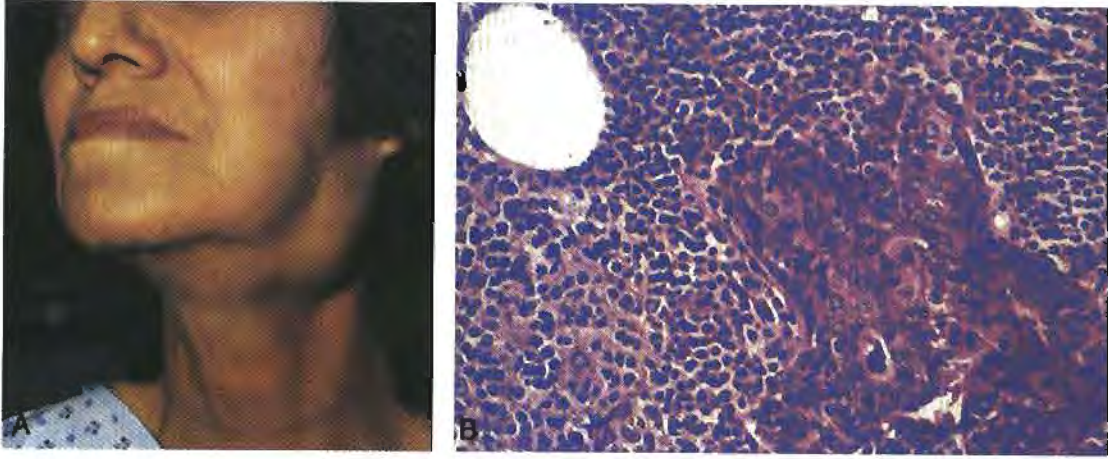


Figura 7-31

Síndrome de Sjögren. A. Aumento de tamaño de las glándulas salivales. (Cortesía del Dr. Richard Sontheimer, Departamento de Dermatología, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.) B. El estudio histológico muestra una intensa infiltración por linfocitos y células plasmáticas con hiperplasia del epitelio ductal. (Cortesía del Dr. Dennis Burns, Departamento de Anatomía Patológica, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

La ausencia de lágrimas hace que el epitelio corneal se seque, con las consiguientes inflamación, erosión y ulceración; la mucosa bucal puede atrofiarse, y aparecen fisuras y ulceraciones inflamatorias; la sequedad y formación de costras en la nariz pueden provocar ulceraciones e incluso perforación del tabique nasal. En alrededor del 25% de los casos, existe afectación de tejidos extraglandulares como el riñón, los pulmones, la piel, el sistema nervioso central y los músculos. Estas alteraciones son más frecuentes en los enfermos con títulos altos de anticuerpos anti SS-A. **Al contrario que en el LES, las lesiones glomerulares son extraordinariamente raras en el síndrome de Sjögren.** Sin embargo, las alteraciones de la función tubular, con acidosis tubular renal, uricosuria y fosfatúria, son frecuentes y se asocian a **nefritis tubulointersticial** (Capítulo 21).

**Manifestaciones clínicas.** Alrededor del 90% de los pacientes con síndrome de Sjögren son mujeres entre 35 y 45 años de edad<sup>66</sup>. Como cabría esperar, los síntomas se deben a la destrucción inflamatoria de las glándulas exocrinas. La queratoconjuntivitis produce visión borrosa, sensación de quemazón y prurito, y las secreciones densas se acumulan en el saco conjuntival. La xerostomía dificulta la deglución de los alimentos sólidos, reduce la capacidad para saborearlos, y favorece la aparición de fisuras y grietas en la boca y sequedad de la mucosa bucal. La glándula parótida aumenta de tamaño en la mitad de los pacientes; otros síntomas son sequedad de la mucosa nasal, epistaxis, bronquitis de repetición y neumonitis. Las manifestaciones extraglandulares consisten en sinusitis, fibrosis pulmonar difusa y neuropatía periférica. El 60% de los pacientes que presentan un trastorno autoinmunitario acompañante, por ejemplo una artritis reumatoide, desarrollan los síntomas y signos de dicho trastorno.

En el pasado, la combinación de inflamación de las glándulas lagrimales y salivales se denominaba *enfermedad de Mikulicz*; en la actualidad, este término ha sido sustituido por el de *síndrome de Mikulicz*, ampliado para abarcar todos los aumentos de tamaño de las glándulas salivales y lagrimales de cualquier causa, de forma que la sarcoidosis, la leucemia, el linfoma y otros tumores pueden dar lugar también a un síndrome de Mikulicz. *Para el diagnóstico del síndrome de Sjögren es esencial el estudio de una biopsia del labio (para examinar las glándulas salivales menores).*

Los ganglios linfáticos de los pacientes con síndrome de Sjögren no sólo están aumentados de tamaño, sino que muestran una infiltración por células pleomórficas con mitosis frecuentes. En los primeros estadios de la enfermedad, las células B, que responden presumiblemente a varios autoantígenos, son policlonales. Sin embargo, algunos pacientes con síndrome de Sjögren desarrollan linfomas no Hodgkinianos indudables en las glándulas salivales y en los ganglios linfáticos, y se cree que el riesgo de desarrollar una neoplasia linfocítica maligna es 40 veces mayor en estos enfermos que en la población general. Es probable que la activación policlonal de las células B en el interior de las glándulas y de los ganglios cree el marco idóneo para la aparición posterior de una población neoplásica de células B monoclonales. Estos tumores reciben el nombre de *linfomas de la zona marginal* (Capítulo 15).

## ESCLEROSIS SISTÉMICA (ESCLERODERMIA)

Aunque su uso habitual en la literatura consagra el término *esclerodermia*, es mejor designar a esta enfermedad como *esclerosis sistémica*, ya que se caracteriza por una amplia fibrosis que afecta a todo el organismo. El órgano afectado con mayor frecuencia es la piel, pero también es común la afectación del aparato gastrointestinal, los riñones, el corazón, los músculos y los pulmones. En algunos pacientes, la enfermedad parece quedar confinada a la piel durante muchos años, pero en la mayoría progresa hacia una afectación visceral, que acaba produciendo la muerte por insuficiencia renal, cardíaca o pulmonar, o por malabsorción intestinal. En los últimos años se reconoció la diversidad clínica de la enfermedad, que se

clasificó en dos grandes categorías<sup>67</sup>: 1) *esclerodermia difusa*, con extensa afectación inicial de la piel y una rápida progresión, con afectación visceral precoz, y 2) *esclerodermia localizada*, con una afectación cutánea relativamente limitada, a menudo presente sólo en los dedos de las manos, los antebrazos y la cara. La afectación visceral es más tardía y la evolución clínica es relativamente benigna. Debido a la incidencia algo más elevada de calcinosis, fenómeno de Raynaud, alteración de la motilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasias, a veces se dice que estos pacientes tienen un *síndrome CREST*. Algunas otras variantes y cuadros relacionados, como la fasciitis eosinófila, son mucho menos frecuente y no se describirán aquí.

**Etiología y patogenia.** La esclerosis sistémica es una enfermedad de causa desconocida. El depósito excesivo de colágeno, clave de la esclerosis sistémica, se debe a múltiples factores interrelacionados que terminan por dar lugar a la producción de distintos factores de crecimiento de los fibroblastos y a lesiones del endotelio vascular. En la fibrogénesis intervienen tanto alteraciones inmunitarias como vasculares<sup>68, 69</sup>.

Aunque la esclerosis sistémica se caracteriza por una extensa fibrosis, no existen datos que sugieran un defecto primario de los fibroblastos ni del colágeno. *Aparentemente, existe consenso entre los expertos y se acepta que la fibrosis es secundaria a la activación anormal del sistema inmunitario*<sup>70</sup>. Se cree que las células T CD4+, como respuesta a un antígeno aún no identificado, se acumulan en la piel y liberan citocinas que atraen a las células inflamatorias, entre ellas los mastocitos y los macrófagos. En la piel y en los demás tejidos afectados, las células T acumuladas y las demás células inflamatorias liberan distintos mediadores, como histamina, heparina, IL-1, IL-2, IL-4, TNF- $\alpha$ , PDGF y TGF- $\beta$ . Varios de estos mediadores, entre ellos TGF- $\beta$ , IL-4 y PDGF, podrían inducir la activación transcripcional de los genes que codifican el colágeno y otras proteínas de la matriz extracelular (p. ej., fibronectina) en los fibroblastos<sup>71</sup>. La presencia de células T CD4+ en la piel de muchos pacientes con esclerosis sistémica apoya esta hipótesis. Como se expuso ya al hablar del síndrome de Sjögren, el análisis molecular de los receptores de las células T indica que las células CD4+ acumuladas son oligoclonales y que su expansión depende de un antígeno. El hecho de que varias de las características de la esclerosis sistémica (entre ellas la esclerosis cutánea) puedan encontrarse en una EICH (enfermedad injerto contra huésped) crónica, trastorno resultante de la activación de las células T, es un dato adicional a favor de la posibilidad de la participación del sistema inmunitario en la patogenia de la esclerosis múltiple.

*En las primeras fases de la esclerosis sistémica existe siempre una alteración de la microvascularización.* En el 100 % de las arterias digitales de estos pacientes se encuentra una evidente fibrosis de la íntima, siendo asimismo frecuentes la dilatación y la destrucción de capilares. Las asas capilares de los pliegues ungueales sufren distorsión al principio de la enfermedad y terminan por desaparecer. Por tanto, existen pruebas morfológicas indudables de lesión microvascular. Asimismo, se observan signos evidentes de lesión endotelial (aumento de los niveles de factor de von Willebrand) e incremento de la activación plaquetaria (aumento del porcentaje de agregados plaquetarios circulantes). Se ha propuesto que los mediadores solubles liberados por las células inmunitarias-inflamatorias lesionan el endotelio microvascular. Algunos estudios indican que la granzima A,

una proteasa liberada por las células T CD8+ activadas, produce lesiones endoteliales. Los ciclos repetidos de lesión endotelial seguidos de agregación plaquetaria determinarían la liberación de factores plaquetarios (p. ej., PDGF, TGF- $\beta$ ), con la consiguiente fibrosis periadventicial. Por su parte, las células endoteliales activadas o dañadas pueden liberar también PDGF y factores quimiotácticos para los fibroblastos. Por último, el extenso estrechamiento de la microvascularización daría lugar a la lesión isquémica. Por el momento, no puede excluirse por completo que la lesión endotelial se deba también a los efectos tóxicos de desencadenantes ambientales.

Aunque se cree que la fibrogénesis y la lesión vascular mediadas por las células T son importantes en la patogenia de la esclerosis sistémica, existen abundantes signos de la presencia de una activación inadecuada de la inmunidad humoral. Prácticamente todos los pacientes tienen ANA que reaccionan con diversas dianas intranucleares<sup>72</sup>. Se han descrito dos ANA más o menos peculiares de la esclerosis sistémica. Uno de ellos, dirigido contra la *DNA topoisomerasa I* (anti Scl-70), es muy específico. Dependiendo de los grupos étnicos y del sistema de análisis utilizado, este anticuerpo se encuentra en el 28 a 70 % de los pacientes con esclerosis difusa. Los pacientes con este anticuerpo tienen mayores probabilidades de desarrollar fibrosis pulmonar y enfermedad vascular periférica. El otro, un *anticuerpo anticentrómero*, aparece en el 22-36 % de los pacientes<sup>73</sup>. La detección del anticuerpo anticentrómero es algo menos específica de esclerosis sistémica, ya que también se encuentra en el 9-30 % de los enfermos con cirrosis biliar primaria. Lo más importante es que el 96 % de los pacientes con anticuerpo anticentrómero (entre ellos los que padecen cirrosis biliar) desarrollan un síndrome CREST. Por tanto, este anticuerpo, al contrario de lo que sucede con el anti DNA topoisomerasa I, se halla restringido en gran medida a pacientes con esclerosis sistémica limitada. *Es raro detectar ambos anticuerpos en el mismo paciente.*

*En resumen, la esclerosis sistémica se caracteriza por fibrosis generalizada, lesión de la microvascularización y diversas alteraciones inmunitarias. Aunque no se han identificado los antígenos que desencadenan la respuesta (auto)inmunitaria, se ha propuesto que son los mecanismos inmunológicos que provocan la fibrosis a través de la elaboración de citocinas que activan a los fibroblastos, de la producción de lesiones en los pequeños vasos sanguíneos o por ambas vías (Fig. 7-32).*

**MORFOLOGÍA.** La esclerosis sistémica puede afectar a la práctica totalidad de los órganos<sup>74</sup>. Las alteraciones más importantes se producen en la piel, el aparato digestivo, el sistema musculoesquelético y el riñón, pero también son frecuentes en los vasos sanguíneos, el corazón, los pulmones y los nervios periféricos.

**Piel.** Casi todos los pacientes presentan una atrofia esclerosa difusa de la piel, que suele comenzar por los dedos de las manos y por las regiones distales de las extremidades superiores, para ir extendiéndose en sentido proximal hacia los brazos, los hombros, el cuello y la cara. En las primeras fases, las áreas afectadas aparecen algo edematosas y con una consistencia esponjosa. En el estudio histológico se en-

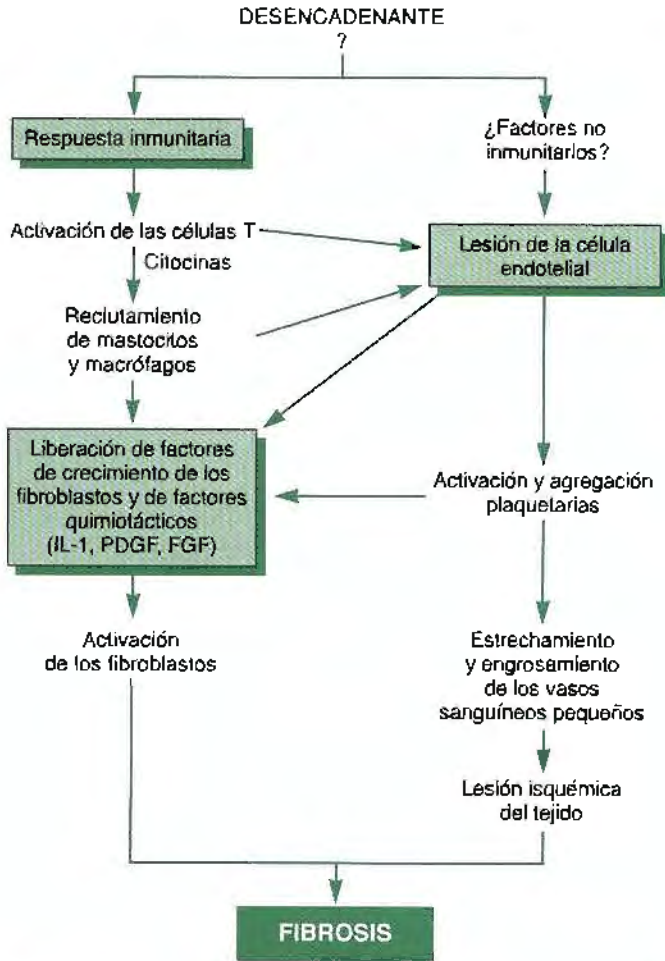


Figura 7-32

Ilustración esquemática de los posibles mecanismos que conducen a la esclerosis sistémica.

cuentran edema e infiltrados perivasculares con células T CD4+, junto con tumefacción y degeneración de las fibras de colágeno, que se hacen eosinófilas. Los capilares y las arteriolas (150 a 500  $\mu\text{m}$  de diámetro) pueden mostrar engrosamiento de la lámina basal y lesión de las células endoteliales, con oclusión parcial de la luz. Cuando la enfermedad avanza, la fase edematosa es sustituida por una fibrosis progresiva de la dermis, que se fija estrechamente a las estructuras subcutáneas. Existe un notable aumento del colágeno compacto de la dermis junto con adelgazamiento de la epidermis, pérdida de las crestas interpapilares, atrofia de los anejos dérmicos y engrosamiento hialino de las paredes de las arteriolas y capilares dérmicos (Fig. 7-33). Pueden desarrollarse calcificaciones subcutáneas focales y a veces difusas, sobre todo en los pacientes con síndrome CREST. En etapas avanzadas, los dedos adoptan un aspecto afilado, en forma de garra, con limitación de los movimientos articulares, y la cara se convierte en una máscara demacrada. La pérdida de la irrigación sanguínea puede provocar ulcera-



Figura 7-33

Esclerosis sistémica. Obsérvese el amplio depósito de colágeno denso en la dermis, con ausencia prácticamente total de anejos y adelgazamiento de la epidermis. (Cortesía del Dr. Trace Woneil, Departamento de Anatomía Patológica, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

ciones cutáneas y cambios atróficos de las falanges terminales (Fig. 7-34). A veces, las puntas de los dedos sufren autoamputaciones.

**Aparato digestivo.** En el 90% de los casos, la enfermedad afecta al aparato digestivo, con atrofia progresiva y sustitución de las capas musculares por tejido fibroso colágeno que, aunque puede afectar a cualquier nivel del tubo digestivo, es más intensa en el esófago. Es frecuente que los dos tercios inferiores de dicho órgano desarrollen una rigidez en manguera de regar que, junto a la disfunción asociada del esfínter, provoca reflujo gastroesofágico con sus correspondientes complicaciones, como metaplasia de Barrett (Capítulo 18) y estenosis. La mucosa está adelgazada y puede ulcerarse, observándose una



Figura 7-34

Esclerosis sistémica avanzada. La extensa fibrosis subcutánea ha inmovilizado los dedos, provocando una deformidad en flexión de tipo garra. La pérdida de la irrigación causa la aparición de ulceraciones cutáneas. (Cortesía del Dr. Richard Sontheimer, Departamento de Dermatología, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

cantidad excesiva de colágeno en la lámina propia y en la submucosa. La base anatómica de los síndromes de malabsorción que a veces presentan estos enfermos se encuentra en la pérdida de vellosidades y microvellosidades del intestino delgado.

**Sistema musculoesquelético.** En las primeras fases de la enfermedad, es frecuente la inflamación de las membranas sinoviales con hipertrofia e hiperplasia de sus tejidos blandos; más adelante, aparece la fibrosis. Es evidente que estas alteraciones son muy similares a las de la artritis reumatoide, pero en la esclerosis sistémica no es frecuente la destrucción articular. En un pequeño porcentaje de pacientes (alrededor del 10 %), puede encontrarse una miositis inflamatoria indistinguible de la de la polimiositis.

**Riñones.** Alrededor de dos terceras partes de los pacientes con esclerosis sistémica presentan lesiones renales, de las que las más importantes son las que afectan a las paredes vasculares. En las arterias interlobulares (150 a 500  $\mu\text{m}$  de diámetro), se observa engrosamiento de la íntima debido al depósito de material mucinoso o finamente colagenoso, que histoquímicamente toma las tinciones de las glucoproteínas y mucopolisacáridos ácidos. Además, existe una proliferación concéntrica de las células de la íntima. Estas alteraciones pueden ser similares a las de la hipertensión maligna, aunque se ha insistido en que en la esclerodermia las lesiones se limitan a los vasos de 150 a 500  $\mu\text{m}$  de diámetro y que no siempre se asocian a hipertensión. Sin embargo, esta última afecta al 30 % de los pacientes con esclerodermia y en el 20 % de ellos sigue una evolución ominosa (hipertensión maligna). En los enfermos hipertensos, las alteraciones vasculares son más intensas y a menudo se asocian a necrosis fibrinoide que, junto a trombosis e infartos, afectan a las arteriolas. Cuando esto sucede, resulta difícil diferenciar las lesiones de la esclerodermia de las que aparecen en los otros tipos de hipertensión maligna (Capítulo 21). Estos enfermos suelen fallecer por insuficiencia renal, causa de muerte en el 50 % de los pacientes con esclerosis sistémica. Los glomérulos no muestran lesiones específicas.

**Pulmones.** En más del 50 % de los pacientes con esclerodermia pueden encontrarse lesiones pulmonares, que se manifiestan como hipertensión pulmonar o como fibrosis intersticial. La hipertensión pulmonar, con sus correspondientes alteraciones vasculares, puede aparecer aislada o asociarse a la fibrosis pulmonar. El vasoespasmo pulmonar, secundario a la alteración funcional del endotelio de los vasos pulmonares, es un factor importante en su patogenia. La fibrosis, cuando existe, es indistinguible de la que aparece en la fibrosis pulmonar idiopática (Capítulo 16). Por tanto, en el diagnóstico diferencial de la enfermedad intersticial pulmonar difusa y en el de la hipertensión pulmonar ha de considerarse la esclerosis sistémica.

**Corazón.** La tercera parte de los pacientes desarrollan pericarditis con derrame y una fibrosis miocárdica, con engrosamiento de las arteriolas intramiocárdicas. Sin embargo, las manifestaciones clínicas de la lesión miocárdica son menos frecuentes.

**Evolución clínica.** La esclerosis sistémica es una enfermedad que afecta sobre todo a la mujer (relación mujer:varón, 3:1), con incidencia máxima en el sexto y séptimo decenios de la vida. De la descripción de sus alteraciones anatomopatológicas es fácil deducir que la esclerosis sistémica comparte muchas características con el LES, con la artritis reumatoide (descrita en el Capítulo 28) y con la polimiositis (véase más adelante en Miopatías inflamatorias). Sus características distintivas son las llamativas alteraciones cutáneas. El fenómeno de Raynaud, que se manifiesta por una vasoconstricción episódica de las arterias y arteriolas de las extremidades, es el síntoma inicial en el 70 % de los casos. La disfagia, atribuible a la fibrosis esofágica con la consiguiente pérdida de la motilidad, afecta a más del 50 % de los pacientes. Finalmente, la destrucción de la pared esofágica causa la atonía y dilatación del órgano, más intensas en su extremo inferior. El dolor abdominal, la obstrucción intestinal o el síndrome de malabsorción con pérdida de peso y anemia son consecuencia de la afectación del intestino delgado. La dificultad respiratoria secundaria a la fibrosis pulmonar puede dar lugar a una alteración del corazón derecho, mientras que la fibrosis miocárdica se manifiesta por arritmias o insuficiencia cardíaca. En el 70 % de los pacientes se encuentra una proteinuria ligera, que rara vez es lo suficientemente intensa como para provocar un síndrome nefrótico. La manifestación más peligrosa es la hipertensión maligna, que provoca una insuficiencia renal fatal; no obstante, si no se produce esta progresión, la enfermedad puede evolucionar lentamente. El cuadro tiende a ser más grave en la raza negra, sobre todo en la mujer.

Como ya se mencionó, algunos pacientes con esclerosis sistémica limitada presentan el llamado síndrome CREST, caracterizado por calcinosis, fenómeno de Raynaud, disfunción esofágica, esclerodactilia y relangiectasias, con presencia de anticuerpos anti centrómero. En estos pacientes, la afectación cutánea es relativamente limitada, y suele hallarse confinada a los dedos, los antebrazos y la cara, con calcificación de los tejidos subcutáneos. Las manifestaciones iniciales son la afectación cutánea y el fenómeno de Raynaud, y a menudo son las únicas durante varios años de evolución. La afectación visceral, con lesiones esofágicas, hipertensión pulmonar y cirrosis biliar, es tardía y, en general, la supervivencia de estos pacientes es mayor que la de los que sufren una esclerosis importante con afectación visceral difusa desde el comienzo.

## MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

Las miopatías inflamatorias abarcan un grupo de trastornos heterogéneos y poco frecuentes, que se caracterizan por lesiones e inflamación de mecanismo inmunitario que afectan fundamentalmente a los músculos esqueléticos. A esta categoría pertenecen tres entidades relativamente distintas: la *dermatomiositis*, la *polimiositis* y la *miositis con cuerpos de inclusión*<sup>75</sup>, que pueden aparecer solas o junto a otras enfermedades de tipo inmunitario, en especial la esclerosis sistémica. Para facilitar la exposición de la patogenia y de las alteraciones morfológicas, se comentarán primero las características clínicas distintivas de cada una de las entidades.

**Dermatomiositis.** Como su nombre indica, los pacientes con dermatomiositis presentan alteraciones cutáneas y de los músculos esqueléticos. Esta enfermedad puede afectar a niños o a adultos, y se caracteriza por una erupción cutánea peculiar

que puede ir acompañada o preceder al desarrollo de la enfermedad muscular. La *erupción clásica consiste en una coloración violácea o heliotropo de los párpados superiores con edema periorbitario* (Fig. 7-35A). A menudo va acompañada de una erupción eritematosa y descamativa o de manchas rojo oscuro sobre los nudillos, los codos y las rodillas (lesiones de Grotton). La *debilidad muscular*, de comienzo lento, es simétrica y bilateral, y típicamente afecta primero a los músculos proximales. Por tanto, tareas como levantarse de una silla y subir escaleras se hacen cada vez más difíciles. Los movimientos finos controlados por los músculos distales sólo se afectan en las fases avanzadas de la enfermedad. La tercera parte de los pacientes desarrollan disfagia, debida a la afectación de los músculos orofaríngeos y esofágicos. En algunos casos se asocian manifestaciones extramusculares, como enfermedad pulmonar intersticial, vasculitis y miocarditis. En comparación con la población normal, el riesgo de sufrir neoplasias malignas viscerales es mayor en los adultos con dermatomiositis, aunque la magnitud de este riesgo sigue siendo desconocida, ya que, según los distintos estudios, el porcentaje de pacientes con dermatomiositis que desarrollan cáncer oscila entre el 6 y el 45 %.

**Polimiositis.** Es una miopatía inflamatoria con un patrón de afectación muscular simétrico y proximal similar al de la dermatomiositis. *Difiere de ésta en la falta de afectación cutánea y en que afecta sobre todo a los adultos.* Los pacientes con polimiositis corren un riesgo ligeramente mayor, pero estadísticamente no significativo, de desarrollar cánceres viscerales. Al igual que en la dermatomiositis, puede producirse la afectación inflamatoria del corazón, los pulmones y los vasos sanguíneos.

**Miositis con cuerpos de inclusión.** Es la miopatía inflamatoria de identificación más reciente. A diferencia de las otras dos entidades, la miositis con cuerpos de inclusión comienza con una *afectación de los músculos distales*, sobre todo de los extensores de la rodilla (cuádriceps) y de los flexores de las muñecas y dedos. Además, la debilidad muscular puede ser *asimétrica*. Se trata de un cuadro insidioso que afecta sobre todo a personas mayores de 50 años.

**Etiología y patogenia.** La causa de las miopatías inflamatorias es desconocida, pero parece que la lesión del tejido se produce a través de mecanismos inmunitarios<sup>76</sup>. En la dermatomiositis, los capilares son las dianas principales, de manera que los anticuerpos y el complemento atacan a la microvascularización, provocando la formación de focos de necrosis isquémica de los miocitos. La presencia de complejos de ataque de membrana formados por C5b-9 en los pequeños vasos sanguíneos respalda esta hipótesis. El depósito precede a la inflamación y a la destrucción de las fibras musculares. En el interior del músculo se encuentran células B y T CD4+, pero en las áreas de lesión de las miofibrillas no se identifican células. Es probable que las células T CD4+ ejerzan una función colaboradora para la secreción de inmunoglobulinas por las células B. Por el contrario, parece que la polimiositis es una lesión de tipo celular, ya que en la proximidad de las fibras musculares dañadas se observan células T citotóxicas CD8+ y macrófagos y en el sarcolema de las fibras normales existe un aumento de la expresión de las moléculas HLA de clase I. La patogenia de la miositis por cuerpos de inclusión es menos clara. Al igual que sucede en la polimiositis, en el músculo existen células T citotóxicas CD8+ pero, al contrario que en las otras dos formas de miositis, el tratamiento con inmunosupresores no es eficaz.

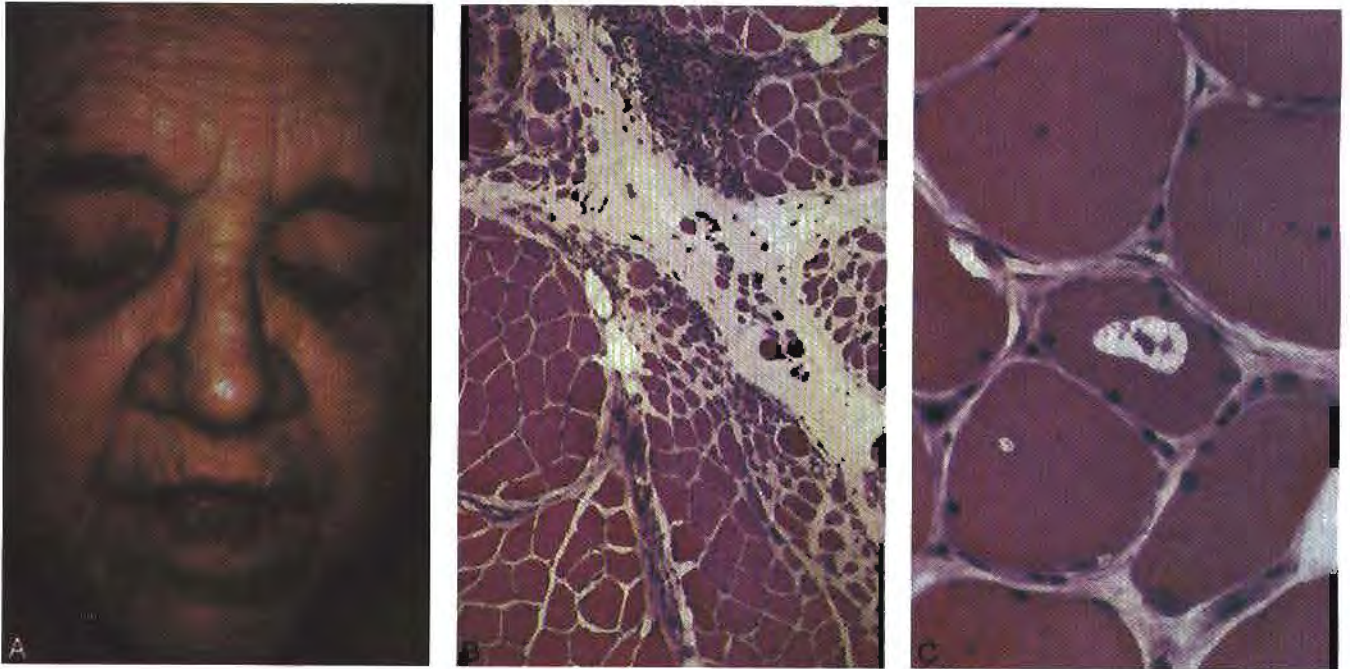


Figura 7-35

A, Dermatomiositis. Obsérvese la erupción en los párpados. B, Dermatomiositis. Aspecto histológico del músculo, con inflamación perifascicular y atrofia. C, Miositis por cuerpos de inclusión; se observa una vacuola en el interior de un miocito. (Cortesía del Dr. Dennis Burns, Departamento de Anatomía Patológica, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

En las miopatías inflamatorias, el cómo y el porqué se desarrollan células T y B autorreactivas son tan misteriosos como en cualquiera de las demás enfermedades presuntamente autoinmunitarias. Al igual que en ellas, en un porcentaje variable de enfermos, y con independencia de su categoría clínica, es posible detectar ANA (Tabla 7-8). Las especificidades de los autoanticuerpos son muy variables<sup>77</sup>, pero los dirigidos contra las tARN sintetasas parecen más o menos específicos de las miopatías inflamatorias. Uno de estos anticuerpos, llamado anti-Jo-1, se encuentra en el 15-25 % de los pacientes y, aunque su significado patogénico es desconocido, su presencia constituye un marcador de fibrosis pulmonar intersticial. Este anticuerpo puede encontrarse en la dermatomiositis y en la polimiositis.

**MORFOLOGÍA.** Las características histológicas de cada una de las formas de miositis son muy peculiares, por lo que se describirán por separado.

**Dermatomiositis.** Los infiltrados inflamatorios de la dermatomiositis predominan alrededor de los pequeños vasos sanguíneos y en el tejido conjuntivo perimisial. En la periferia de los fascículos se encuentran algunas capas de fibras atroficas. La atrofia perifascicular es suficiente para diagnosticar la enfermedad, incluso aunque la inflamación sea leve o hasta nula (Fig. 7-35B). Los análisis cuantitativos revelan una reducción espectacular de los capilares intramusculares, que parece ser consecuencia de la lesión del endotelio vascular y de la fibrosis. La atrofia perifascicular está relacionada con el estado de hipoperfusión de los fascículos musculares de esta región. Además, existen varias alteraciones inespecíficas indicativas de necrosis y regeneración de las fibras musculares.

**Polimiositis.** En este cuadro, causado por la lesión directa de las miofibrillas por las células T CD8+, las células inflamatorias se encuentran en el endomisio. Los linfocitos rodean e infiltran las fibras musculares sanas. Se observan fibras tanto necróticas como regenerativas, pero no hay signos de lesión vascular.

**Miopatía por cuerpos de inclusión.** En esta forma de miositis, el hallazgo diagnóstico es la presencia de vacuolas bien delimitadas (Fig. 7-35C) en el interior de los miocitos, que resaltan aún más debido a la existencia de gránulos basófilos en su periferia. Además, las fibras vacuoladas contienen también depósitos de amiloide que se tiñen de forma típica con el Rojo Congo (véase más adelante). Con el microscopio electrónico, se observan inclusiones filamentosas tubulares en el citoplasma y en el núcleo. El patrón del infiltrado inflamatorio es similar al de la polimiositis.

El diagnóstico de las miositis depende de los síntomas clínicos, la electromiografía, los niveles de enzimas musculares en el suero y la biopsia. En un paciente con debilidad muscular, el electromiograma permite distinguir entre una enfermedad muscular inflamatoria y las enfermedades de las neuronas o de los receptores. Como cabría esperar, la lesión muscular se asocia a elevación de los niveles séricos de creatina cinasa. Para el diagnóstico definitivo es necesaria la biopsia.

## ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONJUNTIVO

El término *enfermedad mixta del tejido conjuntivo* suele emplearse para aludir a un cuadro identificado clínicamente por la coexistencia de características indicativas de LES, polimiositis y esclerosis sistémica, y *serológicamente por títulos altos de anticuerpos frente a U1 RNP que contiene partículas RNP*<sup>78</sup>. Existen otros dos factores considerados importantes para la definición de la enfermedad mixta del tejido conjuntivo: la escasa afectación renal y la respuesta extraordinariamente buena a los corticosteroides; son dos características que pueden ser consideradas indicativas de un buen pronóstico a largo plazo.

Esta enfermedad puede manifestarse con artritis, tumefacción de las manos, fenómeno de Raynaud, alteración de la motilidad esofágica, miositis, leucopenia y anemia, fiebre, linfadenopatía e hipergammaglobulinemia. Todas estas manifestaciones apuntan hacia el LES, la polimiositis y la esclerosis sistémica. Debido a esta superposición, no se sabe si la enfermedad mixta del tejido conjuntivo constituye una enfermedad con carácter propio o es una mezcla heterogénea de subgrupos de LES, esclerosis sistémica y polimiositis<sup>79</sup>. La mayoría de los autores creen que este cuadro no es una entidad específica.

## POLIARTERITIS NUDOSA Y OTRAS VASCULITIS

La poliarteritis nudosa pertenece al grupo de enfermedades que se caracterizan por inflamación necrotizante de las paredes de los vasos, y en ella existen importantes datos que sugieren un mecanismo patogénico de tipo inmunológico. El término general *vasculitis necrotizantes no infecciosas* se usa para diferenciar estos cuadros de los producidos por infecciones directas de la pared de los vasos sanguíneos (como ocurre en la pared de un absceso) y sirve para subrayar que la alteración puede afectar a cualquier tipo de vaso: arterias, arteriolas, venas o capilares.

La vasculitis necrotizante no infecciosa puede encontrarse en muchos contextos clínicos. En el Capítulo 12, Enfermedades de los vasos sanguíneos, se presenta una clasificación y una descripción detallada de las vasculitis, en la que se discuten también los mecanismos inmunológicos.

## Síndromes de deficiencia inmunitaria

Los síndromes de deficiencia inmunitaria son experimentos de la naturaleza que nos permiten indagar en las complejidades del sistema inmunitario humano. En ningún otro apartado se demuestra con mayor claridad la importancia de cada uno de los componentes individuales de la función inmunitaria que cuando la deficiencia genéticamente determinada de uno de dichos componentes da lugar a un trastorno concreto. Muchos de los conceptos más importantes de la inmunología derivaron o fueron confirmados gracias al estudio de los ejemplos clínicos de inmunodeficiencias específicas.

Las inmunodeficiencias pueden dividirse en primarias, casi siempre determinadas genéticamente, y secundarias, o producidas por complicaciones de infecciones, malnutrición, envejecimiento o efectos secundarios de la inmunosupresión, la radiación o la quimioterapia antineoplásica, o por otras enfermedades autoinmunitarias. Se expondrán aquí

brevemente algunas de las inmunodeficiencias primarias más importantes, para después describir de forma más detallada el SIDA, el ejemplo más devastador de inmunodeficiencia secundaria.

### INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

La mayor parte de las inmunodeficiencias primarias son de tipo genético y afectan a un aspecto específico de la inmunidad (celular o humoral) o a mecanismos de defensa inespecíficos mediados por proteínas del complemento o por células como los fagocitos o las células NK. Los defectos de la inmunidad específica se clasifican habitualmente según el componente más afectado (es decir, células B o T); sin embargo, a la

vista de las importantes interacciones entre los linfocitos B y T, estas distinciones no son claras (Fig. 7-36). En concreto, los defectos de las células T se asocian casi siempre a defectos de la síntesis de los anticuerpos, por lo que los déficit aislados de células T suelen ser indistinguibles de los déficit combinados de células T y B. Aunque en principio se consideraban muy raros, algunas de sus formas, como el déficit de IgA, son frecuentes, y en conjunto representan un problema de salud pública, sobre todo en los niños. Casi todas las inmunodeficiencias primarias se manifiestan a edades muy tempranas, entre los 6 meses y los 2 años, descubriéndose a causa de la propensión de estos lactantes a sufrir infecciones de repetición. Como recoge la Tabla 7-10, la naturaleza de los microorganismos causantes de las infecciones depende en

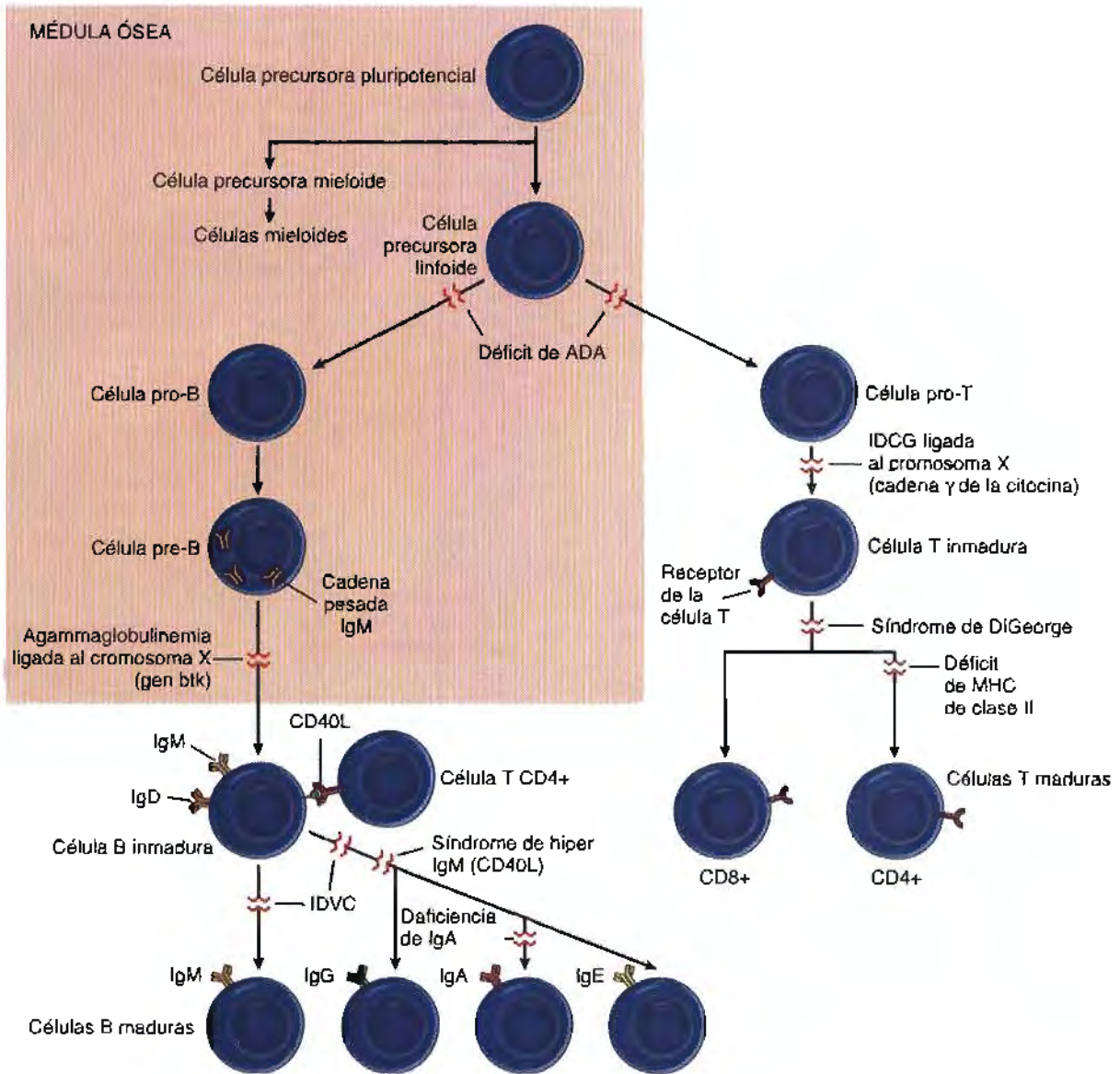


Figura 7-36

Esquema simplificado del desarrollo de los linfocitos y lugares de bloqueo en las inmunodeficiencias primarias. En algunas enfermedades, los genes afectados se indican entre paréntesis. ADA, adenosina desaminasa; CD40L, ligando de CD40; IDVC, inmunodeficiencia variable común; IDCG, inmunodeficiencia combinada grave.



Tabla 7-10. EJEMPLOS DE AGENTES INFECCIOSOS EN DIFERENTES TIPOS DE DEFICIENCIAS INMUNITARIAS

Tipo de patógeno	Defecto de las células T	Defecto de las células B	Defectos de los granulocitos	Defecto del complemento
Bacterias	Sepsis bacteriana	Estreptococo, estafilococo, <i>Haemophilus</i>	Estafilococo, <i>Pseudomonas</i>	Infecciones por <i>Neisseria</i> , otras infecciones piógenas bacterianas
Virus	Citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, varicela grave, infecciones crónicas por virus respiratorios e intestinales	Encefalitis por enterovirus		
Hongos y parásitos	<i>Candida</i> , <i>Pneumocystis carinii</i>	Giardiasis intestinal grave	<i>Candida</i> , <i>Nocardia</i> , <i>Aspergillus</i>	
Características especiales	Enfermedad agresiva por patógenos oportunistas, imposibilidad de curar totalmente	Infecciones senopulmonares de repetición, sepsis, meningitis crónica		

Tomado de Puck JM: Primary immunodeficiency diseases. JAMA 278:1835, 1997. Copyright American Medical Association

cierta medida del defecto subyacente. En el informe de la OMS sobre inmunodeficiencias y en otros trabajos especializados<sup>60</sup>, puede encontrarse una clasificación detallada de las inmunodeficiencias primarias según el presunto defecto celular<sup>61</sup>. Los defectos de la fagocitosis se estudian en el Capítulo 3. Aquí se presentarán algunos ejemplos seleccionados de otras inmunodeficiencias. Comenzaremos por los déficit aislados de células B, para seguir con una exposición de las inmunodeficiencias combinadas y de los defectos de las proteínas del complemento. Por último, se revisará el síndrome de Wiskott-Aldrich, un trastorno complejo que afecta a los linfocitos y a las plaquetas.

#### Agammaglobulinemia de Bruton ligada al cromosoma X

La enfermedad de Bruton es una de las formas más frecuentes de inmunodeficiencia primaria<sup>61</sup>. Se caracteriza por la ausencia de precursores de las células B (células pro-B y pre-B) que puedan diferenciarse hacia células B. Durante la diferenciación normal de las células B en la médula ósea, se produce primero un reordenamiento de los genes de la cadena pesada de las inmunoglobulinas, que va seguido por el reordenamiento de los genes de las cadenas ligeras. En la agammaglobulinemia de Bruton, la maduración de las células B se detiene después del reordenamiento de los genes de la cadena pesada. Como no se producen cadenas ligeras, resulta imposible formar y transportar hacia la membrana celular la molécula completa de inmunoglobulina, que debe contener la cadena pesada y la ligera. En el citoplasma de las células se encuentran cadenas pesadas libres. Este bloqueo de la diferenciación se debe a mutaciones en una tirosina cinasa citoplasmática, adecuadamente denominada *tirosina cinasa Bruton (btk)*. Se sabe que las proteínas tirosina cinasas intervienen en la transducción de la señal y se cree que la *btk* es esencial para la transducción de las señales que dirigen las células pro-B hacia células pre-B y éstas a células B maduras. El gen *btk* se encuentra en el brazo largo del cromosoma X, en situación Xq21.2-22.

Como enfermedad ligada al cromosoma X, afecta casi exclusivamente a los varones, aunque se han descrito casos esporádicos en mujeres. Generalmente no se manifiesta hasta alrededor de los 6 meses de edad, cuando el niño agota las re-

servas de inmunoglobulinas de origen materno. En la mayoría de los casos, las infecciones bacterianas de repetición del aparato respiratorio, como faringitis aguda y crónica, sinusitis, otitis media, bronquitis y neumonía, llaman la atención sobre el defecto inmunitario subyacente. Los microorganismos causales más comunes son *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* o *Staphylococcus aureus*. Todos ellos se combaten mediante la fagocitosis, para la cual se necesitan anticuerpos que actúen de opsoninas. Como los anticuerpos son también importantes para neutralizar a los virus infecciosos durante su paso por el torrente sanguíneo, estos pacientes son asimismo sensibles a determinadas infecciones virales, sobre todo a las causadas por enterovirus, como echovirus, poliovirus y coxsackievirus. Todos estos virus infectan el aparato digestivo, desde donde pueden diseminarse hacia el sistema nervioso a través de la circulación. Por tanto, la vacunación con el poliovirus vivo conlleva el peligro de provocar una poliomielitis parálitica, mientras que el echovirus puede causar una encefalitis mortal. Por razones similares, *Giardia lamblia*, un protozoo intestinal al que normalmente se combate mediante la IgA secretada, produce infecciones persistentes en estos niños. Sin embargo, y en general, la respuesta frente a la mayor parte de las infecciones por virus, hongos y protozoos es normal, ya que la inmunidad celular se mantiene intacta. Alrededor del 35 % de los niños desarrollan artritis, que cede con un tratamiento sustitutivo con inmunoglobulina. Se cree que esta artritis es de origen infeccioso, causada en algunos casos por *Mycoplasma*. Las características de la forma clásica de la enfermedad son las siguientes:

- En la circulación, el número de células B es muy bajo o incluso pueden faltar por completo, lo que se asocia a una intensa disminución de los niveles séricos de todas las inmunoglobulinas. En la médula ósea existen precursores de células B que expresan el marcador CD19 de la estirpe B, pero no inmunoglobulinas de membrana (células pre-B).
- Los centros germinales de los ganglios linfáticos, las placas de Peyer, el apéndice y las amígdalas muestran un desarrollo escaso o rudimentario.
- Existe una ausencia notable de células plasmáticas en todo el organismo.
- Las reacciones mediadas por las células T son totalmente normales.

En los pacientes con esta enfermedad son más frecuentes las enfermedades autoinmunitarias, como el LES y la dermatomiositis. No se conoce la base de esta asociación. El tratamiento de la agammaglobulinemia de Bruton consiste en el aporte de inmunoglobulinas. En el pasado, la mayoría de los afectados sucumbía a una infección durante la lactancia o la primera infancia. En la actualidad, el tratamiento profiláctico con inmunoglobulina intravenosa consigue que casi todos estos pacientes alcancen la edad adulta.

### *Inmunodeficiencia variable común*

Esta alteración, relativamente frecuente pero mal definida, abarca un heterogéneo grupo de trastornos. *La característica común a todos estos pacientes es la hipogammaglobulinemia, que en general abarca a todas las clases de anticuerpos, aunque a veces sólo afecta a la IgG*<sup>82</sup>. El diagnóstico de inmunodeficiencia variable común se hace tras haber excluido todas las demás causas bien definidas de disminución de la síntesis de anticuerpos.

Como cabría esperar en un grupo heterogéneo de enfermedades, existen formas tanto esporádicas como hereditarias de la enfermedad, y en las formas familiares no se encuentra un patrón único de herencia. En algunos pacientes se observa una relación con genes no identificados del complejo HLA. En los familiares de estos enfermos, la incidencia de déficit selectivo de IgA (véase más adelante) es superior a la habitual. Los estudios indican que, al menos en algunos casos, el déficit selectivo de IgA y la inmunodeficiencia variable común pueden ser expresiones distintas de un defecto genético común de la síntesis de anticuerpos. La base de la deficiencia de inmunoglobulinas en la inmunodeficiencia variable común no es única pero, en todo caso, difiere de la de la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X. Al contrario de lo que sucede en esta última, la mayoría de los pacientes con inmunodeficiencia variable común tienen recuentos de células B en la sangre y en los órganos linfoides normales o casi normales. Sin embargo, estas células B no pueden diferenciarse hacia células plasmáticas.

No se conoce bien la base molecular de la diferenciación anormal de las células B. Según algunos autores, no existen datos que indiquen un defecto intrínseco de las mismas<sup>82</sup>. Más bien, lo que sucedería es que las células T serían defectuosas, lo que les impediría enviar las señales adecuadas para la maduración y la activación de las células B. Según otros autores, algunos pacientes tienen defectos intrínsecos de las células B además de alteraciones de las células T que intervienen en la regulación de aquéllas<sup>83</sup>. Las diferencias descritas en los mecanismos del defecto de las células B son otro factor que confirma la heterogeneidad de estos cuadros.

Las manifestaciones clínicas de la inmunodeficiencia variable común son las de un déficit de anticuerpos y, por tanto, se parecen a las encontradas en la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X. Así, es típico que los pacientes desarrollen infecciones piógenas sinopulmonares de repetición. Además, alrededor del 20 % de ellos tienen también infecciones recidivantes por herpesvirus. Pueden producirse asimismo infecciones graves por enterovirus que den lugar a meningoencefalitis. Los pacientes tienden a desarrollar diarrea persistente por *G. lamblia*. Sin embargo, al contrario de lo que ocurre en la agammaglobulinemia ligada al cromoso-

ma X, la inmunodeficiencia variable común afecta por igual a ambos sexos, y su comienzo suele ser más tardío, en la infancia o en la adolescencia. Histológicamente, las zonas de las células B de los tejidos linfoides (folículos linfoides de los ganglios, el bazo y el intestino) son hiperplásicas. Es probable que el aumento de la población B sea consecuencia de un defecto de la inmunoregulación, de forma que las células B pueden proliferar como respuesta a un antígeno pero, como les resulta imposible producir anticuerpos, no se asocia la inhibición normal por retroalimentación ejercida por la IgG.

Estos pacientes presentan una elevada frecuencia de enfermedades autoinmunitarias (alrededor del 20 %), entre ellas artritis reumatoide, anemia perniciosa y anemia hemolítica. También corren un riesgo mayor de desarrollar neoplasias linfoides malignas, especialmente las mujeres. Asimismo se ha observado un aumento de 50 veces en la incidencia del cáncer gástrico. Todas estas características indican un defecto generalizado de la inmunoregulación.

### *Déficit aislado de IgA*

El déficit aislado de IgA es una inmunodeficiencia frecuente que, en Estados Unidos, afecta a 1 de cada 600 personas de origen europeo<sup>84</sup>. Su frecuencia es mucho menor en la raza negra y en los asiáticos. Las personas afectadas tienen unos niveles extraordinariamente bajos *tanto de IgA sérica como secretora*. El cuadro puede ser familiar o adquirido en asociación con toxoplasmosis, sarampión o algunas otras infecciones virales. Ya se señaló la asociación entre el déficit de IgA y la inmunodeficiencia variable común, así como su relación con los genes HLA. En general, se cree que la mayoría de los pacientes que tienen la enfermedad se mantienen completamente asintomáticos. Como la IgA es la principal inmunoglobulina existente en la secreciones externas, las defensas de las mucosas están debilitadas, lo que facilita la infección de los aparatos respiratorio, digestivo y urogenital. Los pacientes sintomáticos suelen presentar infecciones sinopulmonares de repetición y diarrea. En la actualidad, está claro que algunos individuos previamente diagnosticados de portadores de un déficit selectivo de IgA tienen también déficit de las subclases IgG<sub>2</sub> e IgG<sub>4</sub> de la IgG. Este grupo de enfermos es especialmente susceptible al desarrollo de infecciones. Además, la incidencia de alergia respiratoria y de otras diversas enfermedades autoinmunitarias, especialmente LES y artritis reumatoide, es mayor en las personas con déficit de IgA. No se sabe cuál es la base de esta mayor incidencia de enfermedades autoinmunitarias y alérgicas. Como, en condiciones normales, la IgA secretora actúa como una barrera mucosa frente a las proteínas y antígenos extraños, podría pensarse que la absorción no regulada de proteínas antigénicas extrañas desencadena respuestas inmunitarias anormales *in vivo*.

El defecto básico afecta a la diferenciación de los linfocitos B IgA, aunque su base molecular sigue siendo desconocida<sup>84</sup>. En la mayoría de los pacientes, el número de células B positivas para IgA es normal, pero sólo algunas de estas células pueden ser inducidas a transformarse en células plasmáticas IgA *in vitro*. En alrededor del 40 % de los pacientes se encuentran anticuerpos anti-IgA y, aunque no se sabe si este hallazgo tiene algún significado etiológico, sus implicaciones

clínicas sí son importantes. Cuando se administran transfusiones de sangre con un contenido normal en IgA, algunos de estos enfermos desarrollan reacciones anafilácticas graves que pueden llegar a ser mortales.

### Síndrome de hiper IgM

Originalmente se pensaba que el síndrome de hiper IgM se debía a un trastorno de las células B, ya que *los pacientes afectados fabrican anticuerpos IgM pero son incapaces de producir anticuerpos IgG, IgA e IgE*. En la actualidad se sabe que se trata de un trastorno de las células T, en el que la alteración de éstas les impide activar a las células B para que éstas fabriquen anticuerpos de isotipos distintos al de IgM. Para comprender la base molecular de esta enfermedad, es esencial revisar los mecanismos responsables de la formación de anticuerpos de diferentes isotipos. En una respuesta inmunitaria a un antígeno proteico, los primeros anticuerpos producidos son IgM e IgD, seguidos después por la formación sucesiva de anticuerpos IgG, IgA e IgE. Esta aparición ordenada de tipos de anticuerpos durante la respuesta inmunitaria normal recibe el nombre de *conexión de isotipos*. La capacidad de las células B productoras de IgM para poner en marcha la transcripción de genes que codifican otros isotipos de inmunoglobulinas depende de señales solubles (citocinas) y mediadas por contacto de las células T CD4+. En este proceso interviene la interacción física entre las moléculas CD40 de las células B y los ligandos CD40 (CD40L) expresados por las células T activadas. Por tanto, las mutaciones de CD40 o en CD40L impiden la interacción necesaria entre las células T y B para que se produzca la conexión de isotipos y el paciente desarrolla esta inmunodeficiencia. En el 70 % de los casos, la mutación afecta al gen de CD40L, situado en Xq26. Por tanto, estos pacientes tienen la forma de la enfermedad ligada al cromosoma X. En los restantes, no se sabe con exactitud cuáles son las mutaciones precisas, aunque se cree que afectan a CD40 o a otras moléculas de las células B en la vía de señalización CD40.

Clínicamente, los pacientes varones con síndrome de hiper IgM ligado al cromosoma X tienen infecciones piógenas de repetición porque su nivel de anticuerpos IgG opsonizantes es bajo. Además, son propensos a sufrir neumonías por *Pneumocystis carinii*, lo que indica que también tienen un defecto de la inmunidad celular. De hecho, los estudios indican que las interacciones CD40-CD40L desempeñan un papel central en muchas de las reacciones celulares, entre ellas las esenciales para el desarrollo de las células T citotóxicas<sup>85</sup> y la activación de los macrófagos. Los defectos de la señalización de los macrófagos mediada por las células T pueden crear la susceptibilidad frente a microorganismos como *P. carinii*.

El suero de estos pacientes contiene niveles normales o elevados de IgM e IgD, pero no de IgA ni de IgE, mientras que los niveles de IgG son extraordinariamente bajos. El número de células T y B es normal. Muchos de los anticuerpos IgM reaccionan con las células de la sangre, lo que se traduce en anemia hemolítica, anticuerpos y neutropenia autoinmunitarias. En los pacientes de mayor edad, puede producirse una proliferación incontrolada de células plasmáticas productoras de IgM que infiltran el aparato gastrointestinal y, aunque se trata de una proliferación policlonal, la infiltración es tan intensa que puede provocar la muerte.

### Síndrome de DiGeorge (Hipoplasia tímica)

*El síndrome de DiGeorge es un ejemplo de déficit de células T secundario a la falta de desarrollo de los arcos branquiales tercero y cuarto*. Dichos arcos son el origen del timo, las paratiroides, algunas células claras del tiroides y el cuerpo ultimobranquial. Por tanto, estos pacientes sufren una disminución variable de la inmunidad celular (debido a la hipoplasia o ausencia del timo), tetania (a causa de la ausencia de paratiroides) y malformaciones congénitas del corazón y los grandes vasos. Además, pueden presentar anomalías de la boca, los oídos y la cara. La ausencia de inmunidad celular se refleja en los bajos niveles de linfocitos T circulantes y en la disminución de las defensas frente a las infecciones por hongos y virus. En los tejidos linfoides, el número de células plasmáticas es normal, pero las áreas paracorticales dependientes del timo y los manguitos periarteriales del bazo están despobladas. Dependiendo de la gravedad del déficit de células T, los niveles de inmunoglobulinas pueden ser normales o bajos.

Se han descrito pacientes con síndrome de DiGeorge *parcial*, en los que el timo es muy pequeño pero histológicamente normal. En estos niños, la función de las células T mejora con la edad, por lo que hacia los 5 años el déficit de estas células puede haber desaparecido. Los que sufren una ausencia completa de timo pueden mejorar con un trasplante de timo fetal.

El síndrome de DiGeorge no es un trastorno familiar, sino que se debe a la delección de algunos genes no identificados que se localizan en el cromosoma 22q11<sup>86</sup>. Esta delección se observa en el 90 % de los pacientes y, en la actualidad, se considera que es un componente del síndrome de delección 22q11, estudiado con mayor detalle en el Capítulo 6.

### Enfermedades por inmunodeficiencia combinada grave

Las inmunodeficiencias combinadas graves (IDCG) constituyen una constelación de síndromes genéticamente distintos pero que tienen en común defectos variables de las respuestas inmunitarias tanto humoral como celular. Los lactantes afectados presentan candidiasis oral (muguet) importante, amplias erupciones del pañal y retraso del crecimiento. Algunos desarrollan una erupción morbiliforme inmediatamente después del nacimiento, que se debe al paso transplacentario de células T maternas, con desarrollo de una enfermedad de injerto contra huésped. Los pacientes con IDCG tienen una gran susceptibilidad a las infecciones de repetición graves producidas por una amplia variedad de patógenos, entre los que se encuentran *Candida albicans*, *P. carinii*, *Pseudomonas*, citomegalovirus, varicela y numerosas bacterias. Sin un trasplante de médula ósea, estos niños mueren durante su primer año de vida. Aunque las manifestaciones clínicas son comunes, los defectos subyacentes son muy diferentes y, en muchos casos, desconocidos. La llamada forma clásica, inicialmente descrita en lactantes suizos, parece consecuencia de un defecto en la célula precursora linfóide común y es muy rara (Fig. 7-36). Lo más frecuente es que el defecto se encuentre en el compartimiento de las células T, con alteraciones secundarias de la inmunidad humoral. Los defectos de las células T pueden producirse en cualquiera de las fases de su vía de diferenciación y activación.

La forma más frecuente, que representa el 50-60 % de los casos, está ligada al cromosoma X, lo que hace que la IDCG

sea más frecuente en los niños que en las niñas. El defecto genético de la forma ligada al cromosoma X es una mutación en la subunidad de la cadena  $\gamma$  común ( $\gamma_c$ ) a varios receptores de citocinas. Esta proteína transmembranosa forma parte de los componentes de la transducción de señales de los receptores para IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-11 e IL-15. Como consecuencia de esta mutación, las células progenitoras linfoides de los pacientes con IDCG ligada al sexo no son activadas por estas citocinas, lo que se traduce en un déficit funcional de todos los factores de crecimiento. Como muchas de estas citocinas son necesarias para el desarrollo del sistema linfoide, la IDCG ligada al cromosoma X se asocia a profundos defectos de las primeras fases del desarrollo de las células T y de las últimas fases del desarrollo de las células B. Como cabría esperar, el número de células T es muy bajo y, aunque el número de células B es normal, la producción de anticuerpos está muy alterada a causa de la falta de colaboración de las células T.

Los restantes casos de IDCG se heredan de forma autosómica recesiva. La causa más frecuente de IDCG autosómica recesiva es un déficit de la enzima adenosina desaminasa (ADA). Aunque los mecanismos por los que el déficit de ADA produce IDCG son algo oscuros, se ha propuesto que el déficit de la enzima causa la acumulación de desoxiadenosina y de sus derivados (p. ej., desoxi-ATP), que son especialmente tóxicos para los linfocitos inmaduros<sup>87</sup>, sobre todo para los de estirpe T. Por tanto, la reducción de linfocitos T puede ser mayor que la de B. Los pacientes con déficit de ADA han sido tratados con trasplante de médula ósea y, más recientemente, con terapéutica génica. El gen del ADA puede introducirse en la médula ósea del paciente antes de la reinfusión. Otra posibilidad es la introducción del gen ADA en las células T procedentes de la sangre periférica del paciente que, tras su expansión *in vitro*, vuelven a ser introducidas en el enfermo. Esta forma experimental de tratamiento ha logrado algunos éxitos<sup>88</sup>.

Se han descrito algunas otras causas menos frecuentes de IDCG autosómica recesiva, a saber<sup>89</sup>:

- Las mutaciones de los genes activadores de la recombinasa impiden los reordenamientos de genes somáticos esenciales para la organización de los receptores de la célula T y de los genes de las inmunoglobulinas. Ello bloquea el desarrollo de las células T y B.
- Una cinasa intracelular llamada *Jak 3* es esencial para la transducción de la señal a través de la subunidad  $\gamma$  común a los receptores de citocinas (mutada en la IDCG ligada al cromosoma X). Por tanto, las mutaciones de *Jak 3* tienen los mismos efectos que las de la cadena  $\gamma$ . La diferencia entre ambas formas de IDCG radica en sus patrones de transmisión hereditaria.
- Las mutaciones que alteran la expresión de las moléculas MHC de clase II impiden el desarrollo de las células T CD4+. Las moléculas MHC de clase II presentan antígenos a las células T CD4+ y, durante el desarrollo de las células T en el timo, la diferenciación de las células CD4+ depende de la interacción con las moléculas MHC de clase II expresadas por el epitelio tímico. Las células T CD4+ colaboran con el resto de células T y con las células B, por lo que la deficiencia de MHC de clase II se asocia a una inmunodeficiencia combinada. En estos casos, el defecto genético no radica en los genes MHC, sino en los factores de transcripción que regulan su expresión.

Los hallazgos histológicos de la IDCG dependen de un defecto subyacente. En las dos formas más frecuentes (déficit de ADA y mutación de  $\gamma_c$ ), el timo es pequeño y carece de células linfoides. En la IDCG sin ADA, pueden encontrarse restos de corpúsculos de Hassall, mientras que en la IDCG recesiva ligada al cromosoma X, el timo contiene lóbulos de células epiteliales indiferenciadas parecidas al timo fetal<sup>90</sup>. En todo caso, los demás tejidos linfoides son también hipoplásicos, con importante depleción de las áreas correspondientes a las células T y, en algunos casos, tanto de éstas como de las zonas de células B.

En la actualidad, el tratamiento consiste en el trasplante de médula ósea pero, a medida que se vayan conociendo los defectos genéticos, podrán intentarse tratamientos génicos más específicos.

### *Inmunodeficiencia con trombocitopenia y eccema (síndrome de Wiskott-Aldrich)*

El síndrome de Wiskott-Aldrich ha sido tildado de «curioso», «enigmático» o «desconcertante» debido a la dificultad que existe para poder explicar sus defectos. Se trata de una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X que se caracteriza por trombocitopenia, eccema y una importante tendencia al desarrollo de infecciones de repetición, que provocan la muerte precoz del paciente. El timo es morfológicamente normal, al menos en las primeras fases de la enfermedad, pero progresivamente se va produciendo una disminución de los linfocitos T de la sangre periférica y de las áreas paracorticales (dependientes del timo) de los ganglios linfáticos, con pérdida variable de inmunidad celular. Los pacientes no fabrican anticuerpos frente a antígenos de tipo polisacárido y su respuesta a los antígenos proteicos es escasa. Los niveles séricos de IgM son bajos, pero los de IgG suelen ser normales. Paradójicamente, los niveles de IgA e IgE suelen estar elevados. Estos enfermos tienden a desarrollar linfomas malignos. El defecto genético del síndrome de Wiskott-Aldrich se localiza en Xp11.23, lugar donde se encuentra el gen de la enfermedad, llamado *proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich*. Esta proteína multifuncional interviene en el mantenimiento de la integridad del citoesqueleto y en la transducción de señales<sup>91</sup>. No se conoce cuál es su responsabilidad en la función normal de los linfocitos y las plaquetas. El único tratamiento es el trasplante de médula ósea.

### *Deficiencias genéticas del sistema del complemento*

Los diversos componentes del sistema del complemento desempeñan un papel esencial en las respuestas inflamatorias e inmunitarias. Se han descrito deficiencias hereditarias de la práctica totalidad de los componentes del sistema y de dos de los inhibidores<sup>92</sup>, siendo la que afecta a C2 la más frecuente de todas ellas. Cuando existe una deficiencia de C2 o de cualquier otro de los componentes de la vía clásica (C1 [C1q,r o s], C2 o C4), se produce un cierto aumento de la susceptibilidad a las infecciones, pero la manifestación dominante es una mayor incidencia de enfermedades de tipo LES. Es probable que la vía alternativa baste para controlar de forma adecuada la mayoría de las infecciones. No se conoce con exactitud la base que justifica el aumento de incidencia del LES. Una posibilidad es que, en ausencia de las proteínas del complemento, el

sistema monocito-macrófago no pueda eliminar de manera adecuada los complejos antígeno-anticuerpo, lo que facilitaría su depósito en los tejidos. Otra posibilidad es que exista una relación de desequilibrio entre los genes del complemento y los genes asociados a otras enfermedades que también se encuentran en la región HLA. La deficiencia de componentes de la vía alternativa (properdina y factor D) es rara y se asocia a infecciones piógenas de repetición. El componente C3 del complemento es necesario para ambas vías, clásica y alternativa, por lo que el déficit de dicha proteína se manifiesta con infecciones piógenas graves y recidivantes, así como con una mayor incidencia de glomerulonefritis mediada por complejos inmunitarios. Los componentes terminales del complemento C5, 6, 7, 8 y 9 son necesarios para la unión del complejo de ataque de membrana que interviene en la lisis de los microorganismos. En los déficit de estos componentes, aumenta la sensibilidad a las infecciones recidivantes por *Neisseria* (gonococos y meningococos), lo que refleja la importancia de la lisis bacteriana en la defensa contra este género de microorganismos.

El déficit del inhibidor C1 es la causa del angioedema hereditario. Este trastorno autosómico dominante es más frecuente que el déficit de los componentes del complemento<sup>93</sup>. El inhibidor C1 es un inhibidor de la proteasa cuyas enzimas diana son C1r y C1s de la cascada del complemento, el factor XII de la vía de la coagulación y el sistema kaliceína. Como se expuso en el Capítulo 3, estas vías están íntimamente relacionadas y su activación no regulada da lugar a la aparición de péptidos vasoactivos como la bradicinina. Aunque no se conoce con exactitud la naturaleza exacta del componente bioactivo producido en el angioedema hereditario, estos pacientes sufren episodios de edema de la piel y las superficies mucosas de la laringe y el aparato gastrointestinal, que pueden provocar una asfixia potencialmente mortal o náuseas, vómitos y diarrea, por traumatismos menores o el estrés emocional. Los ataques agudos de angioedema hereditario pueden tratarse con concentrados de inhibidor C1 preparados a partir de plasma humano.

## SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

El SIDA es una enfermedad retroviral caracterizada por una inmunodepresión profunda que conduce al desarrollo de infecciones oportunistas, neoplasias secundarias y manifestaciones neurológicas. La magnitud de esta plaga moderna es verdaderamente abrumadora. A finales de 1997, se habían comunicado más de 600 000 casos de SIDA en EE.UU., de los que alrededor del 60 % habían muerto y, a pesar de los espectaculares avances en la farmacoterapia, la verdadera mortalidad de la enfermedad probablemente sigue siendo próxima al 100 %. En dicho país, el SIDA es la primera causa de muerte en los varones de 25 a 44 años y la tercera en las mujeres del mismo grupo de edad<sup>94</sup>. Aunque descrito inicialmente en EE.UU., el SIDA es un problema mundial. Según los cálculos de las Naciones Unidas, al final del año 2000 el número de personas infectadas por el VIH, el agente causal del SIDA, será de unos 40 millones y, de ellas, más del 90 % pertenecerán a países en vías de desarrollo<sup>95, 95a</sup>. La magnitud del problema del SIDA trajo consigo una verdadera explosión sobre los conocimientos relacionados con el VIH y sobre su notable capa-

cidad para derrumbar las defensas del huésped. Tan rápido es el avance de la investigación sobre la biología molecular y la inmunología del VIH, que ninguna revisión que se efectúa en este campo seguirá actualizada en el momento en que se publique. Con este humilde conocimiento, se intentará aquí resumir los datos hoy conocidos sobre la epidemiología, la causa, la patogenia y las manifestaciones clínicas de la infección por el VIH.

**Epidemiología.** Aunque la primera descripción del SIDA se hizo en EE.UU. y es en este país donde se recogieron la mayoría de los casos, en este momento la enfermedad se ha descrito en más de 193 países de todo el mundo y el conjunto de personas infectadas por el VIH en África y Asia es muy grande y se encuentra en expansión. Los estudios epidemiológicos efectuados en Estados Unidos permitieron identificar cinco grupos de adultos con riesgo de desarrollar el SIDA. La distribución de casos en estos grupos es la siguiente:

- *Los varones homosexuales o bisexuales* constituyen con mucho el grupo más importante, representando el 57 % de los casos publicados. Este grupo abarca un 6 % de personas que, además, son drogadictos por vía parenteral. En la actualidad, la transmisión del SIDA está en regresión entre estas personas, de manera que menos del 50 % de los casos nuevos pueden atribuirse a contactos con varones homosexuales.
- *Los drogadictos por vía intravenosa* sin antecedentes de homosexualidad constituyen el siguiente gran grupo: representan alrededor del 25 % de todos los enfermos y la mayoría de los casos entre heterosexuales.
- *Los hemofílicos*, sobre todo los que recibieron grandes cantidades de concentrado de factor VIII antes de 1985; representan el 0.8 % de todos los casos.
- *Los receptores de sangre y hemoderivados* no hemofílicos que recibieron transfusiones de sangre completa o de hemoderivados (p. ej., plaquetas, plasma) infectados por el VIH representan el 1.2 % de los pacientes (los órganos obtenidos de donantes infectados por el VIH también pueden transmitir el SIDA).
- *Los contactos heterosexuales* de los miembros de los otros grupos de alto riesgo (especialmente de los drogadictos por vía intravenosa) constituyen el 10 % de la población enferma.
- En alrededor del 6 % de los casos no se encuentra un factor de riesgo concreto.

En los niños menores de 13 años, la epidemiología de la enfermedad es muy distinta. Cerca del 2 % de todos los casos de SIDA afectan a niños y, en este grupo, más del 90 % se deben a la transmisión del virus desde la madre al hijo (véase más adelante). El otro 10 % son hemofílicos o personas que recibieron sangre u otros hemoderivados antes de 1985.

De todo lo anterior se deduce que la transmisión del VIH ocurre en condiciones que facilitan el intercambio de sangre o de líquidos orgánicos que contienen el virus o células infectadas por éste. Por tanto, las tres vías principales de transmisión son: *el contacto sexual, la inoculación parenteral y el paso del virus desde las madres infectadas a sus hijos recién nacidos.*

La *transmisión sexual* es el modo de infección predominante en todo el mundo y es el responsable de alrededor del 75 % de todos los casos de transmisión del VIH<sup>96</sup>. Como la mayoría de los pacientes en EE.UU. son varones homosexuales o bise-

xuales, la mayor parte de la transmisión sexual tuvo lugar entre varones homosexuales. El virus viaja en el semen, tanto en el interior de los linfocitos como en estado libre, y penetra en el cuerpo del receptor a través de abrasiones de la mucosa rectal. De ahí que el receptor en el coito anal tenga mayores probabilidades de infección. La transmisión viral se produce de dos formas: 1) inoculación directa en los vasos sanguíneos rotos por traumatismos y 2) en las células de Langerhans de la mucosa. La transmisión heterosexual, aunque inicialmente de menor importancia cuantitativa en Estados Unidos, es la forma más frecuente de propagación del VIH en el mundo. En los últimos años, incluso en EE.UU., *la velocidad de aumento de la transmisión heterosexual supera a la transmisión por las demás vías*. Este tipo de propagación alcanza su máxima rapidez entre las parejas femeninas de los drogadictos por vía parenteral, lo que hace que el número de mujeres con SIDA esté aumentando rápidamente. Al contrario de lo que sucede en EE.UU., la transmisión heterosexual es la vía dominante de la infección por el VIH en Asia y África.

Además de la transmisión de varón a varón y de varón a mujer, existen pruebas que apoyan la transmisión de mujer a varón. El VIH se encuentra en las secreciones vaginales y en las células cervicales de las mujeres infectadas. En Estados Unidos, esta forma de propagación heterosexual es aproximadamente 20 veces menos eficiente que la transmisión de varón a mujer. Por el contrario, en Tailandia, el riesgo de transmisión de mujer a varón es mucho más alto. Parece que ello se debe a que la cepa del virus causal predominante en Tailandia es distinta a la de Estados Unidos. La coexistencia de otras enfermedades de transmisión sexual, especialmente las asociadas a ulceraciones genitales, ayuda y favorece la transmisión sexual del VIH. A este respecto son especialmente importantes la sífilis, el chancro blando (chancroide) y el herpes. Otras enfermedades de transmisión sexual, como la gonococia y la infección por clamidias, también son cofactores en la transmisión del VIH. En estos cuadros de inflamación genital se produce una mayor concentración del virus en el semen, lo que en parte se debe al mayor número de células inflamatorias presentes en él.

La *transmisión parenteral* del VIH se produce en tres grupos de personas: los drogadictos por vía intravenosa, los hemofílicos que recibieron concentrados de factor VIII y los receptores aleatorios de transfusiones de sangre. De estos tres, los drogadictos por vía parenteral constituyen, con mucho, el grupo más numeroso. La transmisión se produce cuando se comparten jeringuillas, agujas y otros objetos contaminados con sangre que contiene el VIH. Este grupo ocupa una posición central en la epidemia de SIDA, ya que constituye el enlace principal en la transmisión del VIH a otras poblaciones de adultos mediante la actividad heterosexual.

La transmisión del VIH a través de transfusiones de sangre o de hemoderivados, por ejemplo mediante los concentrados liofilizados de factor VIII, fue prácticamente eliminada gracias a tres medidas de salud pública: el análisis de los anticuerpos anti VIH en la sangre y plasma donados, el tratamiento con calor de los concentrados de factores de coagulación y la detección selectiva de los donantes a partir de sus antecedentes. Sin embargo, persiste aún un riesgo extremadamente pequeño de propagación del SIDA a través de transfusiones de sangre seronegativa, ya que la persona que se haya infectado recientemente puede no tener aún anticuerpos. En la actualidad, se calcula que el riesgo es de 1 en 493 000 por cada uni-

dad de sangre transfundida<sup>97</sup>. Como en este momento pueden detectarse los antígenos p24 asociados al VIH en la sangre antes de que el paciente desarrolle anticuerpos humorales, es probable que este pequeño riesgo disminuya aún más.

Como se comentó anteriormente, la *transmisión de la madre al hijo* es la causa más importante de SIDA pediátrico. Las madres infectadas pueden transmitir la infección a sus hijos por tres vías: 1) dentro del útero, mediante propagación transplacentaria, 2) durante el parto, a través del canal del parto infectado, y 3) después del nacimiento, por ingestión de leche. De estas vías, la más frecuente en EE.UU. es la transmisión durante el parto (intraparto) y en el período inmediatamente posterior (puerperal). Las tasas de transmisión publicadas varían entre el 7 % y el 49 % en las distintas partes del mundo. En la mayoría de los lugares de Norteamérica, la tasa de transmisión perinatal oscila en torno al 25 %. El riesgo de transmisión más elevado se asocia a una gran carga viral en la madre y a un recuento bajo de células T CD4+, así como a corioamnionitis<sup>98</sup>.

La evolución uniformemente mortal del SIDA despertó los temores de la población general y de los trabajadores sanitarios sobre la propagación de la infección del VIH fuera de los grupos de alto riesgo. Estudios extensos indican que *la infección del VIH no puede transmitirse por contactos personales casuales en el domicilio, el trabajo o la escuela*, y tampoco se han encontrado pruebas convincentes de que pueda hacerlo a través de la picadura de insectos. En relación con la transmisión de la infección por VIH a trabajadores sanitarios, parece que existe un riesgo extremadamente pequeño pero evidente. Se conocen casos de seroconversión tras pinchazos accidentales o exposición de piel no intacta a sangre infectada en accidentes de laboratorio. Después de tales incidentes, el riesgo de seroconversión parece ser de 0,3 %<sup>99</sup>. Como comparación, alrededor del 30 % de las personas expuestas accidentalmente a sangre infectada por el virus B de la hepatitis sufren una seroconversión<sup>100</sup>. Aunque se ha hablado mucho de ello y constituye una causa de preocupación justificable, la transmisión del SIDA desde un profesional sanitario sano infectado a un paciente es extraordinariamente rara; en la actualidad, sólo existe un caso en que se sospeche este tipo de transmisión: de un dentista a un paciente.

**Etiología.** No existen grandes dudas acerca de que el SIDA se debe al VIH, un retrovirus humano que no se transforma y que pertenece a la familia lentivirus<sup>101</sup>. Corresponden a este grupo el virus de la inmunodeficiencia felina, el virus de la inmunodeficiencia de los simios, el virus visna de las ovejas y el virus de la anemia infecciosa equina<sup>102</sup>.

En los pacientes con SIDA se han aislado dos formas genéticamente distintas, pero relacionadas, de VIH: el *VIH-1* y el *VIH-2*. El primero es el tipo más frecuente asociado al SIDA en EE.UU., Europa, Canadá y África Central, mientras que el *VIH-2* produce una enfermedad similar, sobre todo en África Occidental. Aunque distintos, el *VIH-1* y el *VIH-2* poseen antígenos comunes. Sin embargo, en la actualidad se dispone ya de pruebas específicas para el *VIH-2*, por lo que la sangre recogida para transfusiones se somete sistemáticamente a análisis de detección de seropositividad también para este virus. La exposición siguiente se refiere principalmente al *VIH-1* y a las enfermedades por él causadas, aunque en general también puede aplicarse al *VIH-2*.

Similar a la mayoría de retrovirus, el virion *VIH-1* es esférico y contiene un núcleo electrodensó en forma de cono, ro-

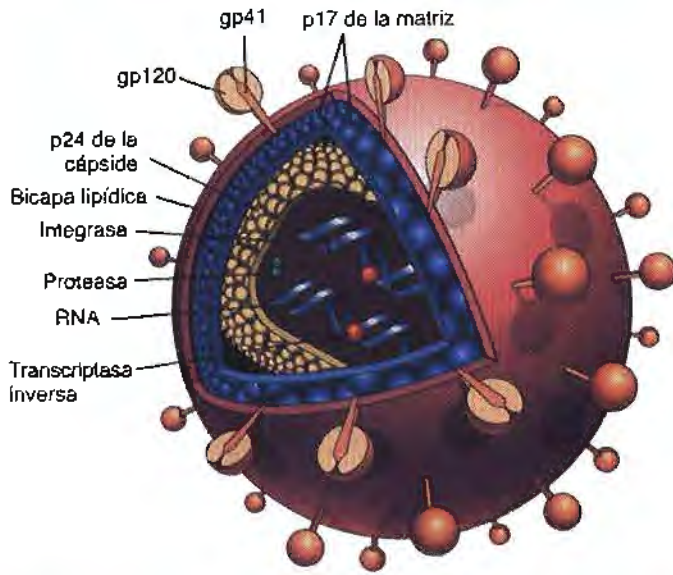


Figura 7-37

Ilustración esquemática de un virión VIH-1. La partícula viral está cubierta por una bicapa lipídica derivada de la célula huésped.

deado por una envoltura lipídica procedente de la membrana de la célula huésped<sup>103</sup>. El núcleo del virus contiene: 1) la proteína principal de la cápside, p24, 2) la proteína p7/p9 de la nucleocápside, 3) dos copias de RNA genómico y 4) las tres enzimas virales (proteasa, transcriptasa inversa e integrasa). El antígeno viral más fácilmente detectable es el p24 y, como tal, es la diana para los anticuerpos utilizados para diagnosticar la infección por VIH en el análisis de inmunoadsorción ligada a enzima (ELISA) más utilizado. El núcleo viral está rodeado por una matriz proteica llamada p17, que se encuentra bajo la envoltura del virion (Fig. 7-37). Tachonando la en-

voltura viral se encuentran dos glicoproteínas virales, gp 120 y gp 41, esenciales para que el VIH infecte las células. El genoma proviral del VIH-1 contiene los genes *gag*, *pol* y *env*, que codifican distintas proteínas virales. Los productos de los genes *gag* y *pol* constituyen inicialmente grandes proteínas precursoras que han de ser divididas por la proteasa viral para obtener las proteínas maduras. Los fármacos inhibidores de la proteasa del VIH, de gran efectividad, impiden el ensamblaje viral, inhibiendo la formación de proteínas maduras (Fig. 7-38).

Además de estos tres genes retrovirales bien conocidos, el VIH contiene otros genes, entre ellos *tat*, *rev*, *vif*, *nef*, *vpr* y *vpu*, que regulan la síntesis y organización de las partículas virales infecciosas. Por ejemplo, el producto del gen *tat* (transactivador) es crítico para la replicación del virus. La proteína *tat* actúa aumentando 1000 veces la transcripción de los genes virales, lo que favorece la replicación del virus. Al igual que *tat*, *rev* también es esencial para la replicación del VIH-1, pero ejerce su efecto a nivel postranscripcional, regulando el transporte del mRNA viral desde el núcleo al citoplasma. Los productos de los genes *vpu* y *vif* actúan más tarde en el ciclo vital del virus, y parecen fundamentales para la gemación de los viriones a partir de las células infectadas (*vpu*) y para la creación de virus libre con capacidad para infectar otras células (*vif*). Parece que el gen *vpr* contribuye a aumentar la producción de virus por distintos mecanismos, facilita la infección de las células que no están en división, por ejemplo los macrófagos, por el virus<sup>104</sup> y, lo que es más llamativo, detiene el ciclo celular en la fase G<sub>2</sub>, momento en el que la repetición terminal larga (RTL) del virus es más activa, con lo que se incrementa al máximo la protección del virus<sup>105</sup>.

Por último, la proteína *nef* parece necesaria para el desarrollo de la infección progresiva *in vivo* por el VIH. Las cepas del virus de la inmunodeficiencia del simio con mutaciones en el gen *nef* no producen SIDA en los monos. De la misma forma, en algunos casos raros, las personas que recibieron transfusiones contaminadas con cepas del VIH defectuosas en *nef* presentaban cargas virales excepcionalmente bajas y no han desa-

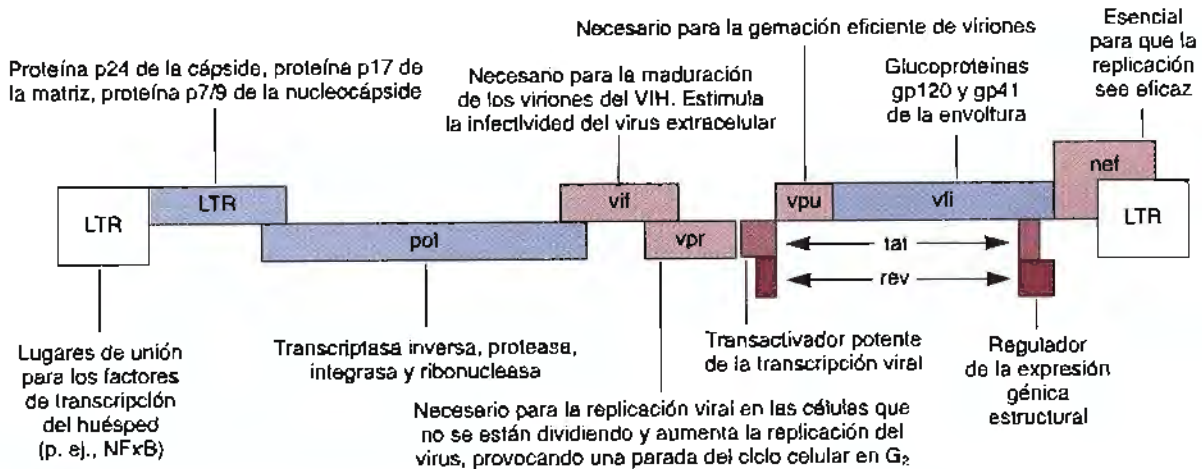


Figura 7-38

Genoma proviral del VIH. Se ilustran varios genes del virus con sus funciones correspondientes. Los genes subrayados en rojo son peculiares del VIH; los demás, son compartidos por los demás retrovirus.

rollado el SIDA muchos años después de la infección. No se conoce cuál es el mecanismo por el que *nef* ejerce sus efectos en la patogenia del SIDA. En un informe se sugiere que *nef* produce expresión de FasL en las células infectadas, lo que determinaría la apoptosis de los CTL que expresan Fas. También se afirma que la proteína *nef* produce una regulación a la baja de la expresión de las moléculas MHC de clase I en las células T infectadas por el VIH. Como las células T citotóxicas CD8+ sólo pueden reconocer a los antígenos que les han sido presentados junto con moléculas MHC de clase I, la disminución de éstas podría evitar el reconocimiento y la lisis de las células diana infectadas por el VIH. En consecuencia, *nef* podría ayudar a superar la resistencia inmunitaria frente a la infección por el VIH<sup>106, 107</sup>. Esta revisión de las funciones de los genes del VIH-1 permite llegar a la conclusión de que los productos de los genes reguladores son importantes para la patogenia del virus, y de ahí el considerable interés que se presta al desarrollo de agentes que puedan bloquear la acción de dichos genes<sup>108</sup>.

El análisis molecular de los distintos tipos de VIH-1 aislados revela una variabilidad considerable en algunas partes de su genoma. La mayoría de dichas variaciones se agrupan en determinadas regiones de la envoltura glucoproteica. Como la respuesta inmunitaria contra el VIH-1 se dirige contra su envoltura, esta variabilidad supone un problema para el desarrollo de una vacuna única. Según el análisis genético, los VIH-1 pueden dividirse en dos grupos designados como *M* (*major*, principal) y *O* (*oulier*, periférico). Los virus del grupo *M* son los más frecuentes en todo el mundo, y se subdividen en varias clases o subtipos, designados de la A a la J. Los distintos subtipos difieren en su distribución geográfica; por ejemplo, el subtipo B es el más frecuente en Europa occidental y Estados Unidos, mientras que el subtipo E es el más común en Tailandia. Se cree que el modo de transmisión difiere con los diferentes subtipos. Así, el subtipo E se propaga sobre todo por contacto heterosexual (varón a mujer), probablemente debido a su capacidad para infectar las células dendríticas subepiteliales de la vagina. Por el contrario, el subgrupo B, la forma más común en Estados Unidos, crece mal en estas células y parece transmitirse a través de los monocitos o linfocitos sanguíneos infectados.

**Patogenia.** Dos son las dianas principales del VIH: el sistema inmunitario y el sistema nervioso central. Los efectos de la infección por VIH en cada uno de ellos se tratarán por separado.

**Inmunopatogenia de la enfermedad por VIH.** La clave del SIDA es una inmunodepresión profunda que afecta fundamentalmente a la inmunidad celular. Esta depresión se debe a la infección e importante pérdida de las células T CD4+ y a la alteración funcional de las células T colaboradoras que logran sobrevivir. Como se verá más adelante, también los macrófagos y las células dendríticas son dianas para la infección por el VIH. Describiremos primero los mecanismos implicados en la entrada del virus en las células T y los macrófagos, y el ciclo vital del virus en el interior de dichas células. A continuación, se revisará con mayor detalle la interacción entre el VIH y sus células diana.

Existen numerosas pruebas de que *la molécula CD4 es, de hecho, un receptor de alta afinidad para el VIH*. Ello explica el tropismo selectivo del virus por las células T CD4+ y por otras células, en concreto macrófagos/monocitos y células

dendríticas/de Langerhans, que también son CD4+. Sin embargo, para que se produzca la infección no basta con que el virus se una a la molécula CD4, sino que, para que pueda penetrar en la célula, la proteína gp120 ha de combinarse también con otras moléculas de la superficie celular (correceptores). Este papel corresponde a dos moléculas existentes en la superficie celular, CCR5 y CXCR4, receptores de  $\beta$ -quimiocinas y de  $\alpha$ -quimiocinas (Capítulo 3)<sup>109</sup>. Los detalles moleculares de este apretón de manos fatal entre las glucoproteínas del VIH y sus receptores en la superficie de las células fueron puestos de manifiesto detalladamente, y es importante comprenderlo bien, pues podría constituir la base del tratamiento anti VIH. Como se indica en la Figura 7-39, la envoltura del VIH contiene dos glucoproteínas, la gp120 de superficie unida, por enlace no covalente, a la gp41, una proteína transmembranosa. El primer paso de la infección consiste en la unión de la glucoproteína gp120 de la envoltura con la molécula CD4. Esta unión induce un importante cambio en la configuración, que se traduce en la formación de un nuevo lugar de reconocimiento sobre gp120 para los correceptores CCR5 o CXCR4. El paso siguiente consiste en los cambios de conformación que tienen lugar en gp41 y cuyo resultado es la inserción de un péptido de fusión en el extremo de gp41 en la membrana celular de la célula T o del macrófago diana<sup>110</sup>. Tras la fusión, el núcleo del virus que contiene el genoma del VIH penetra en el citoplasma de la célula. Existen pruebas de que la unión del VIH a sus correceptores es importante en la patogenia del SIDA. En primer lugar, cuando las quimiocinas ocupan sus receptores en las células cultivadas, impiden la infección por el VIH. Así pues, la concentración de quimiocinas en el microambiente que rodea al VIH y a sus células diana podría influir en la eficacia de la infección viral *in vivo*. En segundo lugar, las personas que heredan dos copias defectuosas del gen del receptor CCR5 son resistentes al desarrollo del SIDA, aunque sufran exposiciones repetidas al VIH *in vivo*<sup>111</sup>. La frecuencia de los homocigotos para la mutación CCR5 protectora es de alrededor del 1 % en los norteamericanos blancos, mientras que entre el 18 y el 20 % de todas las personas son heterocigotas. Éstas no están protegidas frente al SIDA, pero en ellas el comienzo de la enfermedad es algo más tardío. En las poblaciones de África y Asia no se han encontrado homocigotos para esta mutación.

El descubrimiento de los correceptores para la infección por el VIH resolvió el problema planteado por algunas desconcertantes observaciones sobre el tropismo del VIH. Se sabía que las cepas del VIH podían clasificarse en dos grupos, según su capacidad para infectar a los macrófagos y a las células T CD4+. Las cepas con tropismo por los macrófagos (tropismo M), a pesar de su nombre, pueden infectar tanto a los macrófagos/monocitos como a células T recién aisladas en la sangre periférica (pero no a las células T propagadas mediante cultivos *in vitro*). Por el contrario, las cepas con tropismo para las células T sólo pueden infectar a este tipo de células, tanto recién aisladas como mantenidas en cultivos. Esta selectividad se debe al uso del correceptor; las cepas con tropismo M usan el receptor de  $\beta$ -quimiocina CCR5, mientras que las cepas con tropismo T se unen al receptor de  $\alpha$ -quimiocina CXCR4. Dado que CCR5 se expresa tanto en los monocitos como en las células T, ambos tipos celulares sucumben a la infección por células con tropismo M; sin embargo, CXCR4 se expresa únicamente en las células T y no en los monocitos/macrófagos,



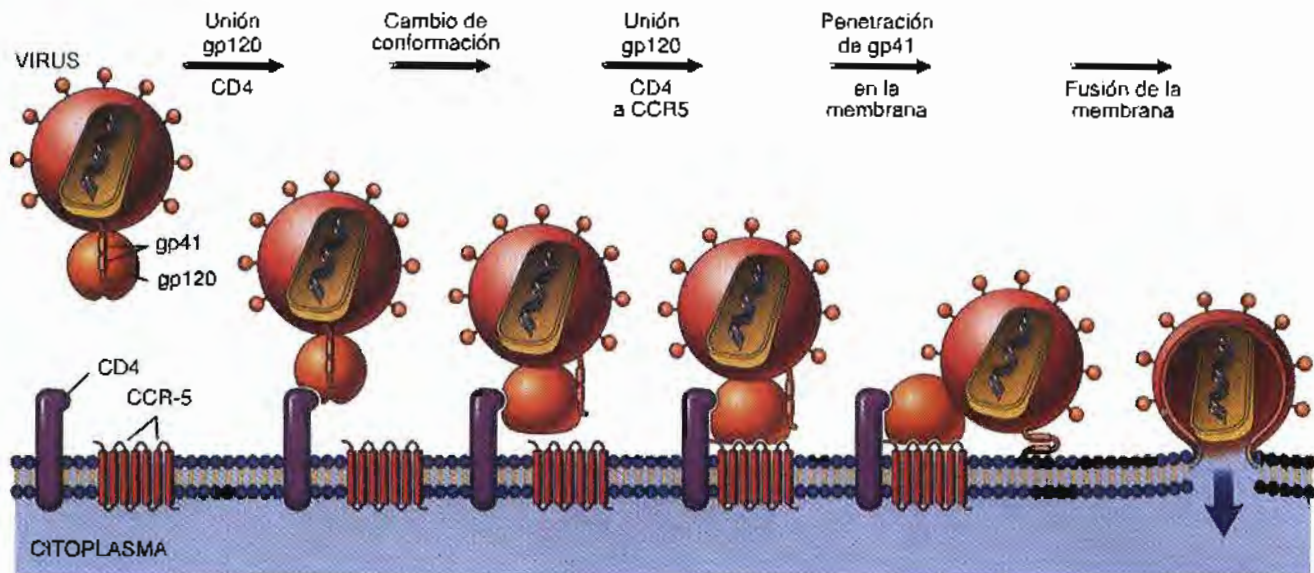


Figura 7-39

Bases moleculares de la entrada del VIH en las células huésped. Se ilustran las interacciones con CD4 y el coreceptor CCR5. (Adaptado con autorización de Wain-Hobson S: HIV. One on one meets two. *Nature* 384:117, 1996. Copyright 1996, Macmillan Magazines Limited.)

por lo que sólo las primeras son sensibles a la infección por estas cepas. Las células T primarias (recién aisladas) expresan tanto CCR5 como CXCR4, por lo que pueden ser infectadas por cualquiera de los dos tipos de cepas. En alrededor del 90 % de los casos, el VIH se transmite por cepas con tropismo M, por lo que en las primeras fases de la infección los pacientes son portadores, sobre todo, de estas cepas. Sin embargo, a medida que la infección evoluciona, se van acumulando gradualmente virus con tropismo T, que son especialmente virulentos y los responsables de la fase rápida final de progresión de la enfermedad<sup>112</sup>. Como la capacidad de unión a los correceptores reside en la proteína gp120 de la envoltura viral, se deduce que deben existir diferencias moleculares entre las moléculas gp120 de las cepas de tropismo M y de tropismo T. Así sucede; además, se cree que durante la evolución de la infección, las cepas con tropismo M evolucionan hacia el tropismo T mediante mutaciones de los genes que codifican gp120. Es probable que la transición resultante en la capacidad del virus para unirse a CXCR4 pero no a CCR5 sea importante en la patogenia del SIDA, ya que los virus con tropismo T (es decir, con tropismo para CXCR4) tienen una especial capacidad para provocar la destrucción de las células T. No se conoce con exactitud la razón por la que los virus con tropismo M son más eficientes en la transmisión de la enfermedad, aunque los estudios realizados aportan dos explicaciones posibles. La primera es que las células de Langerhans existentes en el epitelio de las mucosas expresan abundante cantidad de CCR5 pero no CXCR4, lo que impide la infección por los virus con tropismo T. La segunda es que la unión de las cepas con tropismo M al CCR5 de las células T activa a estas últimas para que produzcan factores quimioatrácticos para otras células T, lo que aumenta la población de dianas potenciales en la vecindad de la célula T infectada. Cuando las glicoproteínas de la envoltura de los virus con tropismo T se unen al receptor CXCR4, no producen este tipo de activación de las células T<sup>113</sup>.

Debido a la importancia de las interacciones VIH-coreceptor en la patogenia del SIDA, los investigadores tratan de encontrar la forma de impedirlo<sup>114</sup>. Una de las estrategias más innovadoras consiste en dirigir rhabdovirus manipulados con ingeniería genética hacia las células infectadas por el VIH. La envoltura natural de los rhabdovirus se sustituye por otra que lleva CD4 humano y CXCR4. Cuando se mezclan con las células infectadas por el VIH, se unen a las membranas de dichas células, ya que éstas expresan el complejo gp120/41 durante la gemación viral. Como los rhabdovirus lisan las células de los mamíferos, un rhabdovirus manipulado genéticamente que acceda a las células infectadas por el VIH las destruirá. Esta estrategia ha sido denominada, con gran propiedad, «combatir con fuego el fuego del VIH»<sup>115</sup>. Queda por ver si esta «viracética» puede ser útil. Tras esta revisión de los mecanismos de entrada del virus en la célula, procederemos ahora a exponer el resto del ciclo vital del VIH.

Una vez en el interior de la célula, el genoma viral sufre una transcripción inversa que conlleva la formación de cDNA (DNA proviral). En las células T quiescentes, el cDNA del VIH puede permanecer en el citoplasma en forma episómica lineal. En las células T en división, el cDNA adopta una forma circular, penetra en el núcleo y se integra en el genoma del huésped. Tras esta integración, el provirus puede permanecer encerrado en el cromosoma durante meses o años, por lo que la infección será latente. Otra posibilidad es que el DNA proviral se transcriba, dando lugar a la formación de partículas virales completas que salen de la célula por gemación a través de su membrana. Esta infección productiva, cuando se asocia a una gran gemación viral, conduce a la muerte celular (Fig. 7-40). Es importante señalar que, aunque el VIH-1 puede infectar a las células T en reposo, la iniciación de la transcripción del DNA proviral (y, por tanto, la infección productiva) sólo ocurre cuando la célula infectada es activada por una exposición a

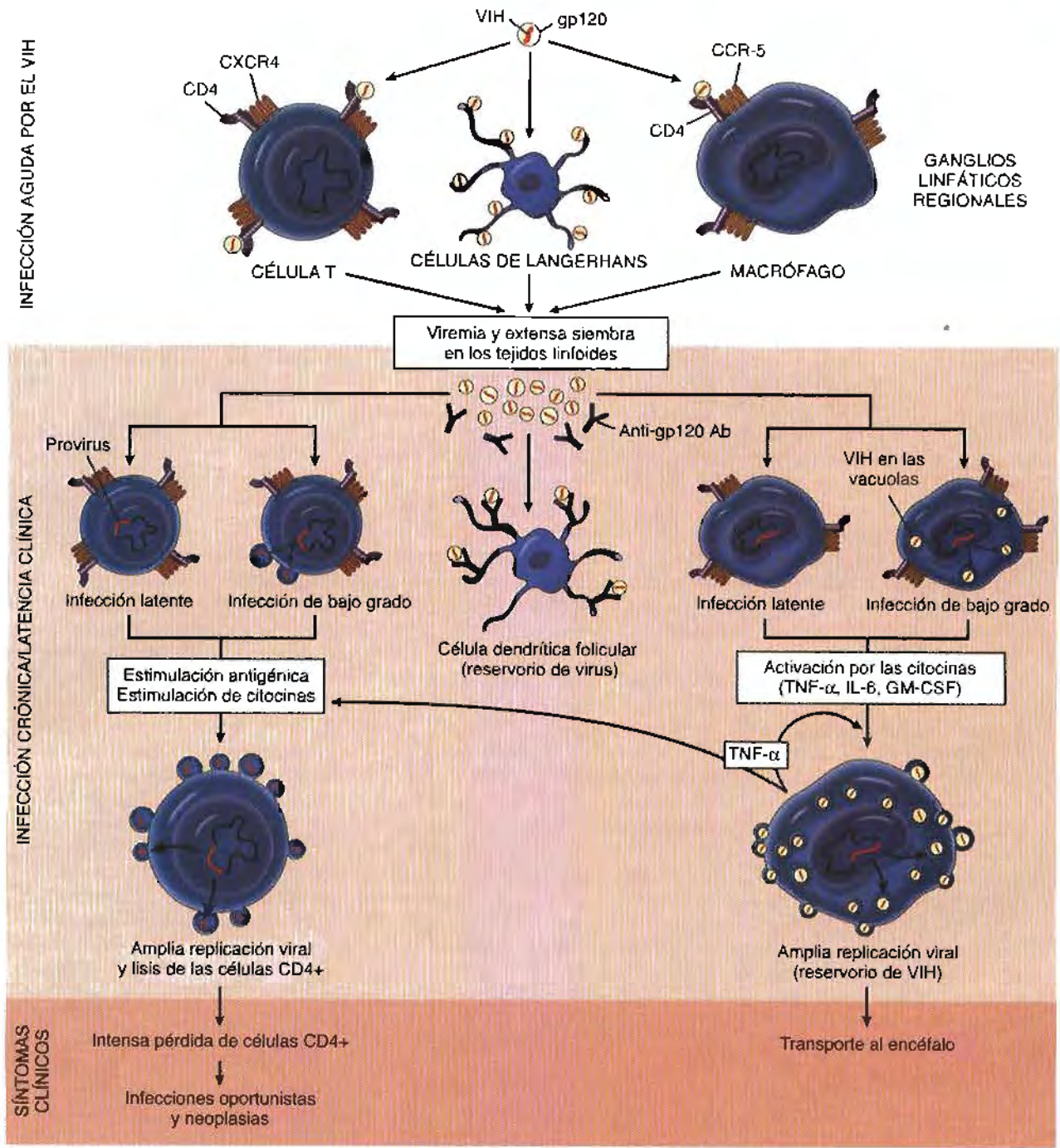


Figura 7-40

Patogénesis de la infección por el VIH-1. Inicialmente, el VIH-1 infecta directamente a las células T y a los macrófagos o es llevado hasta estas células por las células de Langerhans. La replicación del virus en los ganglios linfáticos regionales causa la viremia y una amplia siembra en los tejidos linfoides. Las respuestas inmunitarias del huésped controlan la viremia (*no mostrada*) y el paciente penetra en la fase de latencia clínica. En dicha fase, la replicación viral, tanto en las células T como en los macrófagos, continúa de manera incesante, aunque existe cierta contención inmunitaria del virus (*no mostrada*). La infección productiva (u otros mecanismos, *no mostrados*) provocan una degradación gradual de las células CD4+ y, cuando el organismo no puede reponer todas las que se destruyen, el número de células CD4+ cae y el paciente comienza a presentar los síntomas clínicos del SIDA completamente desarrollado. El virus también parasita a los macrófagos desde las primeras etapas, pero sin destruirlos, por lo que estas células actúan como transportadores del virus a los tejidos, en especial al encéfalo.

antígenos o citocinas. Por tanto, es evidente que los estímulos fisiológicos que favorecen la activación y el crecimiento de las células T normales causan la muerte de las infectadas por el VIH.

*De la exposición anterior podría deducirse que el mecanismo por el que el VIH provoca la lisis de las células T CD4+ es la infección productiva de las mismas. Sin embargo, a pesar de la incesante y, en último término, profunda pérdida de célu-*

las CD4+ de la sangre periférica, el número de células T con infección productiva existentes en la circulación es relativamente escaso, observación que ha dado lugar a muchas hipótesis (algunas descritas más adelante) para intentar explicar la pérdida de células T CD4+ por mecanismos distintos a la citólisis directa. Aunque se trata de un aspecto no completamente resuelto, existen algunas observaciones que pueden aclararlo.

- En las primeras fases de la enfermedad, el VIH coloniza los órganos linfoides (bazo, ganglios linfáticos, amígdalas) y es en éstos, y no en la sangre periférica, donde se encuentran los reservorios de células infectadas.
- Utilizando fármacos anti VIH-1 como sondas y modelos matemáticos de los cambios resultantes de los títulos del virus, se comprueba que cada día se producen alrededor de 100 000 millones de nuevas partículas virales y que mueren alrededor de 1000-2000 millones de células T CD4+<sup>116</sup>. Estos estudios del recambio de los virus y de las células T CD4+ indican que la pérdida celular puede justificarse por la destrucción de las células infectadas por el VIH. Al principio de la infección, el sistema inmunitario puede regenerar las células T destruidas, por lo que la tasa de pérdida de células T CD4+ es aparentemente baja, aunque en realidad está enmascarando la muerte celular masiva que tiene lugar sobre todo en los tejidos linfoides. Sin embargo, el acuerdo entre los investigadores sobre este aspecto no es total, por lo que se han propuesto varios mecanismos adicionales para justificar la pérdida de células T CD4+:

1. Pérdida de precursores inmaduros de las células T CD4+, bien por infección directa de las células progenitoras en el tiempo o bien por infección de las células accesorias que secretan las citocinas esenciales para la diferenciación de aquéllas. La observación de que los telómeros de las células CD4+ de los pacientes infectados por el VIH no son apreciablemente más cortos que los de los controles<sup>117</sup> no infectados respalda la idea de que la desaparición de las células CD4+ podría deberse en parte a una producción menor. Como los telómeros se acortan cada vez que la célula se divide, su longitud proporciona una estimación de las veces que la célula se ha dividido durante su vida. En caso de muerte masiva de células CD4+ con regeneración compensadora, la longitud de los telómeros debería acortarse (Capítulo 2).
2. Fusión de células infectadas y no infectadas con formación de sincitios (células gigantes) (Fig. 7-41). En cultivos de tejido, la gp120 expresada por células con infección productiva se une a las moléculas CD4 de las células T no infectadas, a lo que sigue la fusión celular. Las células fusionadas adoptan un aspecto *balonizado* y suelen morir al cabo de pocas horas. Esta propiedad de inducir la formación de sincitios se limita a las cepas del VIH-1 con tropismo T.
3. Apoptosis de células T CD4+ no infectadas debido a la unión de gp120 soluble a la molécula CD4, seguida de activación del receptor de célula T para los antígenos; este enlace cruzado de las moléculas CD4 y la activación de la célula T provoca la aparición de una señal aberrante y la activación de la vía de la apoptosis.

Aunque la gran disminución de las células T CD4+, un aspecto esencial en el SIDA, puede justificar la mayor parte de la inmunodeficiencia tardía en la infección por el VIH, existen

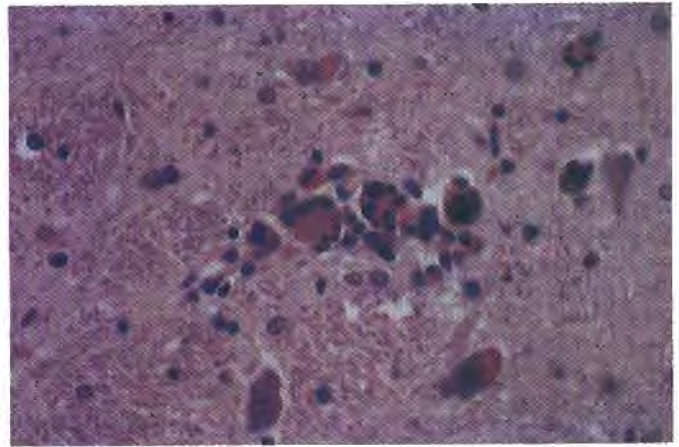


Figura 7-41

Infección por el VIH con formación de células gigantes en el encéfalo. (Cortesía del Dr. Dennis Burns, Departamento de Anatomía Patológica, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

pruebas convincentes de que *incluso en personas asintomáticas infectadas por el VIH pueden detectarse defectos cualitativos de las células T*. Estos defectos consisten en una reducción de la proliferación celular como respuesta a la activación por un antígeno, una disminución de las respuestas tipo  $T_H1$  en relación con las de tipo  $T_H2$ , defectos de la señalización intracelular y muchos otros. El desequilibrio entre las respuestas  $T_H1$  y  $T_H2$  hace que las respuestas humorales resulten favorecidas con respecto a las celulares. Durante la evolución de la enfermedad, se produce también una pérdida selectiva de las subpoblaciones de memoria de células T colaboradoras CD4+, posiblemente debida a que las células T de memoria expresan mayores niveles del correceptor CCR5 para el VIH. Esta observación explica la incapacidad de las células T de la sangre periférica para activarse cuando se encuentran frente a los antígenos de recuerdo habituales. La base de la alteración funcional de las células T es multifactorial y en la lista de mecanismos posibles se encuentran la anergia resultante de la unión de complejos antígeno gp120-anticuerpo a las moléculas CD4, la alteración de la presentación del antígeno por los anticuerpos anti-gp120 que establecen reacciones cruzadas uniéndose a las moléculas HLA de clase II de las células presentadoras de antígenos y anergia de un gran número de células T a consecuencia de la unión de los superantígenos derivados del VIH a las cadenas  $\beta$  de los receptores de células T.

Además de la infección y de la pérdida de células T CD4+, *la infección de los monocitos y los macrófagos es otro aspecto de suma importancia en la patogenia de la infección por el VIH*. Al igual que sucede con las células T, la mayoría de los macrófagos infectados por el VIH se encuentran en los tejidos y no en la sangre periférica. En algunos órganos, como el encéfalo y los pulmones, puede detectarse una frecuencia relativamente alta (10 a 50 %) de macrófagos con infección productiva. Es necesario subrayar varios aspectos de la infección de los macrófagos por el VIH<sup>118</sup>:

- Aunque la división celular es imprescindible para que la mayoría de los retrovirus se repliquen, el VIH-1 puede infectar y multiplicarse en macrófagos totalmente diferenciados inca-

paces de dividirse. Esta propiedad del VIH-1 depende del gen *vpr*. La proteína *vpr* permite que el complejo preintegración del VIH penetre en el núcleo a través de un poro nuclear.

- Los macrófagos infectados producen cantidades relativamente pequeñas de virus, mediante gemación, a partir de su superficie, pero contienen un gran número de partículas virales localizadas exclusivamente en vacuolas intracelulares. Aunque los macrófagos permiten la replicación del virus, al contrario de lo que sucede con las células T CD4+, son muy resistentes a sus efectos citopáticos.
- Con toda probabilidad, los macrófagos actúan como guardianes de la infección. Recuérdese que, en más del 90 % de los casos, la infección se transmite por cepas con tropismo M. Las cepas más virulentas con tropismo T surgen después, a lo largo de la evolución de la enfermedad, pero su eficacia para transmitir el virus es escasa. Esto indica que, en la patogenia de la infección por el VIH, la infección inicial de los macrófagos o de las células dendríticas podría desempeñar un papel importante.

La infección de los macrófagos por el VIH tiene tres implicaciones importantes. En primer lugar, los monocitos y los macrófagos son una verdadera fábrica y un reservorio del virus, cuyos productos permanecen muy protegidos frente a las defensas del huésped. En segundo lugar, los macrófagos proporcionan un vehículo seguro para el transporte del VIH a diversas partes del organismo, en especial al sistema nervioso. En tercer lugar, en los estadios avanzados de la infección por el VIH, cuando el número de células T CD4+ comienza a sufrir un marcado descenso, los macrófagos pueden ser una localización importante para la replicación viral continuada<sup>119</sup>.

Al contrario de lo que sucede con los macrófagos de los tejidos, la proporción de monocitos en la circulación infectada por VIH es baja, aunque muestren defectos funcionales no explicados que tienen implicaciones importantes para la defensa del huésped. Estos defectos consisten en una alteración de la actividad microbicida, disminución de la quimiotaxis, menor secreción de IL-2, secreción inadecuada de TNF- $\alpha$  y, lo más importante, escasa capacidad para presentar antígenos a las células T.

Se ha comprobado que, además de los macrófagos, existen otros dos tipos de células dendríticas que son dianas importantes para el inicio y el mantenimiento de la infección por VIH: las células dendríticas mucosas y foliculares. Se cree que las primeras, también llamadas células de Langerhans, capturan el virus y lo transportan hasta los ganglios linfáticos regionales, donde se produce la infección de las células T CD4+<sup>120</sup>. No se sabe si el virus infecta a la célula dendrítica o sólo es transportado en sus prolongaciones. Las células dendríticas foliculares de los centros germinales de los ganglios linfáticos son, al igual que los macrófagos, importantes reservorios de VIH. Aunque algunas de ellas resultan infectadas por el VIH, la mayoría de las partículas virales se encuentran sobre la superficie de sus prolongaciones dendríticas. Las células dendríticas foliculares poseen receptores para la porción Fc de las inmunoglobulinas, por lo que atrapan los viriones recubiertos de anticuerpos anti VIH<sup>121</sup>. Los viriones recubiertos por anticuerpos localizados en las células dendríticas foliculares conservan la capacidad para infectar a las células T CD4+ cuando éstas atraviesan la intrincada red formada por las prolongaciones dendríticas de estas células. En resumen, las célu-

las T CD4+, los macrófagos y las células dendríticas foliculares contenidas en los tejidos linfoides son las localizaciones principales de la infección por el VIH y de su persistencia.

Una característica importante de la infección por el VIH, es la infección crónica de bajo grado o latente de las células T y de los macrófagos. Al principio de la enfermedad, el porcentaje de células T CD4+ de la sangre y de los ganglios linfáticos que expresan el virus es muy pequeño, aunque con la reacción en cadena de la polimerasa puede demostrarse que hasta el 30 % de las células de los ganglios linfáticos son portadoras del genoma del virus. Se acepta, en general, que el provirus integrado, sin expresión viral (infección latente), puede permanecer en las células durante meses o años. Incluso con un potente tratamiento antiviral, con el que prácticamente se logra esterilizar la sangre periférica, el virus latente sigue oculto en el interior de las células T CD4+ de los ganglios linfáticos. Según algunos cálculos, el 0.05 % de las células T CD4+ que permanecen en reposo en los ganglios linfáticos sufren una infección latente. Como son células de memoria, su vida es muy larga, con una esperanza de meses o años<sup>122</sup>. Sólo cuando se produce la activación celular puede el virus completar su ciclo vital en las células con infección latente, con la consiguiente muerte por lisis de éstas. Para comprender la base molecular de la liberación a partir de la latencia, se considerarán brevemente los acontecimientos asociados a la activación de las células T colaboradoras CD4+. Es bien conocido que la activación de dichas células inducida por un antígeno o por un mitógeno se asocia a la transcripción de genes que codifican la citocina IL-2 y su receptor (IL-2R). A nivel molecular, este proceso se lleva a cabo en parte por la inducción de un factor de unión nuclear denominado NF- $\kappa$ B (factor nuclear  $\kappa$ B). En las células T en reposo, el NF- $\kappa$ B permanece secuestrado en el citoplasma dentro de un complejo en el que también hay miembros de la familia I- $\kappa$ B. La activación celular por antígeno o citocinas (p. ej., TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-2) induce a las cinasas citoplasmáticas, que liberan el NF- $\kappa$ B de su unión a I- $\kappa$ B, lo que permite su paso al núcleo. Una vez allí, el NF- $\kappa$ B se une a secuencias potenciadoras (lugares  $\kappa$ B) en el interior de regiones promotoras de varios genes, entre ellos los de citocinas expresadas por las células activadas<sup>123</sup>. Las secuencias de repetición terminal largas (LTR, *long terminal repeat*) que rodean al genoma del VIH contienen también lugares  $\kappa$ B similares, que pueden ser activados por los mismos factores reguladores nucleares. Imaginemos ahora que una célula CD4+ con infección latente encuentra un antígeno ambiental. La inducción del NF- $\kappa$ B de esta célula (una respuesta fisiológica) activará la transcripción del DNA proviral del VIH (resultado patológico), y éste acabará por dar lugar a la producción de viriones y a la lisis de la célula. Además, el TNF- $\alpha$ , una citocina producida por los macrófagos activados, también conduce a la activación transcripcional del mRNA del VIH mediante la producción de factores nucleares que se unen a los elementos potenciadores  $\kappa$ B del VIH. Otras citocinas proinflamatorias, como TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ , IFN- $\gamma$ , IL-6 y GM-CSF, estimulan asimismo la producción de VIH-1 por los macrófagos. Muchas de estas citocinas se producen durante la respuesta inmunitaria normal y, de ellas, el TNF- $\alpha$  sintetizado por los macrófagos, es de especial importancia, ya que puede actuar tanto de forma autocrina como para-crina (véase Fig. 7-40). Las citocinas antiinflamatorias, como IL-10, inhiben la replicación de VIH-1 a través de una regulación a la baja de la producción de citocinas inductoras del virus. Por tanto, parece que el VIH medra cuan-

do los macrófagos y las células T del huésped reciben una activación fisiológica, lo que podría describirse como «una subversión desde el propio interior». Esta activación *in vivo* puede ser consecuencia de la estimulación antigénica, sobre todo por otros microorganismos patógenos como citomegalovirus, VEB, virus de la hepatitis B y *M. tuberculosis*. La forma de vida de la mayoría de los pacientes infectados por el VIH en Estados Unidos los hace estar en una situación de riesgo importante de exposiciones repetidas a otras enfermedades de transmisión sexual, mientras que en África es probable que las condiciones socioeconómicas impongan un mayor carga de infecciones microbianas crónicas. Es fácil comprender la forma en que puede establecerse un círculo vicioso de destrucción celular en los pacientes con SIDA. Las infecciones múltiples a las que son propensos estos pacientes, a causa de la alteración funcional de las células T colaboradoras, trae consigo la producción de citocinas proinflamatorias que, a su vez, estimulan aún más la producción de VIH, con la consiguiente infección y pérdida de nuevas células T CD4+.

Aunque la atención se ha centrado en gran medida en las células T y en los macrófagos, por ser éstos las posibles dianas de la infección por el VIH, los pacientes con SIDA muestran también profundas alteraciones de la función de las células B. Paradójicamente, estos enfermos tienen hipergammaglobulinemia e inmunocomplejos circulantes debidos a la activación policlonal de las células B. Este fenómeno puede ser consecuencia de múltiples factores que establecen interacciones en-

tre ellos, como las infecciones por citomegalovirus o VEB, ambos activadores de las células B policlonales; la propia gp141 puede estimular el crecimiento y la diferenciación de las células B, mientras que los macrófagos infectados por el VIH producen mayores cantidades de IL-6, lo que favorece la activación de las células B. *A pesar de la presencia de células B activadas espontáneamente, los pacientes con SIDA son incapaces de fabricar anticuerpos frente a un nuevo antígeno.* En parte, ello puede deberse a la defectuosa colaboración de las células T, pero también falta la respuesta de anticuerpos frente a los antígenos que no depende de las células T, lo que indica que debe haber otros defectos de la población B. La alteración de la inmunidad humoral deja al paciente indefenso frente a infecciones diseminadas causadas por bacterias encapsuladas, como *S. pneumoniae* y *H. influenzae*, para cuya opsonización efectiva son necesarios los anticuerpos.

Las células T CD4+ tienen una misión esencial en la regulación de la respuesta inmunitaria: producen gran cantidad de citocinas, como IL-2, IL-4, IL-5, IFN- $\gamma$ , factores quimiotácticos para los macrófagos y factores de crecimiento hematopoyético (p. ej., GM-CSF). Por tanto, la pérdida de esta «célula maestra» tiene un efecto de onda sobre prácticamente todas las demás células del sistema inmunitario, tal como ilustra la Figura 7-42 y resume el Cuadro 7-11.

**Patogenia de la afectación del sistema nervioso central.** La patogenia de las manifestaciones neurológicas merece una

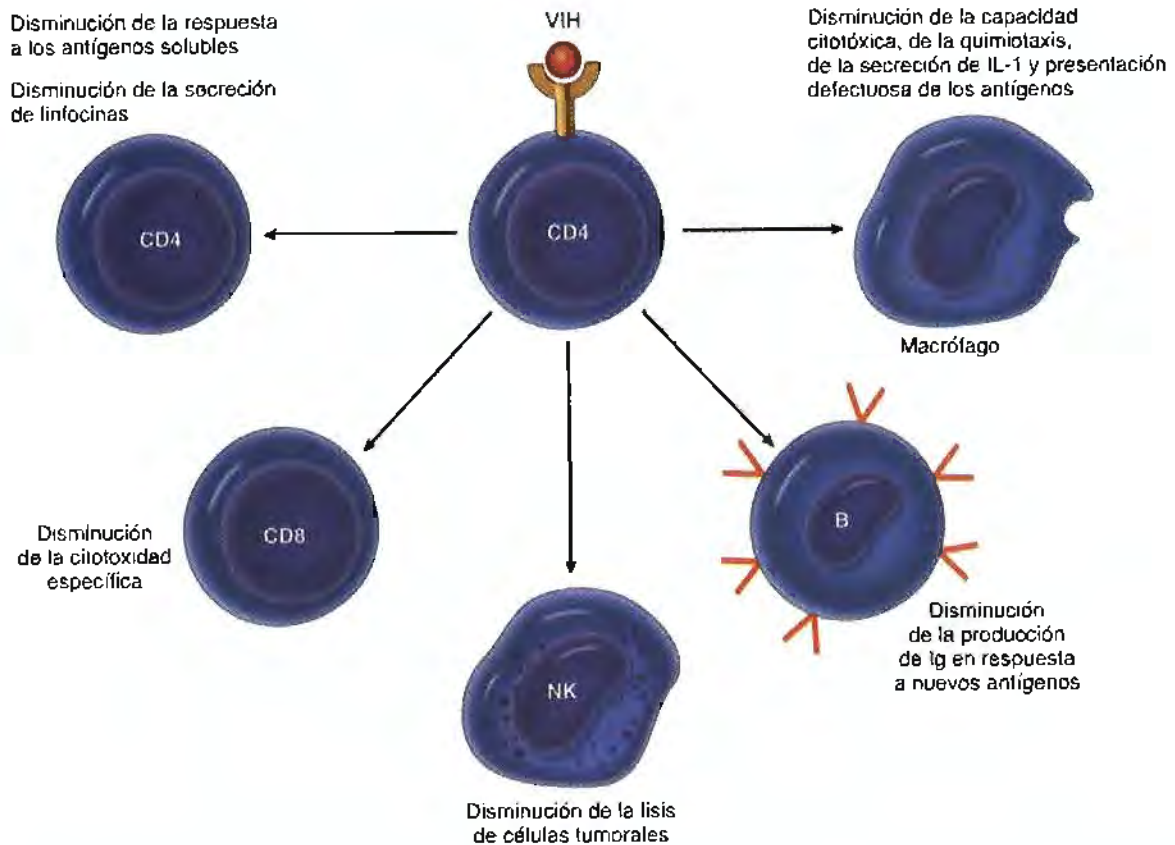


Figura 7-42

Los diversos efectos de la pérdida de células T CD4+ secundaria a la infección por el VIH.

**Tabla 7-11. PRINCIPALES ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN INMUNITARIA EN EL SIDA**

**Linfopenia**

Debida predominantemente a la pérdida selectiva de células T colaboradoras-inducidas CD4+; inversión del cociente CD4:CD8

**Disminución de la función de las células T *in vivo***

Pérdida preferencial de las células T de memoria  
Susceptibilidad a infecciones oportunistas  
Susceptibilidad a las neoplasias  
Disminución de la hipersensibilidad retardada

**Alteración de la función de las células T *in vitro***

Disminución de la respuesta proliferativa a los mitógenos, aloantígenos y antígenos solubles  
Disminución de la citotoxicidad específica  
Disminución de la función colaboradora para la producción de inmunoglobulinas inducida por el mitógeno *pokeweed* en las células B  
Disminución de la producción de IL-2 e IFN- $\gamma$

**Activación policlonal de las células B**

Hiper gammaglobulinemia e inmunocomplejos circulantes  
Incapacidad para dar una respuesta de anticuerpo *de novo* frente a un nuevo antígeno  
Ausencia de respuesta a las señales normales que activan a las células B *in vitro*

**Alteraciones de las funciones de los monocitos y macrófagos**

Disminución de la quimiotaxis y la fagocitosis  
Disminución de la expresión de antígenos HLA de clase II  
Disminución de la capacidad para presentar antígenos a las células T  
Aumento de la secreción espontánea de IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6

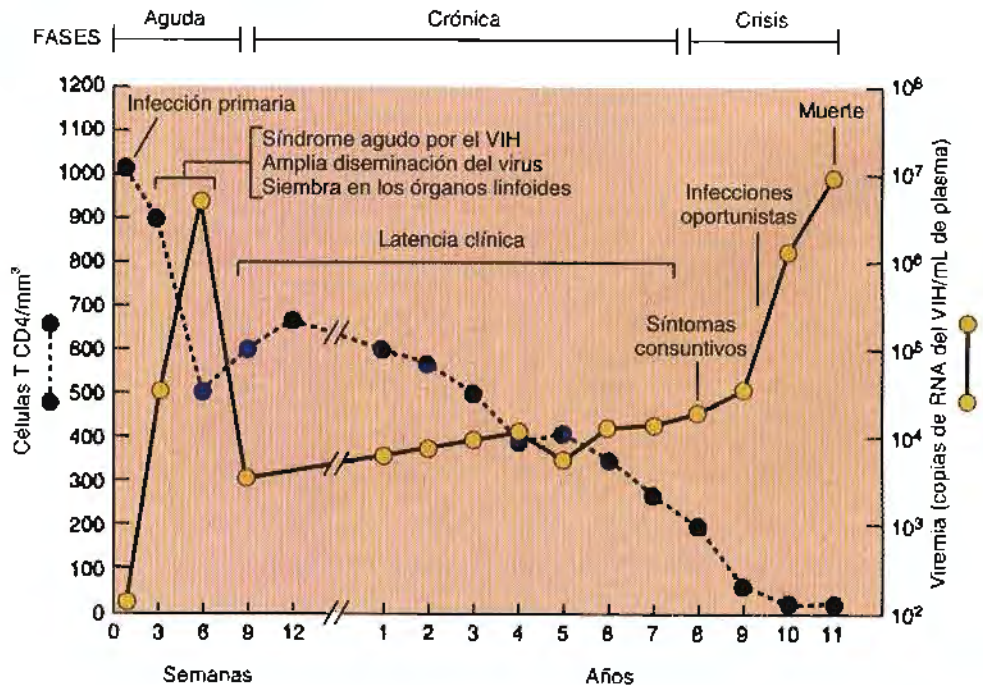
tanto, se acepta en general que el VIH llega al sistema nervioso central en los monocitos infectados y, en consecuencia, los VIH aislados en el encéfalo son casi exclusivamente cepas con tropismo M. Sin embargo, el mecanismo por el que el VIH produce la lesión encefálica sigue sin estar claro. Como el VIH no infecta a las neuronas y como la amplitud de las alteraciones neuropatológicas suele ser menor de lo que cabría esperar teniendo en cuenta la gravedad de los síntomas neurológicos, la mayor parte de los autores creen que el trastorno neurológico depende de forma indirecta de los productos virales y de los factores solubles producidos por los macrófagos o la microglia. Entre los primeros se encuentran los culpables habituales, como IL-1, TNF- $\alpha$  e IL-6. Se ha implicado también al óxido nítrico producido por las neuronas por el estímulo de gp41<sup>125</sup> y a una acción directa de gp120 soluble del VIH sobre las neuronas. Según algunos investigadores, estas diversas neurotoxinas solubles actúan favoreciendo una entrada excesiva de Ca<sup>2+</sup> en las neuronas a través de su acción sobre los canales iónicos regulados por el glutamato que modulan el contenido de calcio intracelular<sup>126</sup>.

**Evolución natural de la infección por el VIH.** La mejor forma de comprender la evolución de la infección por el VIH es considerando la interrelación entre el VIH y el sistema inmunitario. Pueden reconocerse tres fases que reflejan la dinámica de la interacción entre el virus y el huésped: 1) una fase aguda inicial, 2) una fase crónica intermedia y 3) una fase de crisis final (Fig. 7-43)<sup>127</sup>. Los cuatro subgrupos clínicos de infección por el VIH propuestos por los Centers for Disease Control (CDC) pueden asignarse razonablemente a las tres fases de la infección (Tabla 7-12). Se presentarán primero las características fundamentales de las tres fases de la infección por el VIH y los síndromes clínicos a los que se asocian, y después se referirán los hallazgos virológicos e inmunológicos sucesivos que se observan a lo largo de la evolución de la enfermedad.

atención especial porque, junto al sistema linfóide, el sistema nervioso es una diana importante de la infección por el VIH<sup>124</sup>. En el encéfalo, los tipos celulares infectados por el VIH son, predominantemente, los macrófagos y las células pertenecientes a la estirpe monocitaria y macrófaga (microglia). Por

**Figura 7-43**

Evolución típica de la infección por el VIH. Durante la etapa inicial que sigue a la infección primaria, tienen lugar una diseminación amplia del virus y un neto descenso del número de células T CD4+ en la sangre periférica. A continuación, se produce una respuesta inmunitaria frente al VIH, con disminución de la viremia y un período prolongado de latencia clínica en el que, sin embargo, la replicación del virus no cesa. El recuento de células T CD4+ va disminuyendo gradualmente durante los años siguientes hasta alcanzar un nivel crítico, por debajo del cual existe un riesgo sustancial de desarrollar infecciones oportunistas. (Modificado de Fauci AS, Lane HC. Human immunodeficiency virus disease: AIDS and related conditions. En Fauci AS, y cols. (eds.): Harrison's Principles of Internal Medicine, 14.ª edición. New York, McGraw-Hill, 1997, página 1791.)



**Tabla 7-12. FASES DE LA INFECCIÓN POR EL VIH Y CATEGORÍAS CORRESPONDIENTES DE LA CLASIFICACIÓN DE LOS CDC**

Fase	Clasificación CDC
Aguda inicial	Grupo I: infección aguda
Crónica intermedia	Grupo II: infección asintomática
	Grupo III: adenopatías generalizadas persistentes
Crisis final	Grupo IV:
	Subgrupo A: enfermedad consuntiva
	Subgrupo B: enfermedad neurológica
	Subgrupo C: infección secundaria
	Subgrupo D: neoplasia secundaria
	Subgrupo E: otros cuadros

CDC, Centers for Disease Control.

La fase aguda inicial corresponde a la primera respuesta de un adulto inmunocompetente frente a la infección por el VIH. En un principio, se caracteriza por un elevado nivel de producción de virus, viremia y una amplia siembra de los tejidos linfoides. Sin embargo, el desarrollo de una respuesta inmunitaria antiviral permite controlar fácilmente la infección inicial. Clínicamente, esta fase se asocia a una enfermedad aguda autolimitada que afecta al 50-70 % de los adultos infectados por el VIH. Los síntomas son inespecíficos y consisten en malestar de garganta, mialgias, fiebre, pérdida de peso y fatiga. También pueden ocurrir otras manifestaciones clínicas, como erupción cutánea, adenopatías cervicales, diarrea y vómitos. Estos síntomas aparecen entre 3 y 6 semanas después de la infección y ceden espontáneamente de 2 a 4 semanas más tarde<sup>128</sup>.

La fase crónica intermedia corresponde a un estadio de relativa contención del virus, asociado a un período de latencia clínica. El sistema inmunitario permanece casi intacto, pero la replicación del VIH es continua, sobre todo en los tejidos linfoides, y puede prolongarse durante varios años. Los pacientes están asintomáticos (grupo II de los CDC) o pueden desarrollar adenopatías generalizadas y persistentes (grupo III). Además, muchos sufren infecciones oportunistas menores, como muguet y herpes zóster. También puede aparecer trombocitopenia (Capítulo 14). Las adenopatías persistentes con importantes síntomas consuntivos (fiebre, erupción, fatiga) reflejan el comienzo de la descompensación del sistema inmunitario, la progresión de la replicación viral y el inicio de la fase de crisis.

La fase de crisis final se caracteriza por el hundimiento de las defensas, un aumento espectacular del número de virus en el plasma y el desarrollo de la enfermedad clínica. Lo típico es que los pacientes tengan fiebre persistente (> 1 mes), fatiga, pérdida de peso y diarrea; el recuento de células CD4+ es inferior a 500/ $\mu$ L. Tras un intervalo variable, se producen graves infecciones oportunistas, neoplasias secundarias o una enfermedad neurológica clínica (todo ellos agrupado bajo el término de cuadros que definen el SIDA), y se dice que el paciente ha desarrollado un SIDA. Además, según las normas actuales de los CDC, se considera que cualquier persona infectada y que tenga menos de 200 células T CD4+/ $\mu$ L padece un SIDA.

En ausencia de tratamiento, la mayoría de los pacientes (aunque no todos) con infección por el VIH progresan hacia el

SIDA tras una fase crónica de 7 a 10 años de duración. Las excepciones a este patrón típico corresponden a pacientes sin progresión a largo plazo y a los que progresan rápidamente. Los primeros se definen como individuos infectados por el VIH-1 que permanecen asintomáticos durante al menos 10 años, con recuentos de CD4+ estables y bajos niveles de viremia plasmática. Por el contrario, en los casos de progresión rápida, la fase crónica intermedia se reduce a 2-6-3 años a partir de la infección primaria. Las posibles causas de estas variantes evolutivas se comentarán más adelante.

Tras esta revisión de las tres fases de la infección por el VIH, se pueden considerar algunos detalles de las relaciones entre el huésped y el virus a lo largo de la evolución de una infección típica. El virus puede penetrar inicialmente por una superficie mucosa, por ejemplo en un coito vaginal, o por la exposición a la sangre (grietas en la mucosa rectal, drogadicción por vía intravenosa). Desde su puerta de entrada en la mucosa, las células de Langerhans transportan el virus hasta los ganglios linfáticos regionales. El virus inoculado en la sangre es eliminado rápidamente a su paso por el bazo y los ganglios linfáticos. Por tanto, sea cual sea el modo de penetración, la replicación inicial del virus se efectúa en los órganos linfoides para después pasar a la sangre, y es entonces cuando el paciente experimenta el síndrome agudo antes descrito. Esta fase se caracteriza inicialmente por las elevadas concentraciones de virus en el plasma y por una reducción brusca, y a veces intensa, del recuento de células T CD4+. Durante este período, el VIH puede aislarse fácilmente en la sangre, mientras que en el semen aparecen niveles altos de antígeno p24. Sin embargo, muy pronto se desarrolla una respuesta inmunitaria específica frente al virus, que se pone de manifiesto por la seroconversión (lo que suele suceder en las 3 a 7 semanas siguientes a la exposición presunta) y, lo que es más importante, por el desarrollo de células T citotóxicas CD8+ específicas del virus. Las células T citotóxicas específicas del VIH se detectan en la sangre aproximadamente al mismo tiempo que los títulos virales comienzan a caer, y probablemente sean las responsables de la contención de la infección por el VIH<sup>129</sup>. Cuando la replicación del virus se detiene, las células T CD4+ recuperan cifras casi normales, lo que señala el fin de la fase aguda inicial. Aunque la viremia disminuya, se mantienen la amplia diseminación y siembra del virus, sobre todo en los órganos linfoides. Al formarse anticuerpos anti VIH, se producen inmunocomplejos ricos en viriones, que son atrapados por las células dendríticas foliculares de los centros germinales. Como se comentó anteriormente, tanto en las células T CD4+ como en los macrófagos de los ganglios linfáticos puede encontrarse VIH tanto latente como en replicación, siendo fácil detectar partículas virales sobre la superficie de las células dendríticas foliculares.

La carga viral al final de la fase aguda refleja el equilibrio alcanzado tras la batalla inicial entre el virus y el huésped, y en un paciente determinado permanece bastante estable durante varios años. Este nivel de equilibrio estable de la viremia permite predecir con gran exactitud la velocidad de progresión de la enfermedad. En un estudio, sólo el 8 % de los pacientes con una carga viral inferior a 4350 copias de mRNA del virus/ $\text{mm}^3$  progresaron hacia un SIDA completamente desarrollado en cinco años, mientras que el 62 % de los que tenían cargas virales superiores a 36 270 copias desarrollaron la enfermedad en el mismo período<sup>130</sup>. Por tanto, desde un punto de vista prácti-

co, la magnitud de la viremia, medida como RNA del VIH-1, es el mejor indicador de la progresión de la enfermedad y tiene un gran valor clínico para el tratamiento de los pacientes con infección por el VIH<sup>131</sup>.

Sea cual sea la carga viral, durante las fases intermedia y crónica se produce una batalla continua entre el VIH y el sistema inmunitario del huésped. La respuesta de células T citotóxicas CD8+ permanece activada, y se mantiene el amplio recambio de virus y de células CD4+. Sin embargo, como ya se ha dicho, debido a la inmensa capacidad de regeneración del sistema inmunitario, éste puede reponer una gran proporción de las células CD4+ perdidas. Por tanto, el descenso del número de células CD4+ en la sangre es poco marcado. Tras un extenso y variable período de tiempo, comienza a producirse una erosión gradual de estas células y, al mismo tiempo, el resto de las defensas inician su deterioro, se produce un aumento de la proporción de células CD4+ supervivientes que están infectadas por el VIH y de la carga viral por célula CD4+. Como cabría esperar, el paso de virus a la sangre aumenta. No se conoce con exactitud la forma en que el VIH escapa al control inmunitario. Es probable que las células T citotóxicas CD8+ controlen al virus a través de la lisis de las células CD4+ antes de que el virus complete su ciclo vital. Las células CD8+ secretan, además, quimiocinas C-C, como MIP-1, que podrían bloquear la entrada del virus en células CD4+ ocupando el correceptor CCR5. Durante la fase crónica prolongada, en la que se produce la gran replicación del virus, surgen viriones mutantes del VIH cuyas proteínas de superficie no son reconocidas por las células T citotóxicas, lo que podría contribuir a su escape de la contención inmunitaria; no obstante, el cuadro es aún muy oscuro a este respecto<sup>132</sup>.

Como la pérdida de la contención inmunitaria se asocia al descenso de células CD4+, la clasificación de la infección por el VIH propuesta por los CDC estratifica a los pacientes en tres categorías a partir de sus recuentos de células CD4+: número de CD4+ mayor o igual a 500/ $\mu$ L, de 200 a 499/ $\mu$ L o inferior a 200/ $\mu$ L. En general, los pacientes del primer grupo están asintomáticos; un recuento inferior a 500 se asocia a la aparición de los síntomas iniciales, y una reducción de los niveles de células CD4+ por debajo de 200 significa una inmunodepresión intensa. Desde el punto de vista clínico, los recuentos de CD4+ son un factor complementario importante de las mediciones de la carga de VIH. Sin embargo, el significado de ambas mediciones es ligeramente distinto: mientras que los recuentos de células CD4+ indican el punto en que se encuentra la enfermedad en el momento de la medición, la carga viral proporciona información sobre la dirección hacia la que se encamina la enfermedad.

De todo lo anterior se desprende que la replicación del virus es continua durante las tres fases de la infección. Incluso durante la fase clínica latente, antes de que se produzca una disminución importante del recuento de células CD4+, el recambio del virus es intenso. En otras palabras, en la infección por el VIH no existe una verdadera fase de latencia microbiológica, esto es, una fase durante la que todo el VIH se encuentre en forma de DNA proviral y no existan células con infección productiva. Por tanto, el tratamiento contra el retrovirus debe iniciarse en las primeras fases de la enfermedad, antes de que aparezcan sus síntomas clínicos.

Antes de concluir esta exposición sobre las relaciones entre el virus y el huésped, hay que hacer algunos comentarios so-

bre los pacientes en los que la enfermedad no progresa a largo plazo. Las personas pertenecientes a este grupo se mantienen asintomáticas durante largos períodos de tiempo (10 años), sus niveles de viremia son bajos y sus recuentos de células CD4+ permanecen estables. Estos pacientes con una evolución clínica tan poco frecuente han sido objeto de gran atención, con la esperanza de que su estudio pueda arrojar luz sobre los factores del huésped y del virus que influyen en la progresión de la enfermedad. Por el momento, los estudios efectuados indican que se trata de un grupo heterogéneo en lo que se refiere a los factores que influyen en la evolución de la enfermedad. En un pequeño subgrupo de ellos, el VIH que produce la infección presenta mutaciones o deleciones del gen *nef*, lo que sugiere que las proteínas *nef* son esenciales para la progresión de la enfermedad. En la mayoría de los casos, los virus aislados no muestran anomalías cualitativas. En todos estos pacientes existen signos de una respuesta inmunitaria anti VIH energética. Así, muestran niveles elevados de células citotóxicas CD8+ específicas frente al VIH y estos niveles se mantienen elevados durante toda la evolución de la enfermedad. Sin embargo, no está claro si esta potente respuesta CD8+ es la causa o la consecuencia de la lentitud de la progresión. Es de esperar que los nuevos estudios proporcionen las respuestas a éstas y a otras cuestiones fundamentales en relación con la progresión de la enfermedad.

**Manifestaciones clínicas.** Las manifestaciones clínicas de la infección por el VIH pueden deducirse fácilmente de la exposición anterior. Oscilan desde una enfermedad aguda leve a una enfermedad grave. Como ya se han descrito las manifestaciones clínicas más sobresalientes de las fases aguda inicial y de la crónica intermedia, aquí se resumirán las correspondientes a la fase terminal, habitualmente conocida como SIDA.

En Estados Unidos, el paciente adulto con SIDA típico tiene fiebre, pérdida de peso, diarrea, adenopatías generalizadas, múltiples infecciones oportunistas, afectación neurológica y, en muchos casos, neoplasias secundarias. Las infecciones y las neoplasias recogidas en la Tabla 7-13 son las incluidas en la definición de vigilancia del SIDA<sup>133</sup>.

Las infecciones oportunistas son las responsables de alrededor del 80 % de las muertes de los pacientes con SIDA. Su espectro experimenta un cambio constante, debido a los avances de la profilaxis y al aumento de la esperanza de vida de las personas infectadas por el VIH. Aquí se hará un breve resumen de algunas de las infecciones oportunistas más frecuentes; no obstante, se dispone de amplias revisiones publicadas sobre el tema<sup>134</sup>.

La neumonía causada por el hongo oportunista *P. carinii* (que representa una reactivación de una infección latente previa) constituye la manifestación inicial en alrededor del 20 % de los casos, mientras que el 50 % de los pacientes con SIDA la sufren en algún momento de la evolución de su enfermedad. El riesgo de adquirir esta infección es extraordinariamente alto en las personas cuyo recuento de células CD4+ es inferior a 200/ $\mu$ L. El desarrollo de una profilaxis efectiva permitió obtener un descenso sustancial en la incidencia de esta enfermedad en los últimos años, con un aumento paralelo del número de pacientes en los que la manifestación inicial del SIDA es una infección oportunista distinta a la neumonía por *P. carinii*. Entre los patógenos más frecuentes se encuentran: *Candida*, citomegalovirus, micobacterias típica y atípicas, *Cryptococcus neoformans*, *Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium*, virus herpes simple, papovavirus e *Histoplasma capsulatum*<sup>135</sup>.



**Tabla 7-13. INFECCIONES Y NEOPLASIAS DEFINITORIAS DEL SIDA IDENTIFICADAS EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH**

### Infecciones

#### Infecciones por protozoos y helmintos

Criptosporidiosis o isosporidiosis (enteritis)  
Neumocitosis (neumonía o infección diseminada)  
Toxoplasmosis (neumonía o infección del SNC)

#### Infecciones por hongos

Candidiasis (esofágica, traqueal o pulmonar)  
Criptococosis (infección del SNC)  
Coccidioidomicosis (diseminada)  
Histoplasmosis (diseminada)

#### Infecciones bacterianas

Micobacteriosis (atípicas, p. ej., *M. avium-intracellulare*, diseminada o extrapulmonar; *M. tuberculosis*, pulmonar o extrapulmonar)  
Nocardiosis (neumonía, meningitis, diseminada)  
Infecciones diseminadas por *Salmonella*

#### Infecciones virales

Citomegalovirus (pulmonar, intestinal, retinitis, SNC)  
Virus herpes simple (localizada o diseminada)  
Virus varicela-zóster (localizada o diseminada)  
Leucoencefalopatía multifocal progresiva

### Neoplasias

Sarcoma de Kaposi  
Linfomas no hodgkinianos de células B  
Linfoma primario del encéfalo  
Carcinoma infiltrante del cuello uterino

SNC, sistema nervioso central.

La infección micótica más común en los pacientes con SIDA es la *candidiasis*. Las infecciones por *Candida* de la cavidad bucal (muguet) y del esófago son las dos manifestaciones clínicas más frecuentes de candidiasis en los pacientes infectados por el VIH. En las personas infectadas por el VIH pero asintomáticas, la candidiasis oral es un signo de descompensación inmunitaria que suele anunciar la transición hacia el SIDA. La candidiasis invasora no es frecuente en los pacientes con SIDA y, por lo general, sólo se encuentra en los casos de neutropenia inducida por los fármacos o cuando se utilizan catéteres permanentes. El *citomegalovirus* puede producir una enfermedad diseminada, aunque lo más frecuente es que afecte a los ojos y al aparato digestivo. Se encuentra coriorretinitis en alrededor del 25 % de los pacientes, mientras que el 10 % desarrollan una enfermedad gastrointestinal que se manifiesta por esofagitis y colitis, esta última con múltiples ulceraciones de la mucosa. La retinitis por citomegalovirus se encuentra casi exclusivamente en pacientes con recuentos de células CD4+ inferiores a 50/mm<sup>3</sup>. Las infecciones bacterianas diseminadas por *micobacterias atípicas* (sobre todo *M. avium-intracellulare*) son más tardías y se producen en el contexto de una inmunodepresión intensa. Alrededor del 40 % de los pacientes con SIDA muestran signos clínicos de infección diseminada, pero en los estudios necrópsicos la incidencia llega al 80 %. Coincidiendo con la epidemia de SIDA, la incidencia de tuberculosis ha aumentado de manera espectacular<sup>136</sup>.

En los pacientes con SIDA se producen tanto una reactivación de la enfermedad pulmonar latente como brotes de infección primaria<sup>137</sup>. Al contrario que en la infección por micobacterias atípicas, la producida por *M. tuberculosis* se manifiesta ya al principio de la evolución del SIDA. Como sucede con las tuberculosis en otros contextos, la infección puede limitarse a los pulmones o afectar a múltiples órganos. El patrón de expresión depende del grado de inmunodepresión; la diseminación es más frecuente en los enfermos con recuentos de células CD4+ muy bajos. Resulta muy preocupante saber que los distintos informes reflejan un número creciente de cultivos resistentes a múltiples fármacos.

La *criptococosis* afecta a alrededor del 10 % de los pacientes con SIDA y entre las infecciones que atazan a las personas infectadas por el VIH ocupa el segundo lugar, sólo superada por la candidiasis. Como en otros tipos de inmunodepresión, la principal manifestación clínica de la criptococosis es la meningitis. Al contrario que *Cryptococcus*, *T. gondii*, otro frecuente invasor del SNC de los pacientes con SIDA, produce encefalitis y es el responsable del 50 a 60 % de las lesiones ocupantes de espacio en el sistema nervioso central. El virus JC, un papovavirus, es otra causa importante de infección del sistema nervioso central en estos pacientes y produce la leucoencefalopatía multifocal progresiva (Capítulo 30). La infección por el virus herpes simple se manifiesta por ulceraciones mucocutáneas que afectan a la boca, el esófago, los genitales externos y la región perianal. La *diarrea persistente*, tan habitual en los pacientes con SIDA, suele deberse a infecciones por protozoos como *Cryptosporidium*, *Isospora belli* o microsporidios. Estos pacientes tienen una diarrea acuosa crónica profusa con pérdida masiva de líquido. La diarrea también puede ser secundaria a infecciones por bacterias intestinales, como *Salmonella* y *Shigella*, así como a *M. avium-intracellulare*. La depresión de la inmunidad humoral hace que los pacientes con SIDA sean propensos a sufrir graves neumonías bacterianas recidivantes.

Estos pacientes presentan una elevada incidencia de determinados tumores, especialmente de sarcoma de Kaposi (SK), linfomas no hodgkinianos y carcinoma de cuello uterino en la mujer<sup>138</sup>. Este aumento del riesgo se debe a varios factores: defectos profundos de la inmunidad celular, alteración de la regulación de las funciones de las células B y de los monocitos, e infecciones múltiples por virus con capacidad oncogénica conocida (p. ej., herpesvirus humano tipo 8, VEB, papilomavirus humano) o desconocida.

El SK, un tumor vascular raro en Estados Unidos fuera del contexto del SIDA, es la neoplasia más frecuente en los enfermos con SIDA. Su morfología e incidencia en pacientes no infectados por el VIH se exponen en el Capítulo 12. Al comienzo de la epidemia de SIDA, hasta el 40 % de los casos comunicados tenían SK, pero en años recientes se produjo una clara disminución de su incidencia. En los pacientes con SIDA, el tumor posee unas características peculiares. Es mucho más frecuente en varones homosexuales o bisexuales que en los drogadictos por vía intravenosa o que en los enfermos pertenecientes a cualquier otra categoría de riesgo. Las lesiones pueden aparecer pronto, antes de que se detecte el compromiso del sistema inmunitario, o bien en etapas avanzadas de la enfermedad. Siguen existiendo dudas sobre la naturaleza de las células que proliferan y sobre si las lesiones corresponden a una hiperplasia exuberante o una verdadera neoplasia. Las

lesiones contienen células fusiformes con características similares a las de las células endoteliales y musculares lisas y, con toda probabilidad, son células mesenquimatosas primitivas que pueden formar canales vasculares. Los estudios indican que estas células son de origen monoclonal, incluso en los pacientes con lesiones múltiples, lo que es un dato a favor de que el SK sea una neoplasia verdadera<sup>139</sup>.

Aunque todavía no se han dilucidado ni la causa ni la patogenia del SK, hoy se considera debido a una compleja red de interacciones entre un agente infeccioso de transmisión sexual, una alteración de la expresión y de la respuesta a las citocinas, y la modulación del crecimiento celular ejercida por los productos de los genes del VIH<sup>138, 140</sup>. Se expondrán por separado cada uno de estos factores, para presentar después un esquema en el que se incorporan las acciones de cada uno de estos tres cofactores (Fig. 7-44).

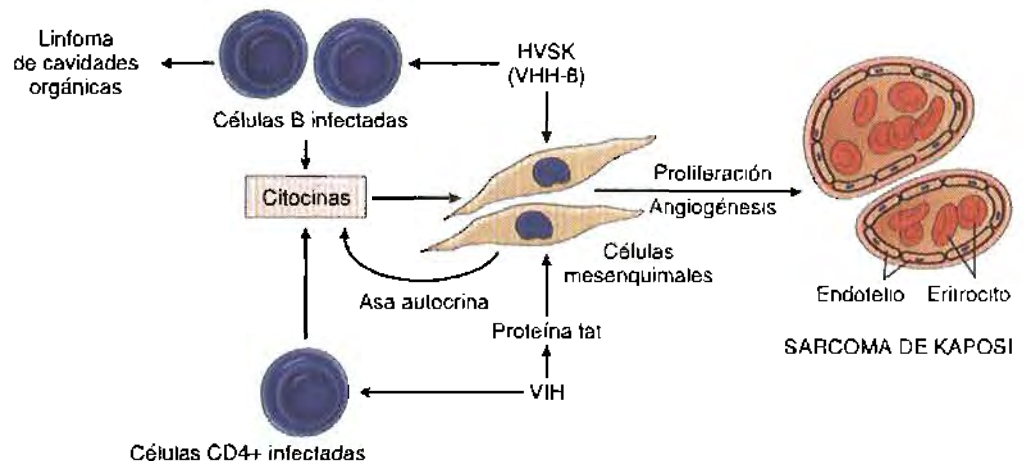
Tanto los estudios epidemiológicos como los moleculares sugieren la intervención de un agente infeccioso como causa del SK. La elevada incidencia de este tumor en varones homosexuales, en comparación con los pacientes que adquirieron la infección por el VIH a través de la vía parenteral, apoya la transmisión sexual de dicho agente<sup>140a</sup>. La reducción de la incidencia del SK fue paralela a la disminución del SIDA en los varones homosexuales. La observación de que el SK es mucho más frecuente en mujeres que tuvieron relaciones sexuales con varones bisexuales que en las que sufrieron el contagio por otros mecanismos también concuerda con la transmisión sexual. El descubrimiento, en 1994, de que en las lesiones de SK existe un nuevo tipo de herpesvirus humano refuerza la idea de la participación de un factor coviral en la patogenia de las lesiones de SK. Las secuencias genómicas de este herpesvirus, acertadamente denominado *herpesvirus SK* (HVSK), se han detectado en la práctica totalidad de las lesiones de SK, incluidas las de pacientes negativos para el VIH. El DNA de HVSK, también llamado herpesvirus humano tipo 8, se identifica en un tipo raro de linfoma de células B de las cavidades orgánicas que afecta a pacientes infectados por el VIH. Alrededor del 50 % de las células B circulantes de los pacientes con SK poseen HVSK. Aunque la asociación entre este virus y el SK ha sido perfectamente establecida, no sucede lo mismo con el papel que pueda desempeñar como causa del tumor. Un estudio de los genes virales del HVSK revela que dichos

genes codifican productos homólogos a los de varios genes humanos que podrían participar en la proliferación celular, como son la IL-6, la quimiocina MIP-1 $\alpha$ , un receptor de quimiocina acoplado a la proteína G, ciclina D y bcl-2<sup>141-143</sup>. La IL-6 codificada por el virus es similar a la humana y actúa como mitógeno para las células fusiformes de las lesiones, mientras que el receptor de quimiocina codificado por el virus se une a IL-8 con una elevada afinidad. La IL-8 es un mitógeno de las células endoteliales y estimula la angiogénesis. Como se expuso con detalle en el Capítulo 8, bcl-2 es un gen antiapoptosis y la ciclina D regula la transición de la fase G1 a la fase S del ciclo celular. Además de los factores de crecimiento codificados por el virus, las células del SK producen otras varias citocinas, como TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, GM-CSF, factor de crecimiento fibroblástico básico y oncostatina M. Estos mediadores estimulan el crecimiento de las células fusiformes a través de mecanismos tanto autocrinos como paracrinos. No se conocen por completo los factores que dirigen la producción de estas citocinas. Quizá la infección por el HVSK estimule a las células mesenquimales para que secreten estos factores; las células B infectadas por el herpesvirus SK situadas en el interior de las lesiones podrían producir también estos mismos mediadores. Existen algunos datos según los cuales la proteína de transactivación (tat) codificada por el VIH podría intervenir asimismo en la proliferación de las células fusiformes. Aunque en las células del SK no existe VIH, las células CD4+ infectadas por él producen *tat* soluble, que podría unirse a las integrinas existentes en la superficie de las células SK, estimulándolas a proliferar y a producir citocinas proinflamatorias y angiogénicas. Los ratones transgénicos para el gen *tat* del VIH desarrollan lesiones vasculares de tipo SK, aunque transitorias. Conviene recordar que el SK puede aparecer en personas negativas para el VIH (Capítulo 12), por lo que este virus o sus productos no son indispensables para el desarrollo de todas las formas de SK.

*En resumen, el SK está compuesto por células mesenquimales que forman vasos sanguíneos; la proliferación de estas células obedece a distintas citocinas y factores de crecimiento producidos por las propias células tumorales y por las células T infectadas por el VIH. Las células B infectadas por este virus también pueden contribuir a la producción de citocinas. No está claro qué es lo que desencadena el vertido de este*

Figura 7-44

Posibles intervenciones del VIH, el HVSK (VHH 8) y las citocinas en la patogenia del sarcoma de Kaposi. Las citocinas son sintetizadas por las células mesenquimales y células B infectadas por el HVSK, o por las células CD4+ infectadas por el VIH.



*brebaje mitógeno, pero parece relacionado con la infección de las células tumorales por herpesvirus SK.*

Desde un punto de vista clínico, el SK asociado al SIDA es muy distinto del que aparece de forma esporádica (Capítulo 12). En las personas infectadas por el VIH, el tumor suele diseminarse afectando a la piel, las mucosas, el aparato digestivo, los ganglios linfáticos y los pulmones. Además, tiende a ser más agresivo que la forma clásica del SK.

A medida que se prolonga la supervivencia, el número de pacientes con SIDA que desarrollan linfomas no hodgkinianos tiende a crecer de manera sostenida. Actualmente se cree que alrededor del 6 % de todos los enfermos con SIDA desarrollarán un linfoma en algún momento de su vida. Por tanto, el riesgo de este tipo de tumores es unas 120 veces superior al de la población general. Al contrario de lo que sucede con el SK, la inmunodeficiencia es un factor predisponente básico para los linfomas y parece que el riesgo es extraordinariamente elevado en los pacientes con recuentos de células CD4+ inferiores a 50/mm<sup>3</sup>.<sup>138</sup>

Los linfomas relacionados con el SIDA pueden dividirse en tres grupos según su localización: sistémicos, primarios del sistema nervioso central y linfomas de cavidades orgánicas.<sup>144</sup> Los linfomas sistémicos afectan a los ganglios linfáticos y otras localizaciones viscerales y extraganglionares, y constituyen el 80 % de todos los asociados al SIDA. La localización extraganglionar más frecuente es el sistema nervioso central, al que siguen el aparato gastrointestinal y, con menor frecuencia, la práctica totalidad de los órganos, incluidos las glándulas salivales, las órbitas y los pulmones. La inmensa mayoría de estos linfomas son tumores agresivos de células B que se manifiestan cuando se encuentran ya en estadios avanzados (Capítulo 15). Además de su frecuente afectación por linfomas sistémicos no hodgkinianos, el sistema nervioso central es la localización primaria de la neoplasia en el 20 % de los pacientes infectados por el VIH que desarrollan estos tumores. Los linfomas primarios del sistema nervioso central son 1000 veces más frecuentes en los pacientes con SIDA que en la población general. La tercera categoría de linfomas relacionados con el SIDA es rara y muestra una distribución poco habitual. Estos tumores crecen sólo en las cavidades orgánicas, y dan lugar a derrames pleurales, peritoneales y pericárdicos.

La patogenia de los linfomas de células B asociados al SIDA implica una activación policlonal mantenida de las células B, seguida de la aparición de poblaciones monoclonales u oligoclonales de estas mismas células. Se cree que, durante el frenesí proliferativo, algunos clones sufren mutaciones somáticas y transformación neoplásica (Capítulo 8). Existen pruebas morfológicas de una activación de las células B en los ganglios linfáticos cuyo origen podría ser multifactorial.<sup>145</sup> En los pacientes con SIDA, se encuentran valores altos de varias citocinas y algunas de ellas, como IL-6, son importantes factores de crecimiento para las células B. Además, parece que el VEB interviene de algún modo, ya que posee una conocida actividad como mitógeno policlonal para las células B. El genoma del VEB se encuentra en alrededor del 50 % de los linfomas sistémicos de células B, y lo mismo sucede en prácticamente todos los linfomas primarios del sistema nervioso central. Otro dato a favor de la infección por el VEB es el desarrollo de leucoplasia vellosa lingual (proyecciones blanquecinas en la superficie de la lengua), aparentemente debida a la proliferación de las células escamosas de la mucosa bucal esti-

mulada por el VEB (Capítulo 17). En los casos en que no puede detectarse la huella molecular de la infección por el VEB, la proliferación policlonal de las células B podría obedecer a la acción de otros virus o microorganismos, pues no existen pruebas de que el VIH sea capaz, por sí mismo, de provocar la transformación neoplásica. Los raros linfomas de células B de las cavidades orgánicas se asocian siempre a la presencia del genoma del herpesvirus humano de tipo 8.

Además del SK y de los linfomas, las pacientes con SIDA tienen también una mayor incidencia de carcinoma del cuello uterino. Lo más probable es que este cáncer se deba a la elevada prevalencia de la infección por el papilomavirus humano en estas enfermas.<sup>146</sup> Se cree que existe una íntima asociación entre este virus y el carcinoma epidermoide del cuello uterino, así como con sus lesiones precursoras, la displasia epitelial y el carcinoma *in situ* (Capítulos 8 y 24). La displasia cervical asociada al papilomavirus humano es 10 veces más frecuente en las mujeres infectadas por el VIH que en las no infectadas que acuden a las consultas de planificación familiar. Por tanto, se recomienda hacer una exploración ginecológica sistemática a todas las mujeres infectadas por el VIH.

En los pacientes con SIDA se han descrito otras muchas neoplasias, entre ellas la enfermedad de Hodgkin y los linfomas de células T. Sin embargo, no se ha demostrado que la incidencia de estos tumores sea mayor en estos enfermos.

La afectación del sistema nervioso central es una manifestación importante y frecuente del SIDA. *En la autopsia, el 90 % de los pacientes tienen una u otra forma de afectación neurológica, mientras que existen signos clínicos de ésta en el 40 a 60 % de los pacientes.* Es importante señalar que, en algunos pacientes, las alteraciones neurológicas son la única o la primera manifestación de la infección por el VIH. Además de las infecciones oportunistas y de las neoplasias, pueden encontrarse otras alteraciones neuropatológicas provocadas por el virus, como son una meningoencefalitis antolimitada que se produce en el momento de la seroconversión, meningitis aséptica, mielopatía vacuolar, neuropatías periféricas y, lo más frecuente, una encefalopatía progresiva que clínicamente se denomina *complejo demencia-SIDA* (Capítulo 30).

**MORFOLOGÍA.** Las alteraciones anatómicas que se encuentran en los tejidos (salvo las encefálicas) no son ni específicas ni diagnósticas. En general, las manifestaciones anatomopatológicas del SIDA son las características de las infecciones oportunistas generalizadas, el SK y los linfomas. La mayoría de estas lesiones se comentan en otros lugares del texto, ya que son similares a las que se producen en pacientes sin infección por el VIH. Para poder apreciar la naturaleza distintiva de las lesiones del sistema nervioso central, éstas se estudiarán en el contexto de las demás alteraciones encefálicas. Aquí nos concentraremos en los cambios observados en los órganos linfoides.

Las biopsias de las adenopatías de las primeras fases de la infección por el VIH revelan una **importante hiperplasia folicular**.<sup>147</sup> Los folículos aumentados de tamaño muestran bordes irregulares, a veces aserrados, y no sólo ocupan la corteza, sino que se extienden también a la médula e incluso fuera de la cápsula. Las zonas del manto que rodean a los folículos

aparecen muy atenuadas, por lo que los centros germinales parecen surgir del área interfolicular. Estas alteraciones, que afectan sobre todo a las zonas de las células B, son el reflejo morfológico de la activación policlonal de dichas células y de la hipergammaglobulinemia de los pacientes con SIDA. Además de la expansión de las células B en los centros germinales, las células B monocitoides activadas se encuentran también en el interior y alrededor de los sinusoides y de los vasos sanguíneos de las trabéculas. Con el microscopio electrónico y con hibridación *in situ*, es posible detectar las partículas del VIH en los centros germinales, donde parecen concentrarse sobre las prolongaciones vellosas de las células dendríticas foliculares, presumiblemente atrapadas en forma de inmunocomplejos. Durante las primeras fases de la infección por el VIH, el DNA viral se aísla en el interior de los núcleos de las células T CD4+ localizadas preferentemente en la zona del manto folicular. A medida que la enfermedad progresa, la proliferación de células B va disminuyendo para dar paso a un patrón de intensa involución folicular. Los folículos son muy pobres en células y **la red organizada de células dendríticas foliculares se rompe**. Incluso es posible observar hialinización de los centros germinales. En estas fases avanzadas, desciende la carga viral de los ganglios linfáticos, en parte debido a la pérdida de células dendríticas foliculares. Estos ganglios linfáticos «quemados» son atróficos y pequeños, y pueden contener numerosos patógenos oportunistas. La intensa inmunodepresión hace que las respuestas inflamatorias a las infecciones sea escasa o atípica, tanto en los ganglios linfáticos como en las localizaciones extraganglionares. Por ejemplo, las micobacterias pueden no inducir la formación de granulomas a causa del déficit de células CD4+. En los ganglios linfáticos aparentemente vacíos y en otros órganos, la presencia de agentes infecciosos puede no ser evidente si no se recurre a técnicas especiales. Como cabría esperar, la despoblación linfóide no se limita a los ganglios, sino que, en los estadios avanzados del SIDA, el bazo y el timo también aparecen como «tierras devastadas». Los linfomas no hodgkiniano que afectan tanto a los ganglios linfáticos como a localizaciones extraganglionares, como el hígado, el aparato gastrointestinal y la médula ósea, son neoplasias de alto grado difusas de células B (Capítulo 15).

Desde la aparición del SIDA, en 1981, los esfuerzos conjuntos de epidemiólogos, inmunólogos y biólogos moleculares han logrado avances espectaculares en el conocimiento de esta enfermedad. Sin embargo, y a pesar de estos progresos, el pronóstico de los pacientes con SIDA sigue siendo ominoso. Hasta finales de 1997, el número de personas fallecidas en todo el mundo a causa de esta enfermedad era de alrededor de 12 millones. Aunque en EE.UU. la tasa de mortalidad comienza a descender gracias al uso de potentes combinaciones de fármacos antirretrovirales, los pacientes tratados siguen siendo portadores del DNA viral en sus tejidos linfoides. ¿Puede hablarse de curación cuando el virus persiste? <sup>148a</sup>. Aunque se han dedicado grandes esfuerzos al desarrollo de una vacuna, son muchos los obstáculos que deben salvarse antes de lograr

un tratamiento eficaz o una profilaxis con inmunización activa. Los análisis moleculares revelan un grado alarmante de polimorfismo en los cultivos del virus procedentes de distintos enfermos, lo que dificulta en gran medida la tarea de producir una vacuna, labor aún más complicada por el hecho de que aún no se conoce con exactitud cuál es la naturaleza de la respuesta inmunitaria protectora. Por tanto, en el momento actual, la prevención y las medidas eficaces de salud pública siguen siendo la clave de la lucha contra el SIDA.

## Amiloidosis

Se sospecha que los mecanismos inmunológicos contribuyen, además de a las ya tratadas en este capítulo, a un gran número de otras enfermedades. Algunas de ellas se exponen en los capítulos correspondientes a cada uno de los órganos o sistemas implicados, pero la amiloidosis se expondrá aquí. Existen abundantes pruebas de que, en la mayoría de los pacientes, existe una cierta alteración del sistema inmunitario en la base de la enfermedad, y este trastorno, en tanto que enfermedad sistémica, no puede asignarse a un solo órgano o aparato.

*El amiloide es una sustancia proteínica patológica, que se deposita entre las células de varios tejidos y órganos del cuerpo en una amplia variedad de situaciones clínicas. Como el depósito de amiloide se hace de una forma tan insidiosa y, a veces, misteriosa, su reconocimiento clínico depende en último término de la identificación morfológica de la sustancia en una muestra de biopsia adecuada. Con el microscopio óptico y las técnicas habituales de tinción, el amiloide aparece como una sustancia extracelular, amorfa, eosinófila e hialina que, a medida que se va acumulando, va apesando y provocando la atrofia por presión de las células adyacentes.* Para diferenciar el amiloide de otras sustancias hialinas (colágeno, fibrina), se utilizan distintas técnicas histoquímicas que se describirán más adelante. De ellas, quizá la más utilizada sea la del Rojo Congo, que bajo la luz ordinaria confiere un color rosa o rojo a los depósitos hísticos, aunque mucho más espectacular y específica es la birrefringencia verde del amiloide teñido cuando se observa con un microscopio con luz polarizada (Fig. 7-45).

Aunque todos los depósitos tienen un aspecto y unas características rítoriales uniformes, *está muy claro que el amiloide no es una sustancia químicamente única*. En efecto, de hecho existen tres formas bioquímicas mayores y varias otras menores, que se depositan siguiendo mecanismos patogénicos diferentes, por lo que *no puede considerarse que la amiloidosis sea una enfermedad única; más bien se trata de un grupo de enfermedades que tienen en común el depósito de proteínas de aspecto similar* <sup>148</sup>. La razón de esta uniformidad morfológica se encuentra en la notable organización física de la proteína amiloide, que se estudiará a continuación, para exponer después la naturaleza química de las sustancias.

**Naturaleza física del amiloide.** Con microscopía electrónica, el amiloide aparece formado fundamentalmente por fibrillas no ramificadas, de longitud indefinida y de unos 7.5 a 10 nm de diámetro. Esta estructura electromicroscópica es idéntica en todos los tipos de amiloidosis. La cristalografía con rayos X y la espectroscopia con infrarrojos demuestran una conformación en sábana plegada con estructura  $\beta$  (Fig. 7-46). Esta conformación es siempre la misma, con independencia del cuadro clínico y de la composición química, y es la res-

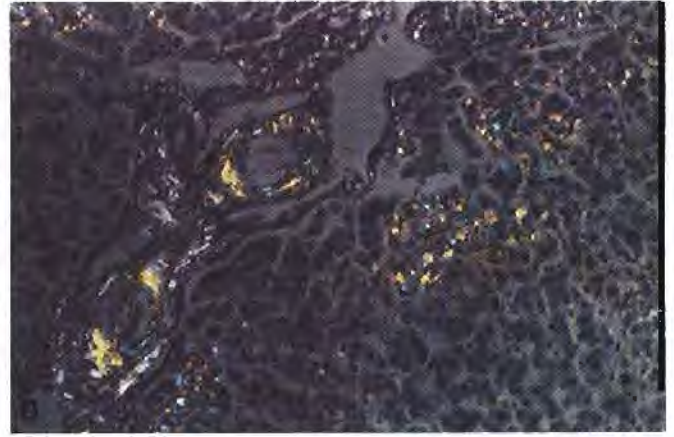
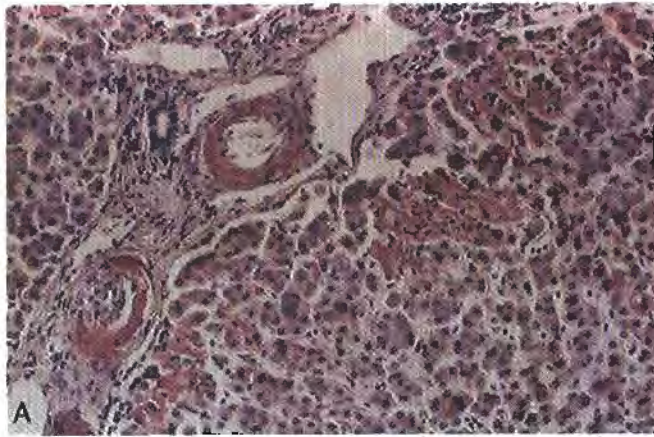


Figura 7-45

Amiloidosis. A. Corte del hígado teñido con rojo Congo que revela los depósitos de amiloide rosado-rojizos en las paredes de los vasos sanguíneos y a lo largo de los sinusoides. B. Puede verse la birrefringencia amarillo-verdosa de los depósitos cuando se observan con luz polarizada. (Cortesía del Dr. Trace Worrell y Sandy Hinton, Departamento de Anatomía Patológica, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

ponsable de las características tintoriales y de la birrefringencia del amiloide cuando se tiñe con Rojo Congo. Además de las fibrillas de amiloide, en la amiloidosis existen siempre otros componentes menos importantes, como son el amiloide P sérico, los proteoglucanos y los glucosaminoglucanos muy sulfatados. Probablemente estas sustancias no proteináceas deriven del tejido conjuntivo en el que se deposita el amiloide.

**Naturaleza química del amiloide.** Alrededor del 95 % del material amiloide está formado por proteínas fibrilares, y el otro 5 % por el componente P y otras glucoproteínas. De las 15 formas bioquímicamente distintas de proteínas amiloides identificadas, tres son las más frecuentes: 1) AL (cadena ligera

de la proteína del amiloide), producida por las células plasmáticas (inmunocitos) y que contiene cadenas ligeras de inmunoglobulinas, 2) AA (asociada al amiloide), que es una proteína no inmunoglobulina peculiar sintetizada en el hígado<sup>149</sup>, y 3) amiloide A $\beta$ , que se encuentra en las lesiones cerebrales de la enfermedad de Alzheimer, por lo que se tratará con mayor detalle en el Capítulo 30.

Las dos proteínas amiloides no cerebrales se depositan en situaciones clinicopatológicas distintas. La proteína AL está formada por cadenas ligeras completas de inmunoglobulinas, por fragmentos NH<sub>2</sub> terminales de las cadenas ligeras, o por ambas. La mayor parte de las proteínas AL analizadas consisten en cadenas ligeras  $\lambda$  (especialmente de tipo  $\lambda$  IV) o por sus fragmentos, pero en algunos casos se identifican cadenas  $\kappa$ . La proteína fibrilar del amiloide tipo AL se produce en células secretoras de inmunoglobulinas y su depósito se asocia a alguna forma de proliferación monoclonal de las células B.

La segunda de las clases mayores de proteína fibrilar amiloidea (AA) no muestra homologías estructurales con las inmunoglobulinas. Tiene un peso molecular de 8500 y consta de 76 aminoácidos. Esta proteína se encuentra en los cuadros clínicos descritos como *amiloidosis secundaria*. Las fibrillas AA derivan de precursores mayores (12 000 daltons) existentes en el suero y llamados proteína SAA (proteína sérica asociada al amiloide), sintetizada en el hígado y que circula unida a la subclase HDL3 de lipoproteínas. En los depósitos de este tipo de amiloide se han encontrado otras proteínas diversas, bioquímicamente distintas, asociadas a los diferentes cuadros clínicos.

■ La transtiretina (TTR) es una proteína sérica normal que capta y transporta tiroxina y retinol, de donde procede su nombre de *trans-ti-retina*. Antes se denominaba *prealbúmina*, ya que en la electroforesis del suero se traslada por delante de la albúmina. En un grupo de trastornos de tipo genético, llamados en conjunto *polineuropatía amiloidea familiar*, la sustancia depositada es una forma mutante de transtiretina (y sus fragmentos)<sup>150</sup>. La transtiretina amiloide

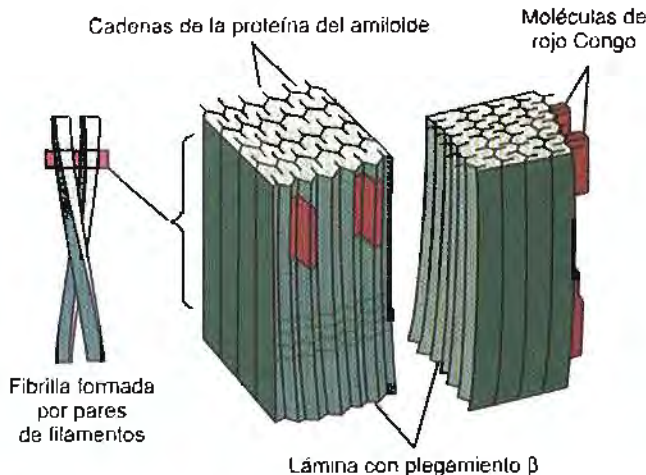


Figura 7-46

Estructura de la fibrilla de amiloide, mostrando su estructura en láminas con plegamiento  $\beta$  y los lugares donde se une el colorante rojo Congo utilizado para diagnosticar la enfermedad. (Modificado de Glenner GG: Amyloid deposit and amyloidosis. The  $\beta$ -fibrilloses. N Engl J Med 52:148, 1980. Con autorización de The New England Journal of Medicine.)

dea (ATTR) depositada en los tejidos difiere de la normal en un solo aminoácido. Se deposita también en el corazón de los ancianos (amiloidosis sistémica senil), pero en estos casos la estructura molecular de la transtirefina es normal.

- **La  $\beta_2$ -microglobulina**, un componente de las moléculas MHC de clase I y una proteína sérica normal, se identifica como subunidad fibrilar amiloidea ( $A\beta_2m$ ) en la amiloidosis que aparece como complicación en los pacientes mantenidos en *hemodiálisis a largo plazo*. La estructura de las fibrillas  $A\beta_2m$  es similar a la de la proteína  $\beta_2m$  normal.
- **La proteína  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ )** (no confundir con la  $\beta_2$ -microglobulina) es un péptido de 4000 daltons que constituye el núcleo de las placas cerebrales observadas en la enfermedad de Alzheimer y en el amiloide depositado en las paredes de los vasos sanguíneos cerebrales de los pacientes con dicha enfermedad. Esta proteína deriva de una glucoproteína transmembrana de tamaño mucho mayor, llamada *proteína precursora del amiloide (APP)*.

Además de los anteriores, también se describen depósitos de amiloide derivados de distintos precursores, como hormonas (procalcitonina) o queratina.

El componente P, una glucoproteína, es una forma distinta de fibrilla de amiloide que se asocia íntimamente a éste en todas las formas de amiloidosis. Tiene una llamativa homología estructural con la proteína C reactiva, un conocido reactante de fase aguda. El componente P sérico tiene afinidad por las fibrillas de amiloide y podría ser necesario para que éste se deposite en los tejidos. Es el responsable de la tinción con el ácido peryódico de Schiff (PAS) del amiloide, peculiaridad que hizo creer a los primeros observadores que el amiloide era un sacárido.

**Clasificación de la amiloidosis.** Según los devotos «amiloidólogos», que se congregan cada cinco años para hablar de

su proteína favorita, el amiloide debe clasificarse, a partir del componente químico de sus fibrillas, en categorías como AL, AA y ATTR, y no según los síndromes clínicos que produce<sup>151</sup>. Como una forma bioquímica determinada de amiloide (p. ej., AA) puede asociarse a depósitos de amiloide en cuadros clínicos distintos, se optará aquí por una clasificación bioquímico-clínica combinada (Tabla 7-14). La amiloidosis puede ser *sistémica* (generalizada), con afectación de varios órganos y sistemas, o *localizada*, con depósitos limitados a un solo órgano, por ejemplo, el corazón. Como se hará evidente a lo largo de la exposición, este tipo de clasificación abarca varias formas distintas de amiloide.

Desde un punto de vista clínico, el patrón sistémico o generalizado se divide, a su vez, en *amiloidosis primaria*, que es la forma asociada a algún tipo de discrasia inmunocitaria, y *amiloidosis secundaria*, cuando aparece como complicación de una enfermedad inflamatoria crónica o un proceso de destrucción histica subyacentes. La amiloidosis *hereditaria* o familiar constituye un grupo heterogéneo, pero distinto, con varios patrones peculiares de afectación orgánica.

**Discrasias inmunocitarias con amiloidosis (amiloidosis primaria).** En este grupo de entidades, el depósito de amiloide suele tener una distribución sistémica y es de tipo AL. Con aproximadamente 1275 a 3200 casos nuevos cada año en Estados Unidos, es la forma más frecuente de amiloidosis. Muchos de estos pacientes tienen alguna forma de discrasia de células plasmáticas. El cuadro mejor definido es el desarrollo de amiloidosis sistémica en el 5 al 15 % de los pacientes con mieloma múltiple, una forma de neoplasia de células plasmáticas caracterizada por numerosas lesiones osteolíticas distribuidas por todo el esqueleto (Capítulo 15). Las células B malignas sintetizan cantidades anormales de una sola inmunoglobulina específica (gammapatía monoclonal), que aparece en la electroforesis del suero como un «pico» proteico M (mieloma). Además de la síntesis de moléculas de inmunoglobulina completa, las células pueden producir sólo cadenas li-

Tabla 7-14. CLASIFICACIÓN DE LAS AMILOIDOSIS

Categoría clinicopatológica	Enfermedades asociadas	Proteína fibrilar principal	Proteína precursora emparentada químicamente
<b>Amiloidosis sistémica (generalizada)</b>			
Discrasias de inmunocitos con amiloidosis (amiloidosis primaria)	Mieloma múltiple y otras proliferaciones monoclonales de células B	AL	Cadenas ligeras de inmunoglobulina, sobre todo tipo $\lambda$
Amiloidosis sistémica reactiva (amiloidosis secundaria)	Enfermedades inflamatorias crónicas	AA	SAA
Amiloidosis asociada a hemodiálisis	Insuficiencia renal crónica	$A\beta_2m$	$\beta_2$ -microglobulina
<b>Amiloidosis hereditaria</b>			
Fiebre mediterránea familiar	—	AA	SAA
Neuropatías amiloidóticas familiares (varios tipos)	—	ATTR	Transtirefina
Amiloidosis sistémica senil	—	ATTR	Transtirefina
<b>Amiloidosis localizada</b>			
Cerebral senil	Enfermedades de Alzheimer	$A\beta$	APP
<b>Endocrina</b>			
Carcinoma medular de tiroides	—	A Cal	Calcitonina
Islotes de Langerhans	Diabetes de tipo II	AIAPP	Péptido amiloide insular
Amiloidosis auricular aislada	—	AANF	Factor natriurético auricular

geras (llamadas proteína de Bence Jones) de tipo  $\lambda$  o  $\kappa$ , que aparecen en el suero. Debido a su pequeño tamaño molecular, la proteína de Bence Jones se excreta a menudo por la orina. Casi todos los pacientes con mieloma que desarrollan amiloidosis tienen proteínas de Bence Jones en el suero, la orina o ambos y, por otro lado, la gran mayoría de los enfermos que no tienen cadenas ligeras no desarrollan amiloidosis. Por tanto, está claro que *la presencia de proteínas de Bence Jones, aunque necesaria, no basta por sí sola para producir amiloidosis*. Más adelante se tratarán otros factores, como el tipo de cadena ligera (*potencial amiloidogénico*) y la posterior manipulación (posiblemente degradación), que podrían influir en que la proteína de Bence Jones se deposite en forma de amiloide.

Una elevada proporción de pacientes con amiloide AL no tiene un mieloma múltiple clásico ni ninguna otra neoplasia de células B evidente; tradicionalmente, estos casos se clasificaron como amiloidosis primaria porque sus características clínicas son consecuencia de los efectos del depósito de amiloide sin ninguna otra enfermedad asociada. Sin embargo, en la práctica totalidad de estos pacientes pueden encontrarse inmunoglobulinas monoclonales, cadenas ligeras libres o ambas en el suero o en la orina. Muchos presentan también un moderado aumento del número de células plasmáticas en la médula ósea, células que probablemente secreten precursores de la proteína AL. Está claro que estos enfermos sufren una discrasia de células B cuya manifestación predominante es la producción de una proteína anormal, en lugar de la producción de masas tumorales. La posibilidad de que el cuadro de la mayoría de estos pacientes pudiera evolucionar hacia un mieloma múltiple si vivieran lo suficiente sólo puede ser motivo de especulación.

**Amiloidosis sistémica reactiva.** En estos casos, el depósito de amiloide tiene una distribución sistémica y está formado por la proteína AA. Esta categoría es la que anteriormente se denominaba *amiloidosis secundaria*, debido a que el depósito se asocia a un cuadro inflamatorio. La característica común a la mayoría de las entidades asociadas a la amiloidosis sistémica reactiva es una prolongada destrucción de células secundaria a una amplia variedad de infecciones y de enfermedades inflamatorias crónicas no infecciosas. Anteriormente, las enfermedades más importantes a este respecto eran la tuberculosis, las bronquiectasias y la osteomielitis crónica, pero, con la llegada de la quimioterapia antibiótica eficaz, la importancia de estos cuadros disminuyó mucho. En la actualidad, la mayoría de los casos de amiloidosis sistémica reactiva acompañan a la artritis reumatoide, a otros trastornos del tejido conjuntivo como la espondilitis anquilosante y a la enfermedad inflamatoria intestinal, sobre todo la enteritis regional y la colitis ulcerosa. De todas ellas, la que con mayor frecuencia se asocia a amiloidosis es la artritis reumatoide, de forma que se puede detectar amiloidosis en alrededor del 3% de los pacientes con esta última, aunque el cuadro sólo llega a ser clínicamente significativo en la mitad de los afectados. La incidencia de amiloidosis AA generalizada es también alta en los adictos a la heroína que se inyectan la droga por vía subcutánea. Parece que, en estos casos, la causa de la amiloidosis son las infecciones cutáneas crónicas asociadas con los «globos de piel» producidos por el narcótico. La amiloidosis sistémica reactiva puede asociarse también a tumores no derivados de inmunocitos, en concreto al carcinoma de células renales y a la enfermedad de Hodgkin.

**Amiloidosis asociada a hemodiálisis.** Los enfermos en hemodiálisis crónica por insuficiencia renal desarrollan amiloidosis por depósito de  $\beta_2$ -microglobulina. Esta proteína está presente en concentraciones elevadas en el suero de los pacientes con enfermedad renal y persiste en la circulación porque no puede filtrar a través de las membranas de cuprofano de la máquina de diálisis. En algunas series, la proporción de pacientes sometidos a diálisis crónica que desarrollan depósitos de amiloide en las membranas sinoviales, las articulaciones y las vainas de los tendones alcanza al 60 u 80%<sup>152</sup>.

**Amiloidosis heredo-familiar.** Se han descrito diversas formas de amiloidosis familiar, la mayoría de las cuales son raras y aparecen en áreas geográficas definidas. La más frecuente y mejor estudiada es un cuadro autosómico recesivo denominado *fiebre mediterránea familiar*. Se trata de un trastorno febril, de causa desconocida, que se caracteriza por ataques de fiebre acompañados de inflamación de las superficies serosas, como el peritoneo, la pleura y las membranas sinoviales. La enfermedad afecta a personas de origen armenio, judío sefardita y árabe. Se asocia a una amplia afectación hística indistinguible de la amiloidosis sistémica reactiva. Las proteínas de las fibrillas de amiloide son proteínas AA, lo que indica que esta forma de amiloidosis está relacionada con los brotes recidivantes de inflamación que caracterizan a la enfermedad. Se ha clonado el gen de la fiebre mediterránea familiar y el producto recibe el nombre de pyrin; aunque se desconoce su función exacta, se ha sugerido que es el responsable de regular la inflamación aguda, probablemente por inhibición de la función de los neutrófilos. Cuando existe una mutación de este gen, los traumatismos menores despiertan una respuesta inflamatoria energética y lesiva para los tejidos<sup>153</sup>.

A diferencia de la fiebre mediterránea familiar, existe un grupo de trastornos familiares de transmisión autosómica dominante que se caracterizan por el depósito de amiloide en los nervios tanto periféricos como autónomos<sup>154</sup>. Estas polineuropatías amiloidóticas familiares se han descrito en distintas partes del mundo, por ejemplo en Portugal, Japón, Suecia y Estados Unidos. Como ya se comentó, en todos estos trastornos genéticos, las fibrillas están formadas por transtiretinas mutantes (ATTR).

**Amiloidosis localizada.** A veces, los depósitos de amiloide se limitan a un solo órgano o tejido, sin afectar a ninguna otra parte del organismo. Los depósitos pueden producir masas nodulares macroscópicamente detectables o identificarse sólo mediante el estudio microscópico. Los depósitos nodulares («tumorales») de amiloide son más frecuentes en los pulmones, la laringe, la piel, la vejiga urinaria, la lengua y la región que rodea los ojos. Con frecuencia existen infiltrados linfoplasmocitarios alrededor de las masas de amiloide, lo que plantea la cuestión de si el infiltrado mononuclear es una respuesta al depósito o si es el responsable de su formación. Al menos en algunos casos, el amiloide está formado por proteína AL, por lo que bien podría representar una forma localizada de amiloide derivado de inmunocitos.

**Amiloide endocrino.** En determinados tumores endocrinos pueden encontrarse depósitos microscópicos y localizados de amiloide; así sucede en el carcinoma medular del tiroides, los tumores de los islotes pancreáticos, los feocromocitomas y los carcinomas indiferenciados de estómago, así como en los islotes de Langerhans de los pacientes con diabetes mellitus tipo II. En todos estos casos, parece que las proteínas amiloidógenas

proceden de hormonas polipeptídicas (carcinoma medular) o de proteínas peculiares (p. ej., polipéptido amiloideo de los islotes [IAPP, *islet amyloid polypeptide*]).

**Amiloidosis del envejecimiento.** En el envejecimiento se describen varias formas de depósito de amiloide<sup>155</sup>. La *amiloidosis sistémica senil* consiste en el depósito sistémico de amiloide que afecta a los ancianos (generalmente en los decenios octavo y noveno de la vida). Debido a que la afectación predominante es la cardíaca con posibles consecuencias funcionales, esta forma se denominó *amiloidosis cardíaca senil*. Los pacientes sintomáticos presentan una miocardiopatía restrictiva con arritmias. El amiloide está formado por transtiretina normal. Además de la amiloidosis sistémica senil esporádica, existe otra forma, que afecta sobre todo al corazón y que se debe al depósito de una forma mutante de transtiretina. Alrededor del 4 % de la población de raza negra de Estados Unidos es portador del alelo mutante, y la miocardiopatía aparece tanto en homocigotos como en heterocigotos. No se conoce la prevalencia exacta de pacientes con la mutación que desarrollan manifestaciones de enfermedad cardíaca<sup>156</sup>.

**Patogenia.** Aunque se han identificado los precursores de prácticamente todas las proteínas amiloides, siguen existiendo aspectos oscuros relacionados con sus orígenes. En la amiloidosis sistémica reactiva, parece que la destrucción hística y la inflamación continuadas causan la elevación de los niveles de SAA (Fig. 7-47). Esta proteína se sintetiza en los hepatocitos por influencia de citocinas como IL-6 e IL-1; sin embargo, para que se produzca el depósito de amiloide no basta con el mero aumento de la producción de SAA, ya que dicha elevación en el suero es frecuente en los estados de inflamación, sin que por ello se produzca amiloidosis en la mayor parte de los casos. Existen dos explicaciones posibles para ello. Según una de ellas, la SAA se degrada normalmente hasta productos terminales solubles gracias a la acción de enzimas monocitarias. Por tanto, las personas que desarrollan amiloidosis podrían tener un defecto enzimático por el que la degradación de SAA sería incompleta, con producción de moléculas AA insolubles. Otra posibilidad es que una anomalía estructural, genéticamente determinada, de la molécula SAA la haga resistente a la degradación por las enzimas de los monocitos. En el caso de

discrepancias inmunocitarias, se produce un exceso de cadenas ligeras de las inmunoglobulinas y se sabe que es posible obtener amiloide *in vitro* a partir de la proteólisis de dichas cadenas. Una vez más, se defiende una degradación defectuosa o, quizá, que determinadas cadenas ligeras podrían ser resistentes a la proteólisis completa.

A diferencia de los dos ejemplos citados, el depósito de transtiretina en forma de fibrillas de amiloide de la amiloidosis familiar no se debe a una producción excesiva. Se sugiere que ciertas alteraciones estructurales, determinadas genéticamente, hacen que la transtiretina tienda a la agregación y a sufrir una proteólisis anormal.

No se sabe con exactitud cuáles son las células que intervienen en la conversión de las proteínas precursoras en fibrillas, aunque los candidatos más probable son los macrófagos.

**MORFOLOGÍA.** En ninguno de los tipos de amiloidosis existen patrones constantes o específicos de distribución de los depósitos de amiloide en los órganos o los tejidos. No obstante, pueden hacerse algunas generalizaciones: las amiloidosis secundarias a los trastornos inflamatorios crónicos suelen asociarse a una afectación sistémica más intensa, con depósitos en los riñones, el hígado, el bazo, los ganglios linfáticos, las glándulas suprarrenales y el tiroides, así como en otros muchos tejidos; por otra parte, aunque la distribución orgánica no permite distinguir de manera fiable entre la amiloidosis asociada a alteraciones de los inmunocitos y la forma secundaria, aquella suele afectar con mayor frecuencia al corazón, los riñones, el aparato gastrointestinal, los nervios periféricos y la lengua.

Macroscópicamente, los órganos afectados suelen estar aumentados de tamaño, con una consistencia dura y un aspecto céreo. Cuando los depósitos son lo suficientemente grandes, al pintar la superficie de corte con yodo ésta adquiere un color amarillento que se transforma en azul violeta al aplicar ácido sulfúrico.

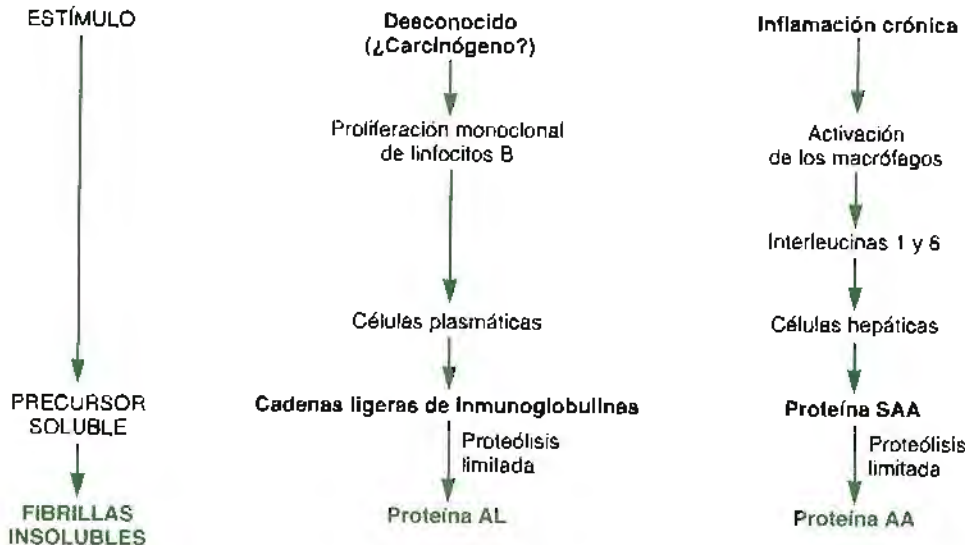


Figura 7-47

Propuesta esquemática para la patogenia de las dos principales formas de fibrillas de amiloide.



Como se señaló anteriormente, la base del diagnóstico histológico de amiloidosis reside en las características tioriales de los tejidos. La técnica de tinción más utilizada es el Rojo Congo, con el que los depósitos de amiloide toman un color rosado o rojo en el microscopio óptico. Con luz polarizada, el amiloide teñido con el Rojo Congo muestra una birrefringencia verde (véase Fig. 7-43). Esta reacción es propia de todas las formas de amiloide y se debe a la configuración plegada con estructura  $\beta$  de las fibrillas. El microscopio electrónico permite confirmar el diagnóstico. En los cortes histológicos también es posible distinguir entre amiloide AA, AL y transtiretina mediante técnicas inmunohistoquímicas. Como el patrón de afectación orgánica es variable en las distintas formas clínicas, se describirá por separado cada uno de los principales órganos afectados.

**Riñón.** La amiloidosis renal es la forma más frecuente y potencialmente más grave de afectación orgánica de esta enfermedad. En la mayoría de las series de pacientes con amiloidosis, la afectación renal es la causa principal de muerte. Macroscópicamente, el riñón puede tener un tamaño y un color normales o puede estar aumentado de tamaño. En los casos avanzados, puede estar contraído y arrugado a causa de las estenosis vasculares secundarias al depósito de amiloide en las paredes arteriales y arteriolas.

Histológicamente, el amiloide se deposita fundamentalmente en los glomérulos, aunque la afectación se extiende también al intersticio peritubular y a las arterias y arteriolas. Los depósitos glomerulares comienzan como un engrosamiento sutil de la matriz mesangial, asociado a una ampliación irregular de las membranas basales de los capilares. Con el tiempo, los depósitos mesangiales y los que se producen a lo largo de las membranas basales causan el estrechamiento de los capilares, con distorsión del ovillo vascular glomerular. Al progresar la amiloidosis glomerular, las luces capilares terminan por obliterarse y

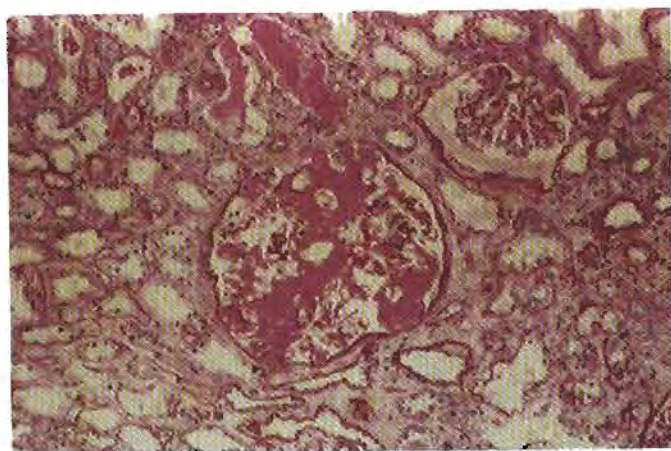


Figura 7-48

Amiloidosis renal. La acumulación masiva de amiloide borra casi por completo la arquitectura glomerular.

los glomérulos aparecen ocupados por masas confluentes o anchas cintas entrelazadas de amiloide (Fig. 7-48).

**Bazo.** Macroscópicamente, la amiloidosis esplénica puede ser inaparente o dar lugar a una esplenomegalia moderada o importante (de hasta 800 g). Por razones completamente misteriosas, puede encontrarse uno de dos patrones: En uno de ellos, los depósitos se limitan en gran medida a los folículos esplénicos, produciendo gránulos que macroscópicamente se comparan a la tapioca y que se designa como **bazo en sagú**; en los casos avanzados, el estudio histológico demuestra una sustitución total de los folículos. En el otro patrón, el amiloide parece respetar los folículos y, por el contrario, se deposita en las paredes de los senos esplénicos y en la trama de tejido conjuntivo de la pulpa roja. La fusión de los primeros da lugar a la formación de grandes áreas geográficas, creando lo que ha sido denominado **bazo lardáceo**.

**Hígado.** Los depósitos pueden ser invisibles desde un punto de vista macroscópico o pueden producir una hepatomegalia moderada a intensa. El depósito comienza en el espacio de Disse, desde donde va aprisionando progresivamente a los hepatocitos adyacentes y a los sinusoides. Con el tiempo, los hepatocitos se deforman, se atrofian y acaban por desaparecer, con una sustitución total de grandes áreas de parénquima hepático. También es frecuente la afectación vascular y de las células de Kupffer. Incluso aunque la afectación hepática sea muy intensa, la función suele mantenerse.

**Corazón.** Cualquier forma de amiloidosis sistémica puede afectar al corazón, aunque ello es mucho más frecuente en la enfermedad secundaria a un trastorno inmunocitario. Además, el corazón es también el principal órgano afectado en la amiloidosis sistémica senil. El órgano puede aparecer aumentado de tamaño y de consistencia, pero lo más frecuente es que no se observen alteraciones significativas cuando se hacen cortes transversales del miocardio. Histológicamente, los depósitos comienzan como acumulaciones subendocárdicas focales y entre las fibras musculares. La expansión de estos depósitos miocárdicos provoca una atrofia por presión de las fibras (Fig. 7-49). En la mayoría de los casos, los depósitos están separados y ampliamente distribuidos, pero cuando son subendocárdicos pueden alterar al sistema de conducción, lo que justifica las anomalías electrocardiográficas que presentan algunos pacientes.

**Otros órganos.** Los depósitos de amiloide en otros órganos suelen encontrarse en casos de enfermedad sistémica y sus localizaciones más frecuentes son las suprarrenales, el tiroides y la hipófisis. En las primeras, el depósito intercelular comienza en las membranas basales de las células corticales, afectando primero a la zona glomerulosa. Cuando el depósito progresa, se observan amplias sábanas de amiloide que pueden sustituir a cantidades considerables de parénquima cortical. Patrones similares se encuentran en el tiroides y la hipófisis. El aparato gastrointestinal puede mostrar depósitos en cualquier ni-

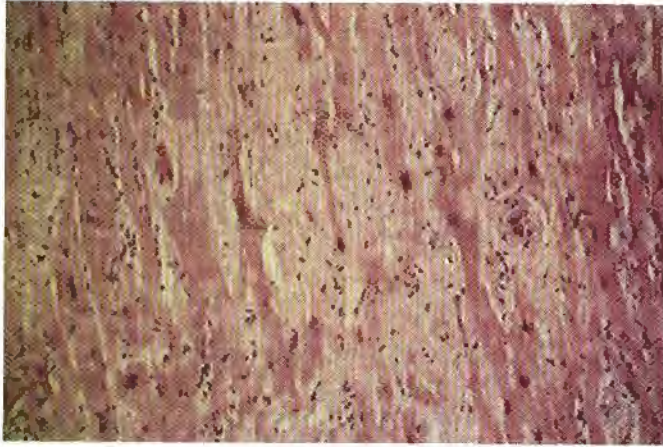


Figura 7-49

Amyloidosis cardíaca. Las fibras miocárdicas atrofiadas están separadas por amiloide rosado amorfo.

vel, desde la cavidad bucal (encías, lengua) al ano. Las lesiones iniciales afectan fundamentalmente a los vasos sanguíneos, pero acaban extendiéndose a las áreas adyacentes de la submucosa, la capa muscular y la suberosa.

Los depósitos nodulares linguales pueden producir macroglosia, dando lugar al cuadro llamado **amiloidosis tumoral lingual**. El aparato respiratorio puede mostrar lesiones focales o difusas desde la laringe a los bronquiolos de menor tamaño. Como ya se ha dicho, en el encéfalo de los pacientes con enfermedad de Alzheimer se encuentra una forma química peculiar de amiloide, que se deposita tanto en las llamadas placas como en los vasos sanguíneos (Capítulo 30). La amiloidosis de los nervios periféricos y autónomos es característica de varias neuropatías amiloidóticas familiares. Los depósitos de amiloide de los pacientes sometidos a hemodiálisis crónica alcanzan su máxima expresión en el ligamento del carpo de la muñeca, provocando compresión del nervio mediano (síndrome del túnel del carpo). Estos pacientes pueden tener también extensos depósitos de amiloide en las articulaciones.

**Correlación clínica.** La amiloidosis puede encontrarse como una alteración anatómica no sospechada, que no da lugar a manifestaciones clínicas o, por el contrario, puede incluso provocar la muerte. Los síntomas dependen de la magnitud de los depósitos y de las localizaciones u órganos concretos afectados. En un principio, las manifestaciones clínicas suelen ser totalmente inespecíficas, como debilidad, pérdida de peso, mareos o síncope. Más adelante pueden aparecer otros hallazgos algo más específicos que, en la mayoría de los casos, dependen de la afectación renal, cardíaca o gastrointestinal.

La **afectación renal** produce proteinuria y es una causa importante de síndrome nefrótico (Capítulo 21). La obliteración progresiva de los glomérulos en los casos avanzados acaba por causar insuficiencia renal y uremia. La **amiloidosis**

**cardíaca** puede manifestarse como una insuficiencia cardíaca congestiva insidiosa. Los aspectos más graves de la amiloidosis cardíaca son los trastornos de la conducción y las arritmias, que pueden llegar a ser mortales. En ocasiones, la amiloidosis cardíaca produce una miocardiopatía de patrón restrictivo que simula una pericarditis constrictiva crónica (Capítulo 13). La **amiloidosis gastrointestinal** puede ser totalmente asintomática o manifestarse de diversas maneras. La lengua puede provocar un aumento de tamaño y una pérdida de la elasticidad suficientes para dificultar el lenguaje y la deglución. Los depósitos en el estómago y el intestino pueden provocar malabsorción, diarrea y trastornos de la digestión.

El diagnóstico de amiloidosis depende de la demostración de los depósitos de amiloide en los tejidos. Las localizaciones de donde con mayor frecuencia se toman las biopsias son los riñones, si existen manifestaciones renales, o los tejidos rectal o gingival, cuando se sospecha una amiloidosis sistémica. El estudio del aspirado de grasa abdominal teñido con Rojo Congo es una técnica extraordinariamente útil para el diagnóstico de la amiloidosis sistémica. Cuando se sospecha una amiloidosis por trastornos de los inmunocitos, deben hacerse una electroforesis y una inmunoelectroforesis del suero y la orina. En estos casos, los aspirados de médula ósea suelen mostrar plasmocitosis, incluso aunque no exista un mieloma múltiple franco.

El pronóstico de los pacientes con amiloidosis generalizada es malo. Cuando la enfermedad se asocia a algún trastorno inmunocitario (sin incluir el mieloma múltiple), la supervivencia media es de 2 años a partir del diagnóstico y el pronóstico es aún peor en las formas asociadas a mieloma<sup>157</sup>. La evolución de los enfermos con amiloidosis sistémica reactiva es algo mejor y depende, en cierto modo, del control de la enfermedad subyacente. Se han descrito casos de curación de la amiloidosis tras un tratamiento satisfactorio de la enfermedad causal, pero se trata de casos muy aislados.

## REFERENCIAS

- Weiss A: Structure and function of the T cell antigen receptor. *J Clin Invest* 86:1015, 1990.
- Reiser H, Stadelker MJ: Costimulatory B7 molecules in the pathogenesis of infection and autoimmune diseases. *N Engl J Med* 335:1369, 1996.
- Abbas AK, et al: Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature* 383:787, 1996.
- Clarke LB, Noelle RJ: CD40 and its ligand. *Adv Immunol* 63:43, 1996.
- 4a. Banchereau J, Steinman RM: Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 392:245, 1998.
- Luster AD: Chemokines—chemotactic cytokines that mediate inflammation. *N Engl J Med* 338:436, 1998.
- Monaco JJ: A molecular model of MHC class-I-restricted antigen processing. *Immunol Today* 13:173, 1992.
- Brown JH: Three-dimensional structure of the human class II histocompatibility antigen HLA-DR1. *Nature* 364:33, 1993.
- Neeley JJ, Ploegh HL: Intracellular transport of MHC class II molecules. *Immunol Today* 13:179, 1992.
- Costa JJ, et al: The cells of the allergic response: mast cells, basophils, and eosinophils. *JAMA* 278:1815, 1997.
- Baraniuk JN: Pathogenesis of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 99:5763, 1997.
- 10a. Howarth PH: ABC of allergies. Pathogenic mechanisms: a rational basis for treatment. *BMJ* 316:758, 1998.
- Borish L, Joseph B: Inflammation and allergic response. *Med Clin North Am* 76:765, 1992.

12. Krishna MC, et al: Molecular mediators of asthma. *Hosp Pract* 31: 115, 1996.
13. Desreumax P, Capron M: Eosinophils in allergic reactions. *Curr Opin Immunol* 8:790, 1996.
14. Bochner BS, Lichtenstein LM: Anaphylaxis. *N Engl J Med* 324:1785, 1991.
15. Daniels SE, et al: A genome-wide search for quantitative trait loci underlying asthma. *Nature* 383:247, 1996.
16. Holgate ST: Asthma genetics: waiting to exhale. *Nat Genet* 15:227, 1997.
17. Martin J, Abbot G: Serum sickness like illness and antimicrobials in children. *N Z Med J* 108:123, 1995.
18. Liu C, et al: Lymphocyte-mediated cytotoxicity. *N Engl J Med* 335:1651, 1996.
19. Sayegh MH, Turka JA: The role of T-cell costimulatory activation pathways in transplant rejection. *N Engl J Med* 338:1813, 1998.
20. VanBuskirk AM, et al: Transplantation immunology. *JAMA* 278:1993, 1997.
21. Pardo-Mindan FJ, et al: Pathology of renal transplantation. *Semin Diagn Pathol* 9:185, 1992.
22. Takemoto S, et al: Survival of nationally shared, HLA-matched kidney transplants from cadaveric donors. *N Engl J Med* 327:834, 1992.
23. Lu CY, et al: Prevention and treatment of renal allograft rejection: new therapeutic approaches and new insights into established therapies. *J Am Soc Nephrol* 4:1239, 1993.
24. Kumar V, et al: Role of murine NK cells and their receptors in hybrid resistance. *Curr Opin Immunol* 9:52, 1997.
25. Miller JFAP, Basten A: Mechanisms of tolerance to self. *Curr Opin Immunol* 8:815, 1996.
26. Cornall RJ, et al: The regulation of self-reactive B cells. *Curr Opin Immunol* 7:804, 1995.
- 26a. Parijs LV, Abbas AK: Homeostasis and self-tolerance in the immune system: turning lymphocytes off. *Science* 280:243, 1998.
27. Winoto A: Cell death in the regulation of immune responses. *Curr Opin Immunol* 9:365, 1997.
28. Kruisbeek AM, Amsen D: Mechanisms underlying T cell tolerance. *Curr Opin Immunol* 8:233, 1996.
29. Shull M, et al: Targeted disruption of the mouse transforming growth factor- $\beta$  gene results in multifocal inflammatory disease. *Nature* 359:693, 1992.
30. Tivol EA, et al: Costimulation and autoimmunity. *Curr Opin Immunol* 8:822, 1996.
31. Groux H, et al: A CD4+ T cell subset inhibits antigen-specific T-cell response and prevents colitis. *Nature* 389:737, 1997.
32. Barnaba V, Simgaglia F: Molecular mimicry and T cell-mediated autoimmune disease. *J Exp Med* 185:1529, 1997.
33. Benoist C, Mathis D: Autoimmune diabetes: retrovirus as trigger, precipitator or marker? *Nature* 38:833, 1997.
34. Theofilopoulos AN: The basis of autoimmunity: Part I, mechanisms of aberrant self recognition. *Immunol Today* 16:90, 1995.
35. Lanzavecchia A: How can cryptic epitopes trigger autoimmunity? *J Exp Med* 181:1945, 1995.
36. Vanderlugt CL, Miller SD: Epitope spreading. *Curr Opin Immunol* 8:831, 1996.
37. Theofilopoulos AN: The basis of autoimmunity: Part II. Genetic predisposition. *Immunol Today* 16:150, 1995.
38. Dalton TA, Bennett JC: Autoimmune diseases and the major histocompatibility complex: therapeutic implications. *Am J Med* 92:183, 1992.
39. Hanauer RE, et al: Spontaneous inflammatory disease in transgenic rats expressing HLA-B27 and human beta 2m: an animal model of HLA-B27-associated human disorders. *Cell* 63:1099, 1990.
40. Steinman L, Conlon P: Viral damage and breakdown of self-tolerance. *Nat Med* 3:1085, 1997.
41. Michet CJ Jr, et al: Epidemiology of SLE and other connective tissue diseases in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979. *Mayo Clin Proc* 60:105, 1985.
42. Kotzin BL: Systemic lupus erythematosus. *Cell* 85:303, 1996.
43. Kotzin AL, O'Dell JR: Systemic lupus erythematosus. In Frank MM, et al (eds.): *Samter's Immunologic Diseases*, 5th ed. Boston, Little, Brown, 1995, p 667.
- 43a. Hahn BH: Antibodies to DNA. *N Engl J Med* 338:1359, 1998.
44. Hietarinta M, Lassila O: Clinical significance of antinuclear antibodies in systemic rheumatic diseases. *Ann Med* 28:283, 1996.
45. Hang LM, Nakamura RM: Current concepts and advances in clinical laboratory testing for autoimmune diseases. *Crit Rev Clin Lab Sci* 34:275, 1997.
46. Galli M, et al: Antiphospholipid antibodies: predictive value of laboratory tests. *Thromb Hemost* 78:75, 1997.
47. Shapiro SS: The lupus anticoagulant-antibody syndrome. *Ann Rev Med* 47:533, 1996.
48. Kotzin BL: Susceptibility loci for lupus: guiding light from murine models? *J Clin Invest* 99:557, 1997.
49. Deapen D, et al: A revised estimate of twin concordance in SLE. *Arthritis Rheum* 35:311, 1992.
50. Schur PH: Genetics of SLE. *Lupus* 4:425, 1995.
51. Tsokos GC: Lymphocyte abnormalities in human lupus. *Clin Immunol Immunopathol* 63:7, 1992.
52. Belmont HM, Abramson SB: Pathology and pathogenesis of vascular injury in SLE. *Arthritis Rheum* 39:9, 1996.
53. Pollak VE, Pirani CL: Lupus nephritis. In Wallace DJ, Hahn BH (eds): *Dubois' Lupus Erythematosus*, 4th ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1993, p 525.
54. Moore PM, Lisak RP: Systemic lupus erythematosus: immunopathogenesis of neurologic dysfunction. *Springer Semin Immunopathol* 17:43, 1995.
55. Roldan CA, et al: An echocardiographic study of valvular heart disease associated with SLE. *N Engl J Med* 335:1424, 1996.
56. Boumpas DT, et al: Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. *Ann Intern Med* 122:940, 1995.
57. Sasaratham I, Ryan PFJ: Systemic lupus erythematosus. *Med J Aust* 166:266, 1997.
58. Iliopoulos AG, Tsokos GC: Immunopathogenesis and spectrum of infection in SLE. *Semin Arthritis Rheum* 25:318, 1996.
59. Donnelly AM, et al: Discoid lupus erythematosus. *Australas J Dermatol* 36:3, 1995.
60. Sontheimer R: Subacute cutaneous lupus erythematosus. *Clin Dermatol* 3:58, 1985.
61. Yung RL, Richardson BC: Drug-induced lupus. *Rheum Dis Clin North Am* 20:61, 1994.
62. Fox RI, Kang HI: Pathogenesis of Sjogren syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 18:517, 1992.
63. Sumida T, et al: TCR in Sjogren syndrome. *Br J Rheumatol* 36:622, 1997.
64. Haneji N, et al: Identification of a-fodrin as a candidate autoantigen in primary Sjogren syndrome. *Science* 276:604, 1997.
65. Venables PJW, Rigby SP: Viruses in the etiopathogenesis of Sjogren syndrome. *J Rheumatol* 24(suppl 50):3, 1997.
66. Manthorpe R, et al: Primary Sjogren syndrome: diagnostic criteria, clinical features, and disease activity. *J Rheumatol* 24(suppl 50):8, 1997.
67. Geppert T: Southwestern Internal Medicine Conference: Clinical features, pathogenic mechanisms, and new developments in the treatment of systemic sclerosis. *Am J Med Sci* 299:193, 1990.
68. White B: Immunopathogenesis of systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 22:695, 1996.
69. LeRoy EC: Systemic sclerosis: a vascular perspective. *Rheum Clin North Am* 22:675, 1996.
70. Furst DE, Clements PJ: Hypothesis for the pathogenesis of systemic sclerosis. *J Rheumatol* 24(suppl 48): 53, 1997.
71. Jimenez SA, et al: Pathogenesis of scleroderma: collagen. *Rheum Dis Clin North Am* 22:647, 1996.
72. Okano Y: Antinuclear antibody in systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 22:709, 1996.
73. Rothfield N: Autoantibodies in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 18:483, 1992.
74. Mitchell H, et al: Scleroderma and related conditions. *Med Clin North Am* 81:129, 1997.
75. Amato AA, Barohn RJ: Idiopathic inflammatory myopathies. *Neuro Clin* 15:615, 1997.
76. Dalakas M, Sivakumar K: The immunopathologic and inflammatory differences between dermatomyositis, polymyositis, and sporadic inclusion body myositis. *Curr Opin Neurol* 9:235, 1996.
77. Targoff IN: Autoantibodies in polymyositis. *Rheum Dis Clin North Am* 18:455, 1992.
78. Lundberg I, Hedfors E: Clinical course of patients with anti-RNP antibodies: a prospective study of 32 patients. *J Rheumatol* 18:1511, 1991.

79. Citera G, et al: Mixed connective tissue disease: fact of fiction. *Lupus* 4:255, 1995.
80. World Health Organization Scientific Group: Primary immunodeficiency diseases. *Clin Exp Immunol* 109(suppl):1, 1997.
81. Ochs HD, Smith CID: X-linked agammaglobulinemia: a clinical and molecular analysis. *Medicine* 75:287, 1996.
82. Rosen FS, et al: The primary immunodeficiencies. *N Engl J Med* 333:431, 1995.
83. Sneller MC (moderator): New insights into common variable immunodeficiency. *Ann Intern Med* 118:720, 1993.
84. Burrows PD, Cooper MD: IgA deficiency. *Adv Immunol* 65:245, 1997.
85. Lanzavecchia A: Licence to kill. *Nature* 393:413, 1998.
87. Resta R, Thompson LF: SCID: the role of adenosine deaminase deficiency. *Immunol Today* 18:371, 1997.
86. Thomas JA, Craham JM Jr: Chromosome 22q11 deletion syndrome: and update and review for primary pediatricians. *Clin Pediatr* 36:253, 1997.
88. Blaise RM, et al: T-lymphocyte directed gene therapy for ADA-SCID: initial trial result after 4 years. *Science* 270:475, 1995.
89. Puck JM: Primary immunodeficiency diseases. *JAMA* 278:1635, 1997.
90. Huber J, et al: Pathology of congenital immunodeficiencies. *Semin Diagn Pathol* 9:31, 1992.
91. Featherstone C: Research News. The many faces of WAS protein. *Science* 275:27, 1997.
92. Frank MM: Complement in disease: inherited and acquired complement deficiencies. In Frank MM, et al (eds): *Samter's Immunologic Diseases*, 52nd ed. Boston, Little, Brown, 1995, p 487.
93. Acardi M, Agostoni A: Hereditary angioedema. *N Engl J Med* 334:1666, 1996.
94. Update: mortality attributable to HIV infection among persons aged 25-44 years—United States, 1994. *MMWR* 45:121, 1996.
95. Quinn TC: Global burden of the HIV pandemic. *Lancet* 348:99, 1996.
- 95a. Balter M: Global program struggles to stem the flood of new cases. *Science* 280:1863, 1998.
96. Royce RA, et al: Sexual transmission of HIV. *N Engl J Med* 336:1072, 1997.
97. Schreiber GB, et al: The risk of transfusion-associated viral infections. *N Engl J Med* 334:1685, 1996.
98. Wiznita AA, et al: Pediatric HIV infection. *Med Clin North Am* 80:1309, 1996.
99. Cardo DM, et al: A case control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. *N Engl J Med* 337:1485, 1997.
100. Geberding JL, et al: Risk of transmitting the human immunodeficiency virus to health care workers exposed to patients with AIDS and AIDS-related conditions. *J Infect Dis* 156:1, 1987.
101. O'Brien J, Goedert JJ: HIV causes AIDS: Koch's postulates fulfilled. *Curr Opin Immunol* 8:613, 1996.
102. Hardy WD: The human immunodeficiency virus. *Med Clin North Am* 80:1239, 1996.
103. Barre-Sinoussi F: HIV as the cause of AIDS. *Lancet* 348:31, 1996.
104. Emermann M: HIV-1 and the cell cycle. *Curr Biol* 6:1096, 1996.
105. Goh WC, et al: HIV-1 vpr increases viral expression by manipulation of the cell cycle: a mechanism for selection of vpr in vivo. *Nat Med* 4:65, 1998.
106. Johnson RP: Upregulation of Fas ligand by Simian immunodeficiency virus: a nefarious mechanism of immune evasion. *J Exp Med* 186:1, 1997.
107. Collins KL, et al: HIV-1 nef protein protects infected primary cells against killing by cytotoxic T lymphocytes. *Nature* 391:397, 1998.
108. Müller RH, Sarver N: HIV accessory proteins as therapeutic targets. *Nat Med* 4:389, 1997.
109. Doms RW, Peiper SC: Unwelcomed guests with master keys: how HIV uses chemokine receptors for cellular entry. *Virology* 235:179, 1997.
110. Binley J, Moore JP: The viral mousetrap. *Nature* 387:346, 1997.
111. O'Brien SJ, Dean M: In search of AIDS resistance genes. *Sci Am* 277:46, 1997.
112. Moore JP: Coreceptors: implications for HIV pathogenesis and therapy. *Science* 276:51, 1997.
113. Graziosi C, Pantaleo G: The multifaceted personality of HIV. *Nat Med* 3:1318, 1997.
114. Research News. Exploiting the HIV-chemokine nexus. *Science* 275:1261, 1997.
115. Nolan G: Harnessing viral devices of pharmaceuticals: fighting HIV-1's fire with fire. *Cell* 90:821, 1997.
116. Ho D: Dynamics of HIV-1 replication in vivo. *J Clin Invest* 99:2505, 1997.
117. Wolthers KC, et al: T cell telomere length in HIV-1 infection: no evidence for increased CD4+ T cell turnover. *Science* 274:1543, 1996.
118. Research News. HIV's other immune system targets: macrophages. *Science* 24:1464, 1997.
119. Orenstein JM, Wahl SM: Macrophages as a source of HIV during opportunistic infections. *Science* 276:2857, 1997.
120. Knight SC, Patterson S: Bone-marrow derived dendritic cells, infection with human immunodeficiency virus, and immunopathology. *Ann Rev Immunol* 15:593, 1997.
121. Embreson J, et al: Massive covert infection of helper T lymphocytes and macrophages by HIV during the incubation period of AIDS. *Nature* 362:359, 1993.
122. Wain-Hobson S: Down or out in blood and lymph? *Nature* 387:123, 1997.
123. Cohen OJ, et al: Host factors in the pathogenesis of HIV disease. *Immunol Rev* 159:31, 1997.
124. Glass JD, Johnson RT: Human immunodeficiency virus and the brain. *Ann Rev Neurosci* 19:1, 1996.
125. Adamson DC, et al: Immunologic NO synthetase: elevation in severe AIDS dementia and induction by HIV gp41. *Science* 274:1917, 1996.
126. Dewhurst S, et al: Neuropathogenesis of AIDS. *Mol Med Today* 2:16, 1996.
127. Pantaleo G, et al: The immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 328:327, 1993.
128. Shacker T, et al: Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. *Ann Intern Med* 125:257, 1996.
129. Muscy L, et al: Cytotoxic T cell responses, viral load and disease progression in early human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 337:1306, 1997.
130. Mellors JW, et al: Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 272:1167, 1996.
131. Sage MS: Use of HIV viral load in clinical practice: back to the future. *Ann Intern Med* 126:983, 1997.
132. McMichael AJ, Phillips RE: Escape of human immunodeficiency virus from immune control. *Ann Rev Immunol* 15:271, 1997.
133. Centers for Disease Control and Prevention: 1993 revised classification system and expanded surveillance definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 41(RR-17):1, 1992.
134. Gold JWM, et al (eds): Management of the HIV-infected patient: Part II. *Med Clin North Am* 81:299, 1997.
135. Kessler HA, et al: AIDS: Part II. *Dis Mon* 38:695, 1992.
136. Markowitz N, et al: Incidence of tuberculosis in the United States among HIV-infected persons. *Ann Intern Med* 126:123, 1997.
137. Telzak EE: Tuberculosis and human immunodeficiency virus infection. *Med Clin North Am* 81:345, 1997.
138. Nasti G, et al: Malignant tumors and AIDS. *Biomed Pharmacother* 51:243, 1997.
139. Rabkin CS, et al: Monoclonal origin of multicentric KS lesions. *N Engl J Med* 336:988, 1997.
140. Kroll MH, Shandera WX: AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Hosp Pract* 33:85, 1998.
- 140a. Martin JN, et al: Sexual transmission and natural history of human herpesvirus 8 infection. *N Engl J Med* 338:948, 1998.
141. Murphy PM: Pirated genes in KS. *Nature* 385:296, 1997.
142. Nicholas J, et al: KS-associated human herpes virus-8 encodes homologs of macrophage inflammatory protein-1, and interleukin-6. *Nat Med* 3:287, 1997.
143. Boxhoff C: Coupling herpesvirus to angiogenesis. *Nature* 391:24, 1998.
144. Knowles DM: Molecular pathology of acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin's lymphoma. *Semin Diagn Pathol* 14:87, 1997.
145. Levine R: Lymphoma in the setting of human immunodeficiency virus infection. In Canellos GP, et al (eds): *The Lymphomas*. Philadelphia, WB Saunders, 1998, p 507.
146. Shah KV: Human papillomavirus and anogenital cancers. *N Engl J Med* 337:1386, 1997.

147. Knowles DM, Chadburn A: Lymphadenopathy and the lymphoid neoplasia associated with the acquired immune deficiency syndrome. In Knowles DM (ed): *Neoplastic Hematopathologic*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1992, p 773.
148. Shah KV: Human papillomavirus and anogenital cancers. *N Engl J Med* 337:1386, 1997.
- 148a. Ho DD: Toward HIV eradication or remission: the tasks ahead. *Science* 280:1866, 1998.
149. Bellofi V, Merlini G: Current concepts in the pathogenesis of systemic amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant* 2(suppl 9):53, 1996.
150. Codho T: Familial amyloid polyneuropathy: new developments in genetics and treatment. *Curr Opin Neurol* 9:355, 1996.
151. Buxbaum J: The amyloidosis. *Mt Sinai Med J* 63:16, 1996.
152. Campistol JM, Argiles A: Dialysis-related amyloidosis: visceral involvement and protein constituents. *Nephrol Dial Transplant* 11(suppl 3):142, 1996.
153. Kastner DL: Familial Mediterranean fever: the genetics of inflammation. *Hosp. Pract* 33:131, 1998.
154. Benson MD: Inherited amyloidosis. *J Med Genet* 28:73, 1991.
155. Cornwell CG, et al: The age related amyloids: a growing family unique biochemical substances. *J Clin Pathol* 48:984, 1995.
156. Jacobson DR, et al: Variant sequence transthyretin (isoleucin 122) in late onset cardiac amyloidosis in black Americans. *N Engl J Med* 336:466, 1997.
157. Kyle RA, Gertz MA: Systemic amyloidosis. *Crit Rev Oncol Hematol* 10:49, 1990.

# Neoplasias

**DEFINICIONES**

**NOMENCLATURA**

**CARACTERÍSTICAS DE LAS NEOPLASIAS BENIGNAS Y MALIGNAS**

**DIFERENCIACIÓN Y ANAPLASIA**

**VELOCIDAD DE CRECIMIENTO**

**INVASIÓN LOCAL**

**METÁSTASIS**

Vías de diseminación

**EPIDEMIOLOGÍA**

**INCIDENCIA DEL CÁNCER**

**FACTORES GEOGRÁFICOS Y AMBIENTALES**

**EDAD**

**HERENCIA**

**TRASTORNOS PRENEOPLÁSICOS ADQUIRIDOS**

**BASES MOLECULARES DEL CÁNCER**

**ONCOGENES Y CÁNCER**

Productos proteicos de los oncogenes

Activación de los oncogenes

**GENES SUPRESORES DEL CÁNCER**

Productos proteicos de los genes supresores del cáncer

**GENES QUE REGULAN LA APOPTOSIS**

**GENES QUE REGULAN LA REPARACIÓN DEL DNA**

**TELÓMEROS Y CÁNCER**

**BASES MOLECULARES DE LA CARCINOGENESIS DE MÚLTIPLES PASOS**

**ALTERACIONES DEL CARIOTIPO EN LOS TUMORES**

**BIOLOGÍA DEL CRECIMIENTO TUMORAL**

**CINÉTICA DEL CRECIMIENTO DE LAS CÉLULAS TUMORALES**

**ANGIOGÉNESIS TUMORAL**

**PROGRESIÓN Y HETEROGENEIDAD DEL TUMOR**

**MECANISMOS DE INVASIÓN Y METÁSTASIS**

Invasión de la matriz extracelular

Diseminación vascular y asentamiento de las células tumorales

Génética molecular de las metástasis

**AGENTES CARCINÓGENOS Y SUS INTERACCIONES CELULARES**

**CARCINOGENESIS QUÍMICA**

Fases de la carcinogénesis química

Iniciación de la carcinogénesis

Promoción de la carcinogénesis

Carcinógenos químicos

**CARCINOGENESIS POR RADIACIÓN**

Rayos ultravioleta

Radiación ionizante

**CARCINÓGENOS VIRALES Y MICROBIANOS**

Virus DNA oncogénicos

Virus RNA oncogénicos

*Helicobacter pylori*

**DEFENSAS DEL HUÉSPED FRENTE A LOS TUMORES: INMUNIDAD TUMORAL**

**ANTÍGENOS TUMORALES**

**MECANISMOS EFECTORES ANTITUMORALES**

**INMUNOVIGILANCIA**

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LOS TUMORES**

**EFFECTOS DEL TUMOR EN EL HUÉSPED**

Efectos locales y hormonales

Caquexia del cáncer

Síndromes paraneoplásicos

**GRADACIÓN Y ESTADIFICACIÓN DE LOS TUMORES**

**DIAGNÓSTICO ANALÍTICO DEL CÁNCER**

En Estados Unidos, más de un millón de personas describen, cada año, que padecen algún tipo de cáncer. Afortunadamente, muchos de estos tumores pueden ser curados. Sin embargo, y según los cálculos de la American Cancer Society, en 1998 se

produjeron por esta causa unas 564 000 defunciones, equivalentes a alrededor del 23 % de la mortalidad total<sup>1</sup>. Sólo las enfermedades cardiovasculares producen un mayor número de muertes. No obstante, las estadísticas más recientes también

proporcionan alguna buena noticia: por primera en la segunda mitad del siglo, la mortalidad por cáncer descendió en cada uno de los años transcurridos entre 1991 y 1995. Así pues, se han logrado algunos progresos, pero el problema sigue siendo abrumador. A continuación, se abordarán los tumores benignos y malignos, pero, naturalmente, prestando más atención a estos últimos. Nos centraremos en la morfología básica y en las características del comportamiento de las neoplasias y en nuestros actuales conocimientos sobre las bases moleculares de la carcinogénesis. También se expondrán las interacciones del tumor con el huésped y la forma en que éste responde al tumor. Aunque una exposición sobre el tratamiento sobrepasaría los límites del capítulo, debemos indicar que en muchas formas de cáncer, y especialmente en leucemias y linfomas, se han conseguido enormes mejorías en los índices de supervivencia a los cinco años. En la actualidad, se están logrando curar o detener un número de cánceres muy superior al de cualquier época anterior.

## DEFINICIONES

*Neoplasia* significa, literalmente, «nuevo crecimiento» y el nuevo crecimiento es la *neoplasia*. El término *tumor* se aplicó primero a la tumefacción debida a la inflamación. También las neoplasias pueden dar lugar a tumefacción y, por falta de uso, el sentido no neoplásico de *tumor* caducó hace mucho tiempo; por tanto, ese término equivale ahora al de neoplasia. La *oncología* (del Griego, *oncos*, tumor) es el estudio de los tumores y neoplasias. *Cáncer* es la forma común de designar a todos los tumores *malignos*. Aunque los orígenes antiguos del término no se conocen con certeza, probablemente deriva de la palabra latina para cangrejo, *cancer*, porque el tumor se «adhiera a todo lo que agarra, con la misma obstinación que un cangrejo».

Aunque todos los médicos saben lo que quieren decir cuando emplean el término *neoplasia*, resultó sorprendentemente difícil establecer una definición exacta del mismo. El eminente oncólogo británico Sir Rupert Willis<sup>2</sup> fue el que más se acercó: «Una neoplasia es una masa anormal de tejido, con un crecimiento que sobrepasa al de los tejidos normales y no coordinado con el de éstos, que conserva el mismo carácter excesivo una vez concluido el estímulo que provocó el cambio». A esta definición podríamos añadir que la masa anormal carece de objeto, ataca al huésped y es prácticamente autónoma. Ataca al huésped en la medida en que el crecimiento del tejido neoplásico compite con los tejidos y células normales por el suministro de energía y los susstratos nutritivos. Es autónoma en tanto que medra en un paciente que está perdiendo su vitalidad, aunque es evidente que esta autonomía no es total. En última instancia, todas las neoplasias dependen del huésped para obtener su nutrición y aporte vascular; muchas de ellas precisan, además, un soporte endocrino.

## NOMENCLATURA

Todos los tumores, benignos y malignos, tienen dos componentes básicos: 1) las células neoplásicas proliferantes que constituyen su *parénquima* y 2) su *estroma de sostén*, constituido por tejido conjuntivo y vasos sanguíneos. Aunque las cé-

lulas parenquimatosas constituyen el «borde agresivo» de las neoplasias y, en consecuencia, determinan la naturaleza de éstas, el crecimiento y la evolución de las mismas dependen de su estroma. Les es indispensable un adecuado aporte sanguíneo al estroma y el tejido conjuntivo de éste es el que proporciona ese soporte necesario. En algunos tumores, este soporte del estroma es escaso y la neoplasia es blanda y carnosa. En ocasiones, las células parenquimatosas estimulan la formación de un estroma de colágeno abundante, propiedad conocida como *desmoplasia*. Algunos tumores, como, por ejemplo, algunos cánceres de la mama femenina, son escirros o de consistencia pétreo. Sin embargo, la nomenclatura oncológica se basa en los componentes parenquimatosos.

**Tumores benignos.** En general, los tumores benignos se designan añadiendo el sufijo *-oma* al nombre de la célula de la que proceden. En los tumores de células mesenquimales se sigue, en general, esta regla. Por ejemplo, un tumor benigno originado en las células fibroblásticas se llama *fibroma*, un tumor cartilaginoso es un *condroma* y un tumor de osteoblastos será un *osteoma*. Por el contrario, la nomenclatura de los tumores epiteliales benignos es más compleja y se clasifican de varias formas, unos según las células en las que se originan, otros según su arquitectura microscópica y otros, incluso, por sus patrones macroscópicos.

Se denominan *adenomas* las neoplasias epiteliales benignas que forman patrones glandulares, así como los tumores derivados de las glándulas aunque no reproduzcan, necesariamente, su patrón. En consecuencia, una neoplasia epitelial benigna procedente de las células tubulares renales y que forma abundantes y pequeñas glándulas densamente agrupadas se denominará adenoma, al igual que una masa heterogénea de células corticales suprarrenales que crecen sin patrón distintivo alguno. Las neoplasias epiteliales benignas que crecen reproduciendo, micro o macroscópicamente, estructuras en forma de dedo de guante o verrucosas que protruyen desde las superficies epiteliales se conocen como *papilomas* (Fig. 8-1). Las que dan lugar a grandes masas quísticas, como en el ovario, reciben el nombre de *cistadenomas*. Algunos tumores forman



Figura 8-1

Pólipo del colon con proyecciones digitiformes dirigidas hacia la luz. (Cortesía del Dr. Trace Worrell, Departamento de Anatomía Patológica, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

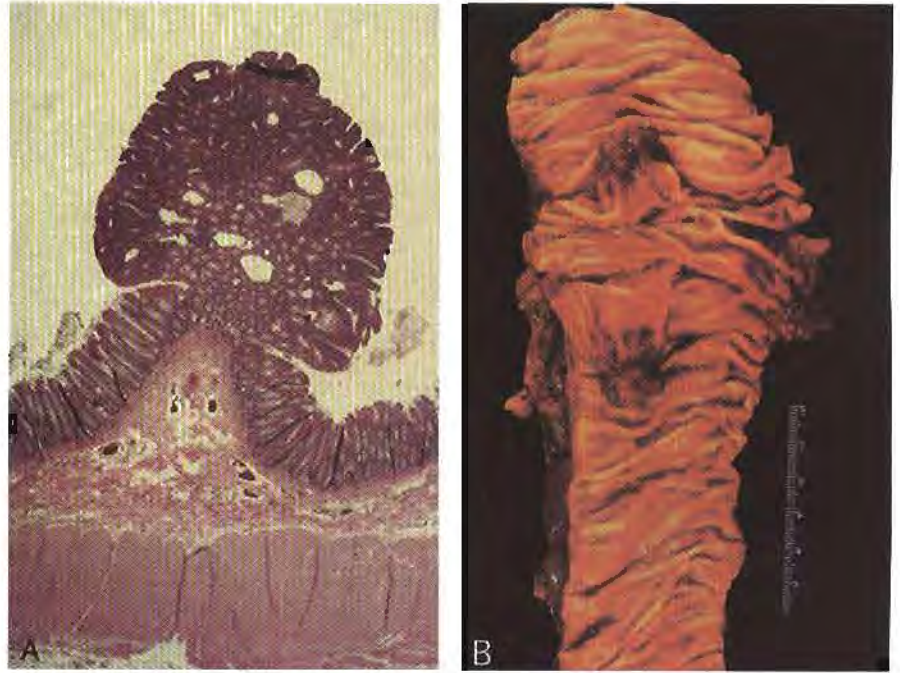


Figura 8-2

Pólipo del colon. *A*, Este tumor glandular benigno (adenoma) se proyecta hacia la luz cólica, permaneciendo unido a la mucosa mediante un tallo evidente. *B*, Aspecto macroscópico de varios pólipos del colon.

papilas que penetran en espacios quísticos y se conocen como *cistadenomas papilares*. Citando una neoplasia, benigna o maligna, produce una proyección visible a simple vista sobre una superficie mucosa y crece, por ejemplo, hacia la luz del estómago o del colon, se habla de *pólipo* (Fig. 8-2). Conviene reservar este término para los tumores benignos, denominando *cánceres polipoides* a los pólipos malignos.

**Tumores malignos.** La nomenclatura de los tumores malignos sigue, en gran medida, el esquema utilizado en las neoplasias benignas, con algunas adiciones. *Los tumores malignos que nacen de los tejidos mesenquimales suelen denominarse sarcomas* (del Griego, *sar*, carnosos), porque, en general, poseen muy poco estroma conjuntivo y, en consecuencia, su consistencia es blanda (p. ej., fibrosarcoma, liposarcoma, leiomiomasarcoma, o cáncer del tejido muscular liso, y rhabdomiomasarcoma, o cáncer del tejido muscular estriado). Las neoplasias malignas de origen epitelial, derivadas de cualquiera de las tres capas germinales del embrión, se denominan *carcinomas*. Por tanto, el cáncer que nace de la epidermis, de origen ectodérmico, es un carcinoma, al igual que el que surge de las células de los túbulos renales, de origen mesodérmico, o del derivado de las células endodérmicas del revestimiento gastrointestinal. Los carcinomas se definen con mayor precisión: los que tienen un patrón microscópico de crecimiento glandular se llaman *adenocarcinomas*, y los que proceden de células escamosas identificables procedentes de cualquiera de los epitelios pavimentosos estratificados del organismo se llaman *escamosos* o *epidermoides*. Además, cuando es posible, se especifica siempre el órgano de origen (p. ej., adenocarcinoma renal o carcinoma epidermoide broncogénico). No es raro, sin embargo, que un cáncer esté formado por células muy primitivas e indiferenciadas, por lo que sólo puede denominarse tumor maligno poco diferenciado o indiferenciado.

En casi todas las neoplasias, benignas y malignas, las células parenquimatosas son muy parecidas entre sí, como si deri-

van de una única progenitora, como de hecho sabemos que ocurre en muchos casos. Sin embargo, en raras ocasiones, la diferenciación divergente de una sola línea celular parenquimatosas da lugar a los llamados *tumores mixtos*, cuyo mejor ejemplo es el *tumor mixto de las glándulas salivales*. Estos tumores poseen componentes epiteliales diseminados en un estroma mixoide que a veces contiene islotes de aspecto cartilaginoso o incluso óseo (Fig. 8-3). Se cree que todos estos elementos nacen de células epiteliales y mioepiteliales de origen salival, por lo que la denominación más exacta de estos tumores es la de *adenoma pleomorfo*. La inmensa mayoría de las neoplasias, incluidos los tumores mixtos, están compuestas por células que representan una única capa germinal. El te-



Figura 8-3

Este tumor mixto de la glándula parótida contiene células epiteliales formando conductos y un estroma mixoide similar al cartilago. (Cortesía del Dr. Trace Worrell, Departamento de Anatomía Patológica, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)



*ratoma*, por el contrario, está formado por distintos tipos parenquimatosos que representan más de una de estas capas, a menudo las tres. Nacen de células totipotenciales y, como es lógico, se encuentran sobre todo en las gónadas, aunque a veces también aparecen en restos de células primitivas que quedaron secuestrados en otros lugares. Las células totipotenciales se diferencian hacia varias líneas germinales produciendo, por ejemplo, estructuras que pueden identificarse como piel, músculo y tejido adiposo, epitelio intestinal, elementos dentarios y, de hecho, cualquier tejido del organismo. Un patrón particularmente frecuente es el del *teratoma quístico* ovárico (quiste dermoide), que se diferencia sobre todo hacia líneas ectodérmicas, formando un tumor quístico revestido por piel completa, con pelos, glándulas sebáceas y tejidos dentarios (Fig. 8-4).

En la Tabla 8-1 se presenta la nomenclatura de las formas más frecuentes de neoplasia. De esta recopilación se deduce que hay algunos términos inadecuados pero ampliamente utilizados. Desde hace generaciones, los carcinomas de los melanocitos se conocen como *melanomas*, aunque lo correcto sería llamarlos melanocarcinomas. De igual forma, a los carcinomas de origen testicular se les sigue llamando testarudamente *seminomas*. Hay otros muchos casos en los que una denominación aparentemente inocua esconde un comportamiento terrible o, por el contrario, casos en los que se aplican términos ominosos a lesiones generalmente triviales. Así, un resto ectópico de tejido normal se conoce a veces como *coristoma*, como sucede, por ejemplo, con los nidos de células suprarrenales que persisten bajo la cápsula del riñón. Otras veces, un resto de tejido pancreático de aspecto nodular en la mucosa del intestino delgado puede confundirse con una neoplasia, justificando en parte el empleo de un término que implica la existencia de un tumor. También, una diferenciación aberrante puede dar lugar a una masa de células desorganizadas, pero maduras y especializadas, o a un tejido propio de otra localización, al que se denomina *hamartoma*. Así, un hamartoma pulmonar puede contener islotes de cartilago, vasos sanguíneos, estructuras de tipo bronquial y tejido linfoide o, a veces, ser puramente cartilaginoso o angiomatoso. Aunque pueden

ser considerados neoplasias benignas, el gran parecido de estos tejidos con el cartilago o los vasos normales y la mezcla ocasional de otras estructuras hacen pensar en un origen hamartomatoso. En cualquier caso, los hamartomas son siempre benignos.

La nomenclatura de los tumores es importante, porque las denominaciones específicas conllevan implicaciones clínicas igualmente específicas. El término, históricamente consagrado, de *seminoma* indica una forma de carcinoma que tiende a diseminarse por los ganglios linfáticos a lo largo de las cadenas que siguen a las arterias ilíacas y la aorta. Además, es un tumor muy radiosensible y puede ser erradicado con radioterapia; pocas veces causa la muerte del que lo padece. Por el contrario, el carcinoma embrionario del testículo no es radiosensible, tiende a invadir los tejidos vecinos más allá de los límites del órgano y se disemina por todo el organismo. Existen otros tipos de neoplasias testiculares, por lo que la denominación *cáncer de testículo* dice poco sobre su comportamiento clínico.

## CARACTERÍSTICAS DE LAS NEOPLASIAS BENIGNAS Y MALIGNAS

En la inmensa mayoría de los casos, la distinción entre una neoplasia benigna y otra maligna puede hacerse morfológicamente con considerable certeza; a veces, sin embargo, el tumor desafía cualquier intento de clasificación. Se ha dicho que «no todos los tumores son, necesariamente, benignos o malignos». Ciertas características anatómicas indican inocuidad, mientras que otras apuntan hacia un potencial canceroso. En última instancia, todo diagnóstico morfológico es subjetivo y constituye una predicción sobre la futura evolución de la neoplasia. En ocasiones, esta predicción se ve complicada por la notable discrepancia entre el aspecto morfológico del tumor y su conducta biológica: una cara inocente puede ocultar una naturaleza malvada. Sin embargo, estas ambigüedades o engaños no son habituales; existen criterios que permiten distinguir

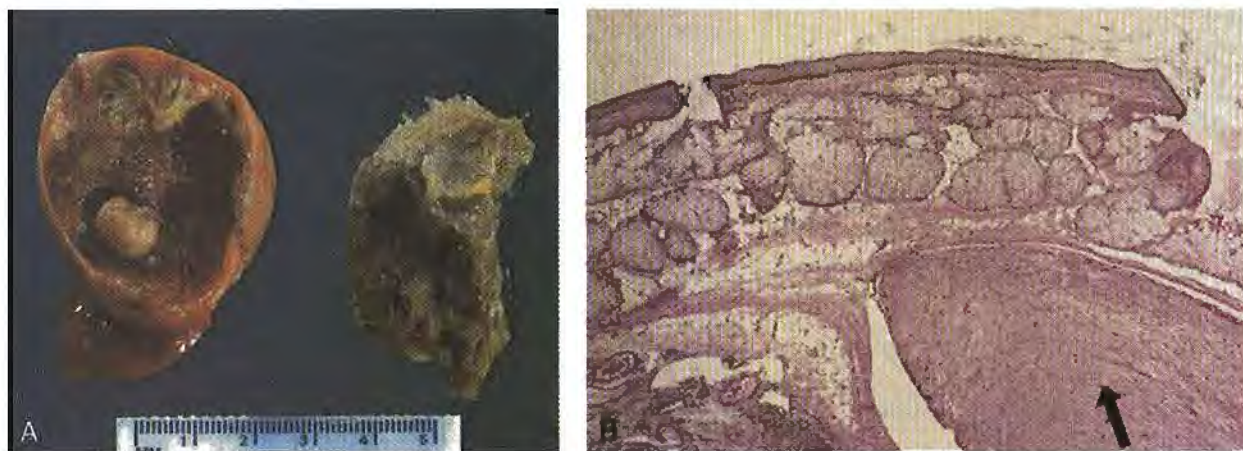


Figura 8-4

A, Imagen macroscópica de un teratoma quístico del ovario, abierto. Obsérvese la presencia de pelo, material sebáceo y dientes. B, Imagen microscópica de un tumor similar, en la que se aprecian piel, glándulas sebáceas, células adiposas y un haz de tejido nervioso (flecha).

Tabla 8-1. NOMENCLATURA DE LOS TUMORES

Tejido de origen	Benigno	Maligno
<b>Formado por un solo tipo de células parenquimatosas</b>		
Tumores mesenquimales		
Tejido conjuntivo y sus derivados	Fibroma Lipoma Condroma Osteoma	Fibrosarcoma Liposarcoma Condrosarcoma Osteosarcoma
Endotelio y tejidos relacionados		
Vasos sanguíneos	Hemangioma	Angiosarcoma
Linfáticos	Linfangioma	Linfangiosarcoma
Sinovia		Sarcoma sinovial
Mesotelio		Mesotelioma
Cubiertas del encéfalo	Meningioma	Meningioma agresivo (invasor)
Células sanguíneas y emparentadas		
Células hematopoyéticas		Leucemias
Tejidos linfoides		Linfomas malignos
Músculo		
Liso	Leiomioma	Leiomiomasarcoma
Estriado	Rabdomioma	Rabdomiosarcoma
Tumores epiteliales		
Epitelio escamoso estratificado	Papiloma escamoso	Carcinoma de células escamosas o epidermoide
Células basales de la piel o los anejos		Carcinoma o epiteloma basocelular
Revestimientos epiteliales		
Glándulas o conductos	Adenoma Papiloma Cistadenoma	Adenocarcinoma Carcinoma papilar Cistadenocarcinoma Carcinoma bronquial Adenoma bronquial (carcinóide) Melanoma maligno
Vías respiratorias		Carcinoma de células renales
Neuroectodermo	Nevo	Hepatocarcinoma, carcinoma hepatocelular
Epitelio renal	Adenoma tubular renal	Carcinoma transicional
Hepatocitos	Adenoma hepático	Coriocarcinoma
Vía urinaria (epitelio de transición)	Papiloma transicional	Seminoma
Placentario (trofoblasto)	Mola hidatidiforme	Carcinoma embrionario
Testicular (células germinales)		
<b>Más de un tipo de células neoplásicas: tumores mixtos, habitualmente derivados de una capa germinal</b>		
Glándulas salivales	Adenoma pleomorfo (tumor mixto de origen salival)	Tumor mixto maligno de origen salival
Mama	Fibroadenoma	Cistosarcoma filloides maligno
Primordio renal		Tumor de Wilms
<b>Más de un tipo de células neoplásicas, derivado de más de una línea germinal: teratógeno</b>		
Células totipotenciales de las gónadas o de los restos embrionarios	Teratoma maduro, quiste dermoide	Teratoma inmaduro, teratocarcinoma

entre tumores benignos y malignos, y el comportamiento de éstos se atiene a la distinción. Resulta conveniente comentar estas diferencias bajo distintos epígrafes: 1) diferenciación y anaplasia, 2) velocidad de crecimiento, 3) invasión local y 4) metástasis.

## Diferenciación y anaplasia

Los términos *diferenciación* y *anaplasia* se aplican a las células que forman el parénquima de las neoplasias. *Diferenciación* indica el grado en que las células parenquimatosas remedan las células normales comparables, tanto morfológica como funcionalmente. Los tumores bien diferenciados son, por tanto, los compuestos por células que recuerdan a las célu-

las maduras normales del tejido del que proceden (Fig. 8-5). Los tumores poco diferenciados o indiferenciados están compuestos por células de aspecto primitivo, no especializado. *En general, todos los tumores benignos están bien diferenciados* (Fig. 8-6). La célula neoplásica de un tumor benigno del músculo liso, el leiomioma, recuerda tanto a la célula normal que es imposible diferenciarla de ésta a grandes aumentos. Sólo su agrupación en forma de nódulo desvela la naturaleza tumoral de la lesión. A veces, uno se acerca tanto al árbol que pierde de vista el bosque.

*Las neoplasias malignas, por el contrario, varían desde bien diferenciadas a indiferenciadas.* Se dice que las compuestas por células totalmente indiferenciadas son anaplásicas. De hecho, se considera que la ausencia de diferenciación, o *anaplasia*, es una característica clave de la

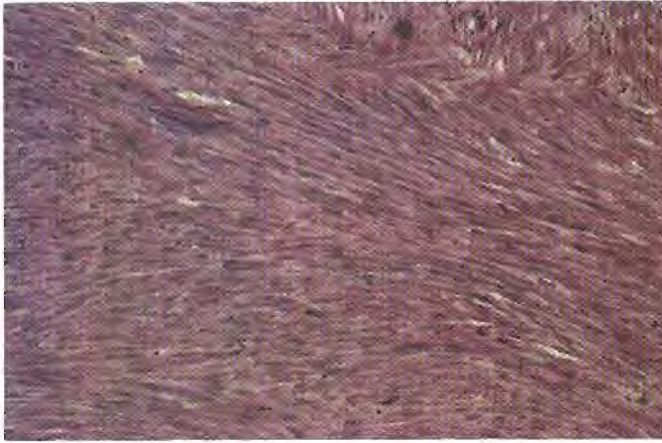


Figura 8-5

Leiomioma del útero. Este tumor benigno y bien diferenciado está formado por haces entrelazados de células musculares lisas neoplásicas, de aspecto prácticamente idéntico al de las células musculares lisas normales del miometrio.

transformación maligna. Literalmente, *anaplasia* quiere decir «retroceso», e implica la vuelta desde un grado alto de diferenciación a otro más bajo. Sin embargo, hay pruebas de que los cánceres se originan en células precursoras presentes en todos los tejidos especializados. El cáncer bien diferenciado (Fig. 8-7) surge de la maduración o especialización que las células indiferenciadas adquieren al proliferar, mientras que los tumores malignos indiferenciados derivan de la proliferación sin maduración de las células transformadas. La ausencia de diferenciación, por tanto, no es consecuencia de la dediferenciación.

La ausencia de diferenciación, o *anaplasia*, se caracteriza por ciertos cambios morfológicos y funcionales. Tanto las células como sus núcleos poseen un característico *pleomor-*

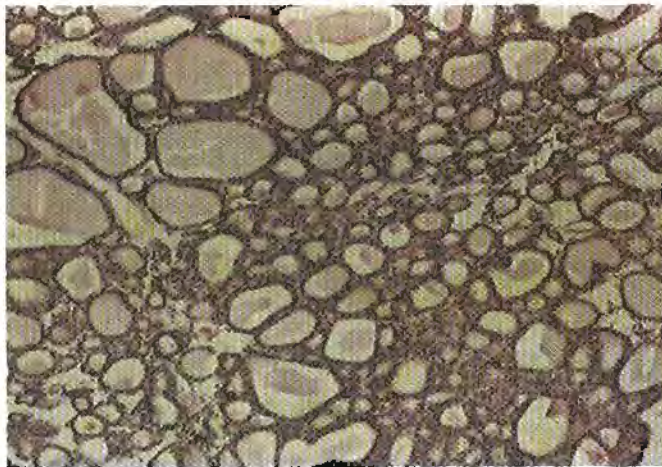


Figura 8-6

Tumor benigno (adenoma) del tiroides. Obsérvanse los folículos tiroideos ocupados por coloide de aspecto normal (bien diferenciados). (Cortesía del Dr. Trace Worrell, Departamento de Anatomía Patológica, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)



Figura 8-7

Tumor maligno (adenocarcinoma) del colon. Obsérvese que, en comparación con las glándulas bien formadas y de aspecto normal de un tumor benigno (véase Fig. 8-6), las glándulas cancerosas muestran tamaños y formas irregulares y no se parecen a las glándulas normales del colon. Este tumor se clasifica como diferenciado porque puede observarse formación de glándulas. Las glándulas malignas invaden la capa muscular del colon. (Cortesía del Dr. Trace Worrell, Departamento de Anatomía Patológica, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

*fismo*, esto es, variaciones de tamaño y forma (Fig. 8-8). Pueden encontrarse células mucho más grandes que sus vecinas junto a otras muy pequeñas y de aspecto primitivo. Es típico que el núcleo contenga abundante DNA y sea muy oscuro (*hipercromático*); además, su tamaño es desproporcionado y el cociente núcleo:citoplasma puede ser de 1:1, en lugar del habitual 1:4 a 1:6. Su forma es también sumamente variable, y la cromatina suele formar grumos gruesos y disponerse junto a la membrana nuclear. Son comunes los grandes nucléolos.

Si se comparan con los tumores benignos y algunos tumores malignos bien diferenciados, las neoplasias indiferencia-

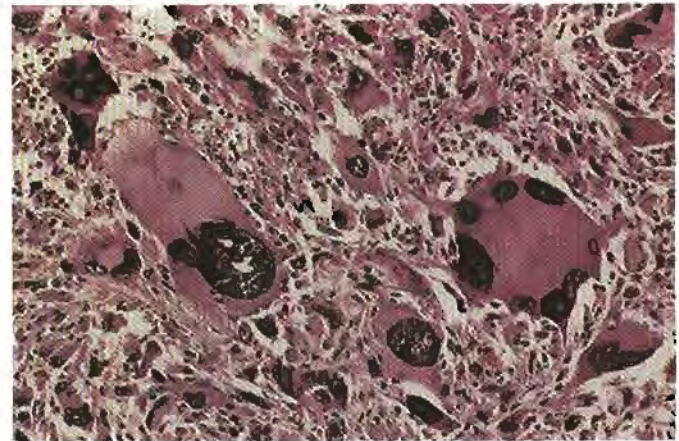


Figura 8-8

Tumor anaplásico del músculo esquelético (rabdomiocarcinoma). Obsérvese el notable pleomorfismo celular y nuclear, el hiperchromatismo nuclear y las células tumorales gigantes. (Cortesía del Dr. Trace Worrell, Departamento de Anatomía Patológica, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

das suelen tener abundantes mitosis, consecuencia de la gran actividad de proliferación de las células parenquimatosas. Sin embargo, la presencia de mitosis no indica necesariamente que un tumor sea maligno o, ni siquiera, que el tejido sea tumoral. Muchos tejidos normales tienen una rápida velocidad de recambio y numerosas mitosis, como ocurre con la médula ósea, y proliferaciones no neoplásicas, como las hiperplasias, contienen muchas células en mitosis. Como indicadores morfológicos de malignidad, son más importantes las imágenes mitóticas atípicas, extrañas, a veces con husos tripolares, cuatripolares o multipolares (Fig. 8-9).

Otra característica importante de la anaplasia es la formación de *células tumorales gigantes*, algunas de las cuales sólo poseen un núcleo polimorfo solitario y enorme, mientras que otras tienen dos o más núcleos. Estas células no deben ser confundidas con las células inflamatorias de Langhans o con las de cuerpo extraño, que tienen muchos núcleos pequeños de aspecto normal. En las células gigantes cancerosas, el núcleo es hiperromático y grande en relación con la totalidad de la célula. Además de las alteraciones citológicas antes descritas, la *orientación de las células anaplásicas está muy alterada (es decir, se ha perdido la polaridad normal)*. Las sábanas o grandes masas de células tumorales crecen de forma anárquica y desordenada. Aunque este crecimiento tumoral requiere, como es lógico, un aporte sanguíneo, a menudo el estroma vascular es escaso, por lo que, de hecho, muchos tumores anaplásicos, sufren grandes necrosis isquémicas de las zonas centrales. Como se señaló anteriormente, los tumores malignos son muy distintos en lo que se refiere a la desviación de la norma que muestran sus características morfológicas. En un extremo del espectro se encuentran los tumores anaplásicos, extraordinariamente indiferenciados y en el otro, los que guardan una llamativa semejanza con el tejido del que se originan. Algunos adenocarcinomas bien diferenciados del tiroides pueden formar, por ejemplo, folículos de aspecto normal, y algunos carcinomas epidérmicos contienen células que no difieren, desde un punto de vista citológico, de las células del epitelio escamoso normal (Fig. 8-10). Así pues, en ocasiones puede ser muy difícil hacer un diagnóstico diferen-

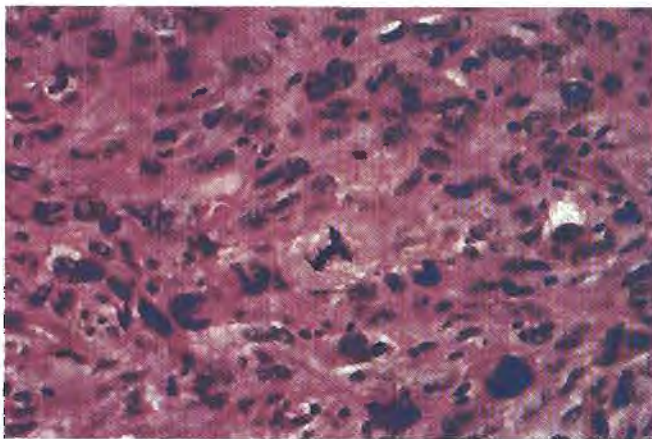


Figura 8-9

Detalle a gran aumento de células tumorales anaplásicas que revela la variación de tamaños y formas celulares y nucleares. La célula situada en el centro muestra un huso mitótico tripolar anormal.

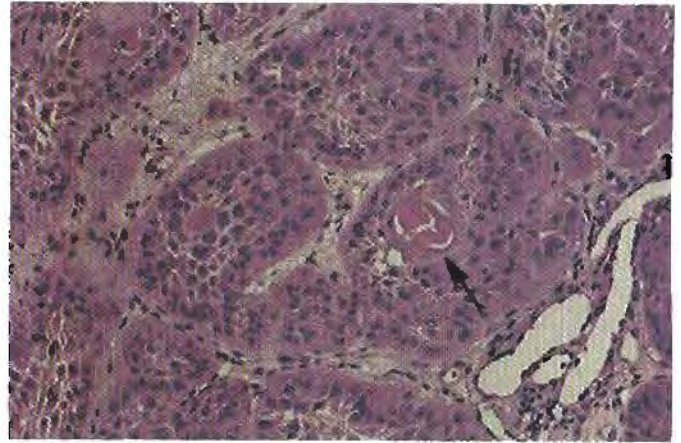


Figura 8-10

Carcinoma epidérmico bien diferenciado de la piel. Las células tumorales son muy parecidas a las del epitelio pavimentoso normal, con puentes intercelulares y grupos de queratina (flecha). (Cortesía del Dr. Trace Worrell, Departamento de Anatomía Patológica, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

cial morfológico de malignidad en los tumores bien diferenciados. Entre estos dos extremos se encuentran los tumores a los que se llama, de forma inconcreta, *moderadamente diferenciados*.

Antes de abandonar el tema de la diferenciación y la anaplasia, se comenzará la *displasia*, término que literalmente significa crecimiento desordenado. La displasia se encuentra sobre todo en los epitelios y se caracteriza por un conjunto de cambios entre los que destacan la *pérdida de la uniformidad de las células individuales y la pérdida de su orientación arquitectónica*. Las células displásicas muestran también un pleomorfismo considerable (variaciones de forma y tamaño) y es frecuente que sus núcleos se tiñan intensamente (núcleos hiperromáticos) y que sean demasiado grandes para el tamaño de la célula. Las mitosis son más abundantes de lo habitual, aunque su patrón es casi siempre normal. A menudo, las mitosis aparecen en localizaciones anormales dentro del epitelio. Así, en un epitelio plano estratificado displásico, las mitosis no se limitan a la capa basal, sino que pueden aparecer en todos los niveles, llegando incluso a las células superficiales. Existe una considerable anarquía arquitectónica. Por ejemplo, la maduración progresiva habitual de las células altas de la capa basal hacia las escamas aplanadas que ocupan la superficie puede perderse y ser sustituida por un revuelto desorden de células oscuras de aspecto basal. Cuando las alteraciones displásicas son importantes y afectan a todo el grosor del epitelio, se considera que la lesión es una neoplasia preinfiltrante y se le da el nombre de *carcinoma in situ* (Fig. 8-11). Aunque es frecuente encontrar focos displásicos adyacentes a focos de carcinoma infiltrante y en los estudios a largo plazo de los fumadores la displasia epitelial antecede de manera casi invariable a la aparición del cáncer, la *displasia no necesariamente progresa hacia el cáncer*. Las alteraciones leves o moderadas que no afectan a la totalidad del grosor del epitelio pueden ser reversibles y, cuando se eliminan las posibles causas que las provocan, el epitelio puede recuperar la normalidad.

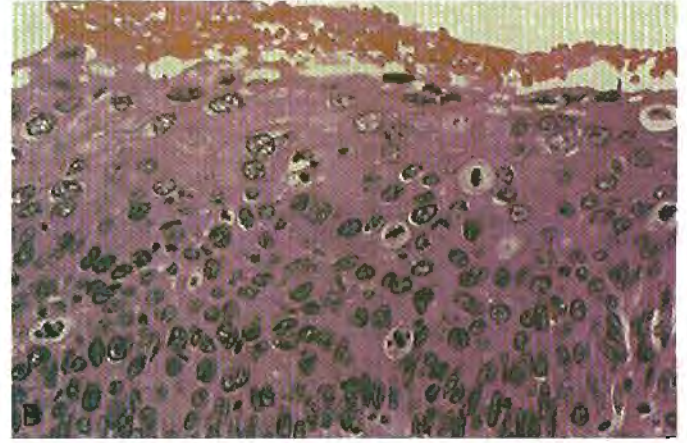
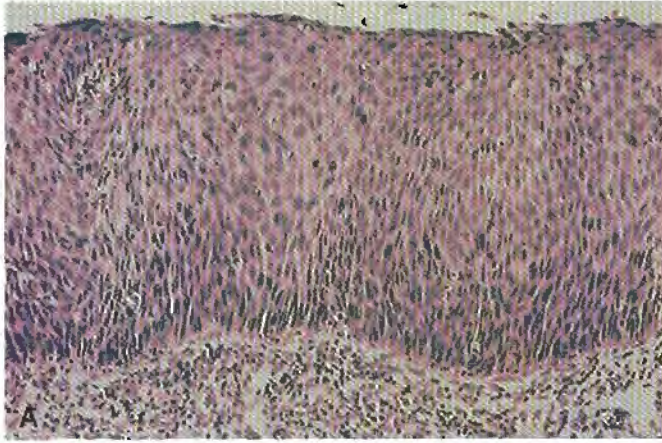


Figura 8-11

A. Carcinoma *in situ*. Esta imagen a poco aumento demuestra que el epitelio ha sido sustituido en todo su espesor por células displásicas atípicas. No se observa una diferenciación ordenada de las células pavimentosas. La membrana basal se mantiene intacta y no hay tumor en el estroma subepitelial. B. Imagen a gran aumento de otra región, en la que se observan la ausencia de diferenciación normal, un importante pleomorfismo celular y nuclear, y numerosas figuras de mitosis, que se extienden hacia la superficie. En este corte no aparece la membrana basal (debajo).

Volviendo a la diferenciación funcional de las células neoplásicas, como cabría esperar, a mayor diferenciación, mayor es la conservación de las capacidades funcionales propias de sus contrapartidas normales. Es decir, las neoplasias benignas y los carcinomas bien diferenciados de las glándulas endocrinas elaboran a menudo las hormonas características de su origen. Los carcinomas epidermoides bien diferenciados de la epidermis producen queratina y los hepatocarcinomas bien diferenciados secretan bilis. Por el contrario, las células indiferenciadas anaplásicas, sea cual sea su origen, terminan por parecerse más entre sí que a las células de las que proceden. No obstante, en algunos casos presentan funciones imprevistas. Por ejemplo, algunos cánceres elaboran proteínas fetales (antígenos) que no producen las células comparables del adulto. De la misma forma, los cánceres de origen no endocrino pueden sintetizar hormonas llamadas ectópicas, como sucede con los carcinomas broncogénicos que, en ocasiones, producen hormona adrenocorticotropa, una hormona parecida a la paratiroidea, insulina o glucagón, entre otras. Posteriormente se comentará de nuevo este fenómeno. *A pesar de las excepciones, cuanto más rápidamente crezca un tumor y más anaplásico sea, menor probabilidad tendrá de desarrollar una actividad funcional especializada. Las células de los tumores benignos casi siempre son diferenciadas y se parecen a aquéllas de las que se originaron; las células de los cánceres están más o menos diferenciadas, pero siempre muestran cierto grado de pérdida de diferenciación.*

## Velocidad de crecimiento

Puede decirse que, en general, *casi todos los tumores benignos crecen de forma lenta a lo largo de los años, mientras que la mayoría de los malignos crecen rápidamente, a veces con un ritmo errático, y acaban por diseminarse y matar al paciente.* Sin embargo, esta simplificación ha de ser ampliamente matizada. Algunos tumores benignos tienen una velocidad

de crecimiento superior a la de los malignos. Además, la velocidad de crecimiento de las neoplasias benignas de las malignas puede no permanecer constante a lo largo del tiempo, ya que existen factores, como la dependencia hormonal, la idoneidad de la irrigación sanguínea y, muy probablemente, otras influencias desconocidas, que afectan al crecimiento. Por ejemplo, los leiomiomas (tumores benignos del músculo liso) uterinos son tumores muy frecuentes. No es raro que las exploraciones repetidas a lo largo de decenios de una mujer portadora de uno de estos tumores no revelen un aumento significativo del tamaño del tumor. Tras la menopausia, la neoplasia puede atrofiarse y después ser sustituida en gran parte por tejido colágeno, a veces calcificado. Por otra parte, los leiomiomas experimentan con frecuencia brotes de crecimiento durante el embarazo. Es probable que estos tumores dependan en cierta forma de las concentraciones circulantes de hormonas esteroideas, en especial de los estrógenos.

En general, *la velocidad de crecimiento de los tumores es proporcional a su grado de diferenciación, por lo que los tumores más malignos crecen de forma más rápida que los benignos.* Sin embargo, su comportamiento puede ser muy variable. Por un lado, se encuentran algunos cánceres muy agresivos que surgen de repente, aumentan de tamaño prácticamente con cada observación y se diseminan de forma explosiva, provocando la muerte a los pocos meses de su descubrimiento. Parece que este comportamiento se debe a la aparición de un subclón agresivo de células transformadas. En el otro extremo, se encuentran los tumores que crecen de forma más lenta que los benignos y que pueden pasar incluso por períodos de latencia que duran años. De hecho, en ocasiones, se han observado tumores que disminuyen de tamaño y que incluso llegan a desaparecer de manera espontánea, si bien este puñado de «milagros» sólo constituye una pequeña cifra. Para estudiar con mayor detalle esta conducta tan variable, se considerarán en apartados posteriores lo que se sabe acerca de la evolución natural del cáncer, la cinética celular del crecimiento canceroso y las influencias que modifican el crecimiento de los tumores malignos.

## Invasión local

Casi todos los tumores benignos crecen formando masas cohesivas y expansivas que permanecen localizadas en su lugar de origen y que no tienen capacidad de infiltrar, invadir ni metastatizar a lugares lejanos de la forma en que lo hacen los cánceres. Como crecen y se expanden lentamente, suelen desarrollar una ribete de tejido conjuntivo comprimido, al que a veces se denomina *cápsula* fibrosa, y que los separa del tejido donde asientan. Esta cápsula deriva sobre todo del estroma del tejido originario y se va formando a medida que se atrofian las células parenquimatosas preexistentes, a causa de la presión ejercida por la expansión tumoral. Esa encapsulación tiende a mantener limitadas a las neoplasias benignas, dando lugar a masas aisladas, fácilmente palpables y móviles, que pueden ser enucleadas en una intervención quirúrgica (Figs. 8-12 y 8-13). Aunque en torno de la mayoría de los tumores benignos se forma un plano de separación, a veces no es así, de forma que, por ejemplo, los hemangiomas (neoplasias constituidas por marañas de vasos sanguíneos) no suelen estar encapsulados y parecen permear el tejido en el que nacen (habitualmente la dermis).

Los cánceres crecen por infiltración, invasión y destrucción progresivas del tejido que los rodea. En general, suelen estar real delimitados del tejido adyacente normal y carecen de un plano de separación bien definido (Figs. 8-14 y 8-15). Sin embargo, los tumores malignos de expansión lenta pueden desarrollar una cápsula fibrosa aparente y desplazar, a lo largo de un amplio frente, a las estructuras normales adyacentes. El estudio histológico de estos tumores aparentemente encapsulados pone de manifiesto casi siempre delicadas prolongaciones



Figura 8-12

Fibroadenoma de la mama. El tumor pequeño, encapsulado y de color bronceado, aparece netamente delimitado del tejido mamario, más blanco.

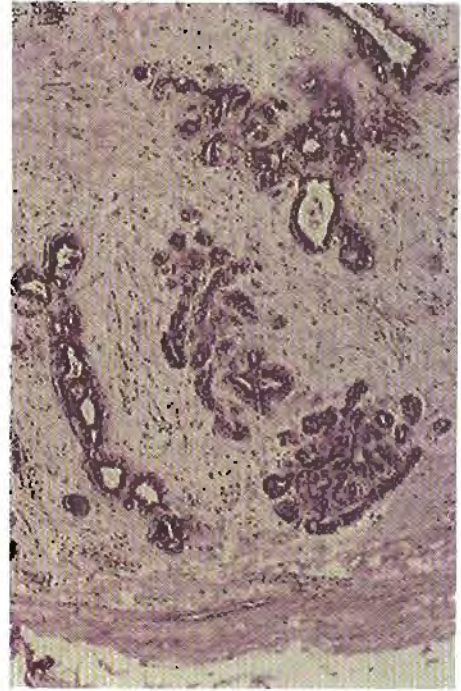


Figura 8-13

Imagen microscópica del fibroadenoma mamario de la Figura 8-12. La cápsula fibrosa (abajo) delimita claramente el tumor del tejido que lo rodea. (Cortesía del Dr. Trace Worrell, Departamento de Anatomía Patológica, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

a modo de patas de cangrejo que alcanzan e infiltran las estructuras vecinas.

Casi todos los cánceres son claramente infiltrantes y es de esperar que invadan la pared de, por ejemplo, el colon o el útero, o que crezcan por la superficie de la piel. No reconocen los límites anatómicos normales. Esta tendencia a la infiltración dificulta en gran medida su extirpación quirúrgica y obliga incluso, aunque parezca que el tumor está bien circunscrito, a extirpar un margen considerable de tejido aparentemente normal a su alrededor. Junto al desarrollo de metástasis, la infiltración es la característica más fiable para diferenciar a los tumores malignos de los benignos. Hay que señalar ahora que algunos cánceres parecen derivar de un estadio preinfiltrante al que se denomina *carcinoma in situ*. El mejor ejemplo es el del carcinoma del cuello del útero (Capítulo 24). Los cánceres *in situ* poseen características citológicas de malignidad sin infiltración de la membrana basal. Pueden ser considerados como un paso previo al carcinoma franco y, de hecho, con el tiempo casi todos terminan por atravesar la membrana basal e infiltrar el estroma subepitelial.

## Metástasis

Las metástasis son implantes tumorales que no guardan continuidad con el tumor primario. Las metástasis definen claramente a un tumor como maligno, ya que las neoplasias benignas no metastatizan. La capacidad de infiltración de los cánceres les permite penetrar en los vasos sanguíneos y linfá-

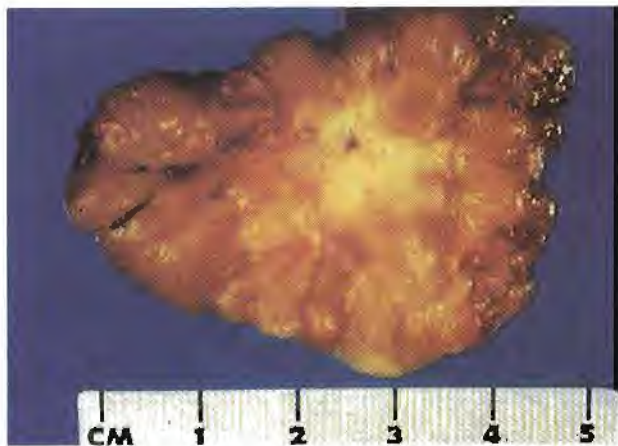


Figura 8-14

Superficie de corte de un carcinoma ductal infiltrante de la mama. La lesión tiene un aspecto retraído e infiltra el tejido mamario adyacente; con la palpación, su consistencia sería pétreo.

ricos y en las cavidades orgánicas, con la consiguiente oportunidad de diseminarse. *Con pocas excepciones, todos los cánceres pueden metastatizar.* Las principales excepciones son las neoplasias malignas de las células gliales del sistema nervioso central, llamadas *gliomas*, y los epitelomas (carcinomas) basocelulares de la piel. Ambas son formas muy infiltrantes de neoplasias (la segunda solía ser conocida en el pasado como *ulcus rodens*, a causa de su capacidad de infiltración destructiva), pero rara vez metastatizan. Es evidente que las propiedades de invasión y de diseminación metastásica son distintas.

En general, cuanto más agresivo es un tumor, cuanto más rápido es su crecimiento y mayor su tamaño, mayores son las probabilidades de que metastatice o haya metastatizado ya.

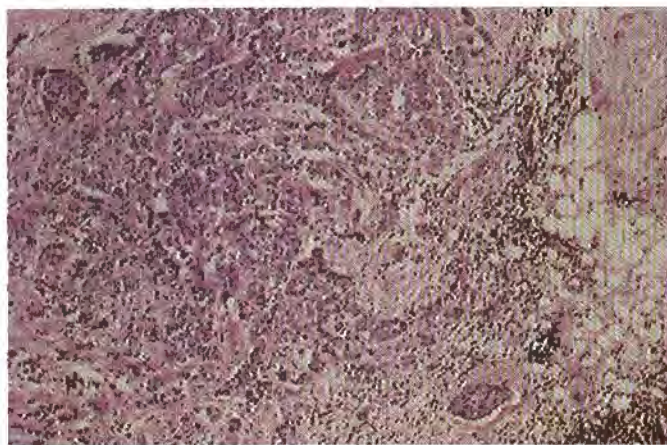


Figura 8-15

Aspecto microscópico del carcinoma mamario mostrado en la Figura 8-14. Se observa infiltración del estroma y de la grasa mamarios por nidos y cordones de células tumorales (compárese con la Fig. 8-13). También es evidente la ausencia de una cápsula bien delimitada. (Cortesía del Dr. Trace Worrell, Departamento de Anatomía Patológica, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

Sin embargo, son innumerables las excepciones, de manera que ciertas lesiones pequeñas, bien diferenciadas y de crecimiento lento, metastatizan a veces ampliamente y, al contrario, algunas lesiones de crecimiento rápido permanecen localizadas durante años. Por tanto, no es posible hacer predicciones sobre la probabilidad de metástasis a partir del estudio morfológico del tumor primario. Son muchos los factores, relacionados tanto con el tumor como con el huésped, que influyen en ello, como se verá más adelante.

Alrededor del 30 % de los pacientes recién diagnosticados de un tumor sólido (excluidos los cánceres de la piel que no sean melanomas) tienen ya metástasis en ese momento. La diseminación metastásica reduce enormemente las probabilidades de curación; por tanto, en lo que a la prevención del cáncer se refiere, no hay nada que produzca mayor beneficio para los pacientes que los métodos que evitan la propagación a distancia.

## VÍAS DE DISEMINACIÓN

Los cánceres pueden diseminarse a través de tres vías: 1) la siembra directa de cavidades o superficies orgánicas, 2) la diseminación linfática y 3) la diseminación hematológica. Aunque, en teoría, puede producirse un trasplante directo de células tumorales, por ejemplo por un instrumento quirúrgico, se trata de una posibilidad extraordinariamente rara y que, en cualquier caso, supone una forma artificial de diseminación que no se tomará aquí en consideración. Se describirán por separado cada una de las tres vías señaladas.

**Siembra de cavidades y superficies orgánicas.** Puede ocurrir siempre que una neoplasia maligna penetre en un «campo abierto» natural. En la mayoría de los casos, la cavidad afectada es la peritoneal, pero puede suceder en cualquier otra (pleural, pericárdica, subaracnoidea o articular). Estas siembras son especialmente características de los carcinomas de ovario, en los que no es infrecuente ver que todas las superficies peritoneales están cubiertas por una gruesa capa de células cancerosas. Debe señalarse que estas células pueden quedar confinadas a la superficie de la cubierta de las vísceras abdominales sin infiltrarlas. A veces, los carcinomas secretores de moco de los ovarios o del apéndice ocupan la cavidad peritoneal formando una masa gelatinosa que recibe el nombre de *pseudomixoma peritoneal*.

**Diseminación linfática.** El transporte por los vasos linfáticos es la vía más frecuente de diseminación inicial de los carcinomas (Fig. 8-16), aunque conviene recordar que los sarcomas también pueden utilizar dicha vía. No debe hacerse mucho hincapié en la diseminación linfática como propia de los carcinomas y de la hematológica como propia de los sarcomas ya que, en último término, existen numerosas relaciones entre los sistemas vascular y linfático. *El patrón de afectación linfática sigue la vía natural de drenaje.* Por ejemplo, como los carcinomas de mama suelen originarse en el cuadrante superior externo, tienen a ocupar, en primer lugar, los ganglios linfáticos axilares. Los cánceres del cuadrante interno pueden drenar hacia los linfáticos tributarios de los ganglios internos del tórax de las cadenas de la arteria mamaria interna. A partir de ahí, pueden ocupar también los ganglios infra y supraclaviculares. Los carcinomas broncogénicos que nacen en los bronquios principales metastatizan primero a los ganglios perihiliares, traqueobronquiales y mediastínicos. Sin embargo, a

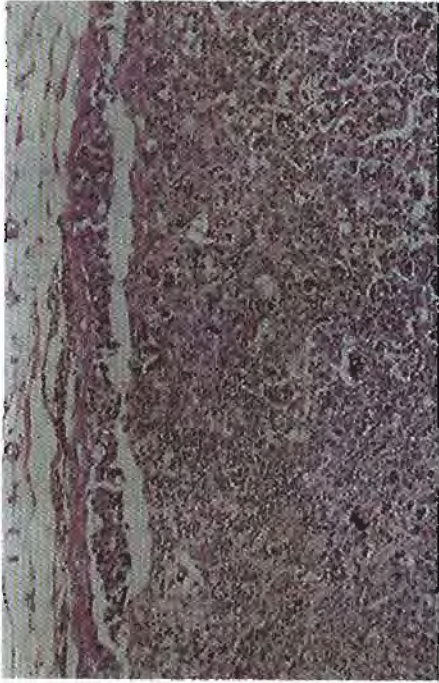


Figura 8-16

Ganglio linfático axilar con metástasis de un carcinoma mamario. El seno subcapsular (izquierda) aparece distendido por células tumorales. Los nidos celulares han invadido también la corteza subcapsular. (Cortesía del Dr. Trace Worrell, Departamento de Anatomía Patológica, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

veces los ganglios linfáticos locales son eludidos («metástasis en salto») a causa de anastomosis entre venas y linfáticos, o porque la inflamación o la radiación han bloqueado los vasos linfáticos.

En muchos casos, los ganglios linfáticos regionales actúan como eficaces barreras que dificultan la diseminación del tumor a zonas más lejanas, al menos durante un tiempo. Es probable que las células, una vez detenidas en el ganglio, puedan ser destruidas, quizá mediante una respuesta inmunitaria específica frente al tumor. A menudo, el drenaje de las células, de los antígenos tumorales, o de ambos, provoca cambios en los ganglios. Por tanto, el aumento de tamaño de éstos puede deberse a: 1) la diseminación y el crecimiento de las células cancerosas, o 2) una hiperplasia folicular reactiva. En consecuencia, conviene recordar que la presencia de *adenopatías en la proximidad de un cáncer no significa necesariamente que la lesión primaria haya metastatizado*.

**Diseminación hematológica.** Esta vía es típica de los sarcomas, aunque también es utilizada por los carcinomas. Las arterias, de paredes más gruesas, resisten la infiltración mejor que las venas. No obstante, puede haber extensión por vía arterial cuando las células tumorales pasan a través de los capilares o de los cortocircuitos arteriovenosos pulmonares, o cuando las propias metástasis pulmonares dan lugar a nuevos émbolos tumorales. En estos casos de diseminación arterial, el patrón de distribución de las metástasis depende de varios factores. Cuando la diseminación es venosa, las células que alcanzan la sangre siguen el flujo venoso, que drena el lugar donde asienta la neoplasia. Como es lógico, los órganos más

frecuentemente afectados por este tipo de diseminación hematológica son el hígado y los pulmones (Figs. 8-17 y 8-18). Todo el lecho portal drena en el hígado y el general llega a los pulmones desde las cavas. Los cánceres originados en lugares muy próximos a la columna vertebral suelen embolizar a través del plexo paravertebral, lo que probablemente justifica la frecuente afectación metastásica de las vértebras en los casos de carcinomas de tiroides y próstata.

Algunos cánceres muestran propensión a infiltrar las venas. El carcinoma renal suele invadir las ramas de la arteria renal y, a continuación, la propia vena renal, para crecer de manera serpinginosa hacia arriba por la vena cava, lo que hace que en ocasiones alcance el lado derecho del corazón. Los hepatocarcinomas suelen infiltrar las raicillas de la porta y de las venas suprahepáticas, creciendo dentro de ellas hacia los vasos de mayor calibre. Es curioso que estos crecimientos intravenosos no vayan siempre acompañados de amplias diseminaciones. El hallazgo histológico de infiltración de los vasos pequeños en un tumor primitivo constituye, como es lógico, un signo ominoso. Sin embargo, hay que tener cuidado al interpretar estos hallazgos ya que, por razones que se expondrán más adelante, no indican el desarrollo inevitable de metástasis.

En la Tabla 8-2 se resumen los criterios diferenciales expuestos en esta revisión de las características específicas de los tumores malignos y benignos. Con estos antecedentes sobre la estructura y comportamiento de las neoplasias, se puede abordar ahora el origen de los tumores, primero según lo aprendido gracias a la epidemiología del cáncer y luego, con la base molecular de la transformación.

## EPIDEMIOLOGÍA

Dado que el cáncer es un trastorno del crecimiento y del comportamiento celular, su causa fundamental debe definirse en los niveles celular y subcelular. Sin embargo, el estudio de los patrones del cáncer en las distintas poblaciones puede contribuir de manera sustancial a nuestro conocimiento sobre sus orígenes. Por ejemplo, el concepto de que las sustancias químicas

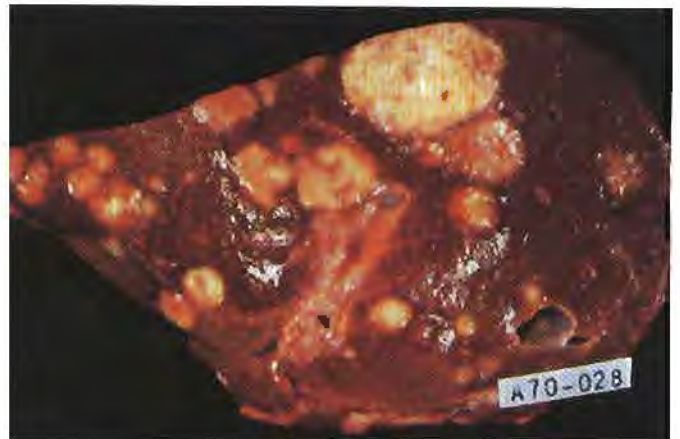


Figura 8-17

Hígado tachonado de metástasis de un carcinoma.



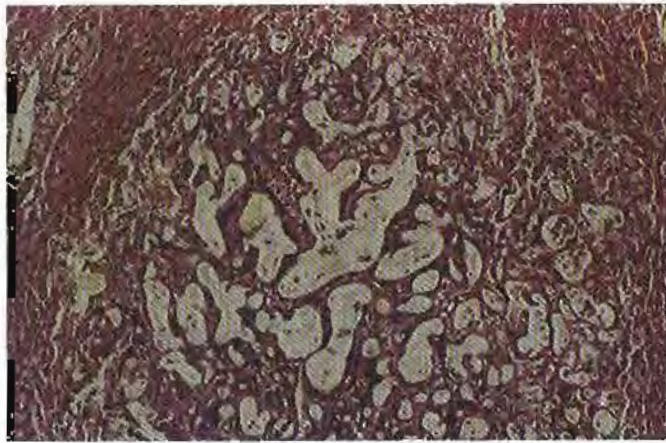


Figura 8-18

Imagen microscópica de una metástasis hepática. Un adenocarcinoma del páncreas dio lugar a un nódulo metastásico en el hígado. (Cortesía del Dr. Trace Worrell, Departamento de Anatomía Patológica, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

micas pueden provocar cáncer surge con las astutas observaciones de Sir Percival Portt, que relacionó la mayor incidencia de cáncer de escroto en los deshollinadores con la exposición de éstos al hollín. Por tanto, los estudios epidemiológicos pueden proporcionar importantes conocimientos sobre la causa del cáncer, relacionando la aparición de determinados tumores malignos con ciertos ambientes, grupos étnicos (posiblemente por influencias hereditarias) o factores culturales. Además, algunas enfermedades asociadas a un mayor riesgo de desarrollo de cáncer pueden aportar información sobre la patogenia de la malignidad. Por tanto, en los siguientes apartados se resumirá la incidencia global del cáncer, con objeto de obtener una visión de la magnitud del problema, y después se revisarán varios de los factores, relacionados tanto con el huésped como con el ambiente, que influyen en la predisposición al cáncer.

## Incidencia del cáncer

En cierta medida, las estadísticas nacionales sobre incidencia y mortalidad por cáncer permiten señalar las probabilidades que tiene un individuo de desarrollar cáncer. Por ejemplo,

las probabilidades que tiene un residente en Estados Unidos de morir por cáncer son de una entre cinco. Por tanto, se calcula que en 1985 murieron 564 000 personas por cáncer, cifra que representa el 23 % de la mortalidad global<sup>1</sup>. Estos datos no incluyen 1 millón de cánceres cutáneos curables adicionales, en su mayoría no melanomas, y 100 000 casos de carcinoma *in situ*, sobre todo del cuello uterino pero también de la mama. En la Figura 8-20 se recogen las principales localizaciones y la frecuencia global.

Las tasas de mortalidad según la edad (número de muertes por 100 000 habitantes) de muchas formas de cáncer han experimentado cambios significativos a lo largo de los años (Fig. 8-21) y son muchas las comparaciones temporales interesantes. En los últimos 50 años, la tasa global de muerte por cáncer en los varones aumentó de manera significativa, mientras que en la mujer descendió ligeramente. El incremento en los varones puede atribuirse en gran medida al cáncer de pulmón, mientras que la mejoría registrada en las mujeres se debe a la notable disminución de las tasas de mortalidad por cáncer de útero, estómago e hígado y, en especial, por carcinoma de cuello uterino, unas de las neoplasias más frecuentes de la mujer. Es llamativo el alarmante aumento de muerte por carcinoma de pulmón en ambos sexos y, aunque la mortalidad por este tipo de cáncer ha comenzado a disminuir en los varones, la pendiente de la curva sigue siendo ascendente en la mujer, como consecuencia del incremento en el consumo de cigarrillos. En las mujeres, la frecuencia del cáncer de mama es unas 2.5 veces mayor que la del pulmón. Sin embargo, debido a la llamativa diferencia entre las tasas de curación de ambos cánceres, el carcinoma broncogénico ha pasado a ser la primera causa de muerte por cáncer en la mujer. Es probable que la disminución de la mortalidad debida al cáncer uterino, incluido el de cuello, esté relacionada con el diagnóstico precoz y el mayor número de curaciones logradas gracias a los estudios de citología cervicovaginal (Pap). Mucho más misteriosa es la tendencia a la baja observada en los carcinomas de estómago e hígado, que podría ser debida al menor contenido de algunos carcinógenos de la dieta.

## Factores geográficos y ambientales

Existen diferencias notables en cuanto a la incidencia y a las tasas de mortalidad de cada una de las formas de cáncer en las distintas partes del mundo. Por ejemplo, la tasa de mortali-

Tabla 8-2. COMPARACIÓN ENTRE LOS TUMORES BENIGNOS Y MALIGNOS

Características	Benignos	Malignos
Diferenciación/anaplasia	Bien diferenciados; la estructura puede ser típica del tejido de origen	Cierta falta de diferenciación con anaplasia, estructura a menudo atípica
Velocidad de crecimiento	Generalmente lenta y progresiva; pueden detenerse o regresar; figuras de mitosis poco frecuentes y normales	Errática; puede ser lenta y luego rápida; las figuras de mitosis pueden ser abundantes y anormales
Invasión local	Generalmente masas cohesivas y expansivas bien delimitadas que no invaden ni infiltran los tejidos normales vecinos	Invasión local, infiltración del tejido normal vecino; a veces pueden parecer cohesivos y expansivos
Metástasis	Ausentes	Frecuentes; cuanto más grande e indiferenciado sea el tumor primitivo, más probables serán las metástasis

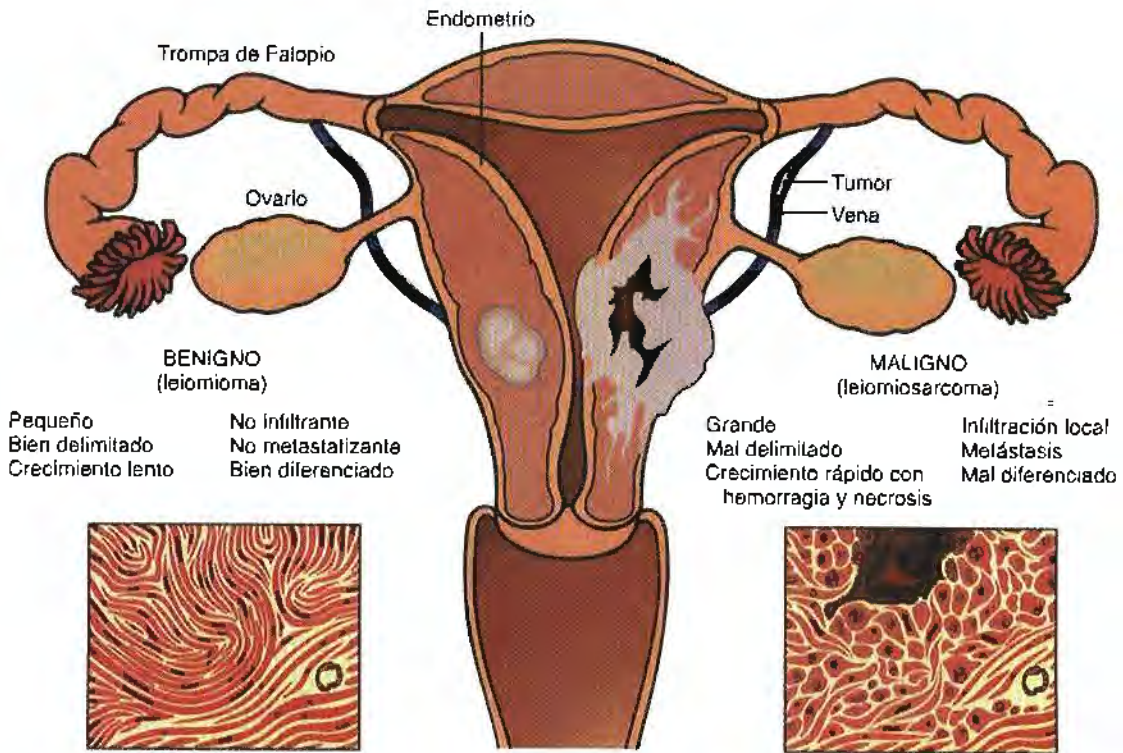


Figura 8-19

Comparación entre un tumor benigno del miometrio (leiomioma) y un tumor maligno del mismo origen (leiomiосарcoma).

dad por carcinoma de estómago tanto en varones como en mujeres es 7 a 8 veces superior en Japón que en Estados Unidos. Por el contrario, la tasa de mortalidad por carcinoma de pulmón es algo más del doble en Estados Unidos que en Japón, y en Bélgica es incluso mayor que en Estados Unidos. Las muertes por cáncer de piel, que se deben en su gran mayoría a los melanomas, son 6 veces más frecuentes en Nueva Zelanda que en Islandia, lo que probablemente deba atribuirse a la exposición al sol. Aunque no puede descartarse una predisposición racial, se cree que una gran parte de estas diferencias geográficas son consecuencia de influencias ambientales. El mayor respaldo de esta idea procede de la comparación de las tasas de mortalidad de los inmigrantes japoneses a Estados Unidos y de los japoneses nacidos en Estados Unidos de padres inmigrantes (Nisei) con las de las personas que residen habitualmente en ambos países. La Figura 8-22 indica que las tasas de mortalidad por cáncer de los inmigrantes japoneses de la primera generación son intermedias entre las de los nativos japoneses y las de los nativos de California, y que ambas tasas se van acercando a media que se suceden las generaciones. Este hecho apoya fuertemente la influencia de los factores ambientales y culturales, y no sugieren una posible predisposición genética. No puede decirse que los factores ambientales sean escasos: se encuentran en el medio ambiente, en los lugares de trabajo, en la comida y en los hábitos personales.

La capacidad carcinógena de los rayos ultravioleta (UV) y de muchas sustancias químicas se comentará más adelante. El amianto, el cloruro de vinilo y la 2-naftilamina son ejemplos de peligros laborales, y en la Tabla 8-3 se recogen muchos otros; los riesgos pueden estar ligados a la forma de vida y a

las exposiciones personales (p. ej., influencias dietéticas). En conjunto, los datos de mortalidad indican que la tasa de muerte por cáncer es superior en las personas con un sobrepeso superior al 25 % que en las personas delgadas comparables. El consumo de alcohol aumenta, por sí mismo, el riesgo de carcinomas de orofaringe (excluyendo el labio), laringe y esófago y, por intermedio de la cirrosis alcohólica, el de cáncer de hígado. El tabaco, especialmente el consumo de cigarrillos, influye sobre el desarrollo del cáncer de boca, faringe, laringe, esófago, páncreas y vejiga, pero sobre todo es el responsable de alrededor del 77 % de los cánceres de pulmón en los varones y del 43 % en las mujeres (Capítulo 10). Se ha afirmado que el consumo de cigarrillos es el factor ambiental que contribuye en mayor medida a la muerte prematura en Estados Unidos. La combinación de alcohol y tabaco multiplica el peligro de desarrollo de cánceres de las porciones superiores de los aparatos respiratorio y digestivo. El riesgo de cáncer de cuello uterino depende de la edad a la que se realiza la primera relación sexual y del número de parejas sexuales. Estas asociaciones apuntan hacia el posible papel causal de la transmisión venérea de infecciones cervicales por virus. Comienza a parecer que cualquier cosa que se haga para mantenerse con vida o para obtener placer, engorda, es inmoral, es ilegal o, aún peor, es oncogénico.

### Edad

La edad influye de forma evidente en la posibilidad de contraer un cáncer. La mayor parte de los carcinomas aparecen en

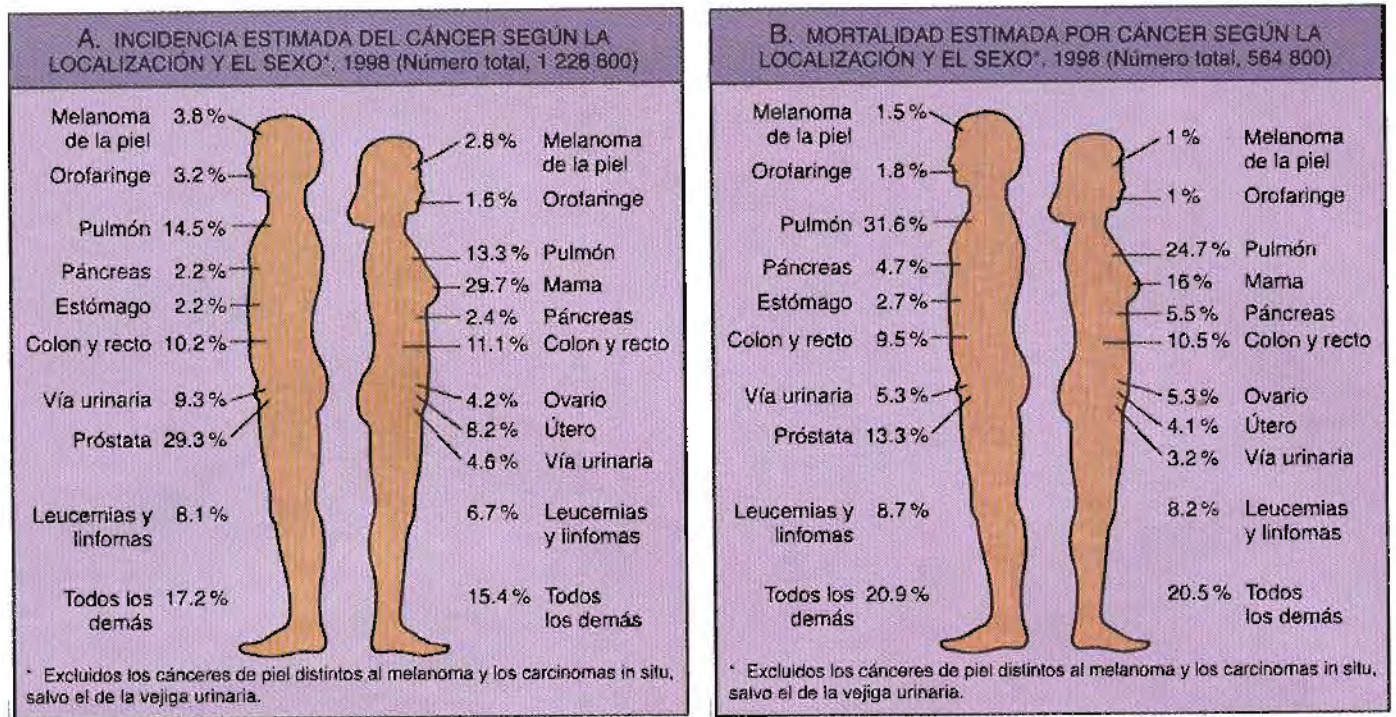


Figura 8-20

Incidencia y mortalidad del cáncer, según la localización y el sexo. (Adaptado de Landis SH, y cols.: Cancer statistics. CA 48:6, 1998.)

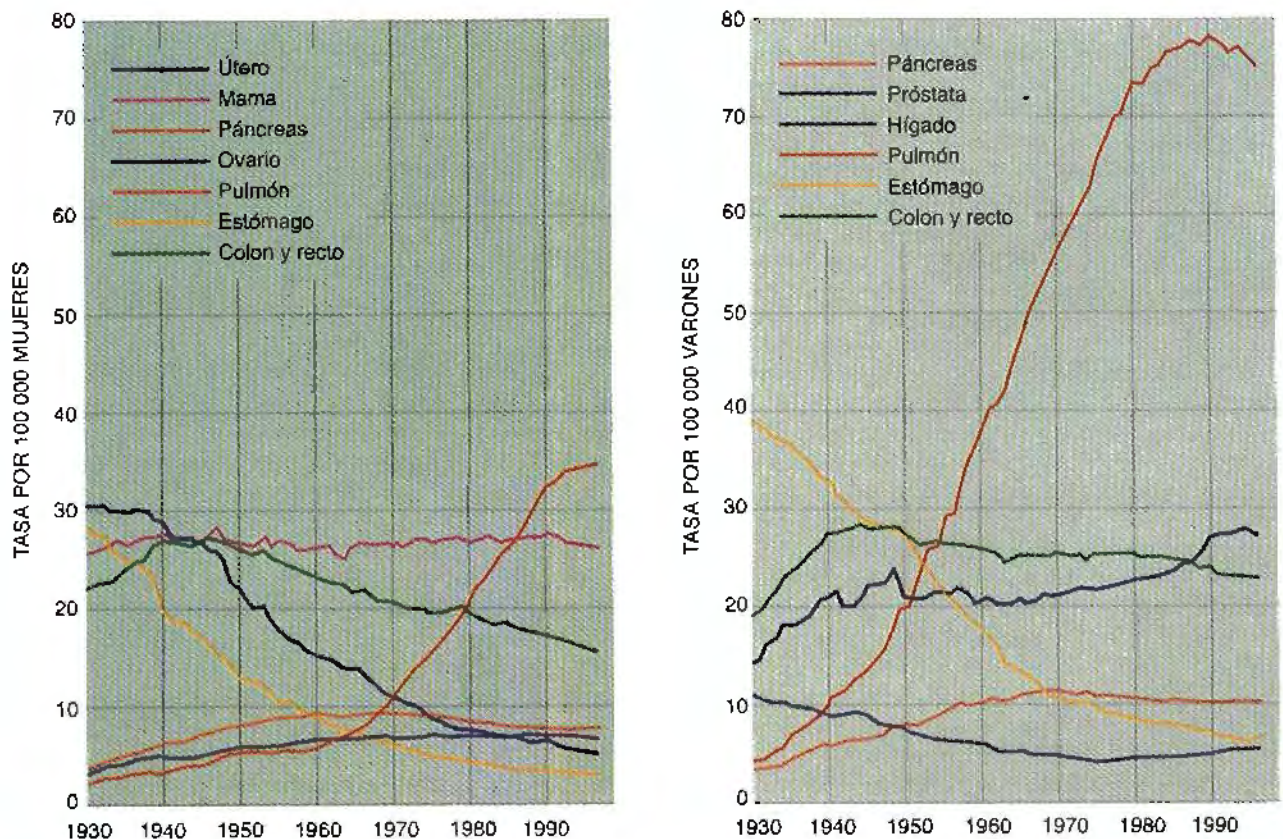


Figura 8-21

Tasas de mortalidad según la edad por cánceres de distintas localizaciones, Estados Unidos. (Adaptado de Landis SH, y cols.: Cancer statistics. CA 48:6, 1998.)

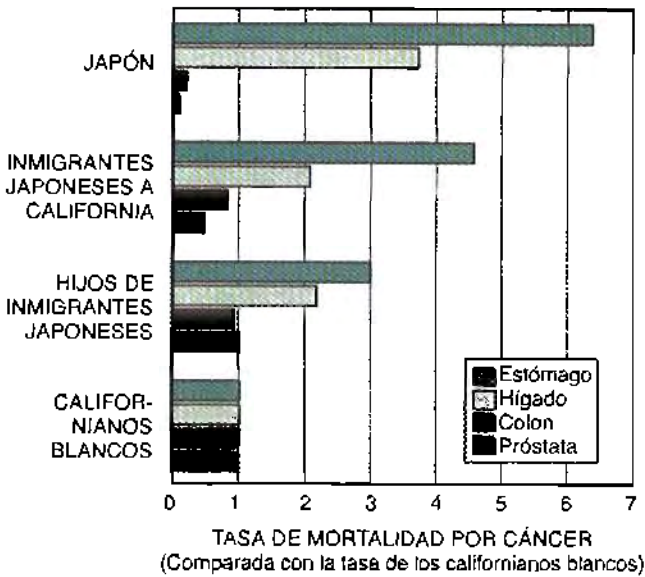


Figura 8-22

El cambio en la incidencia de distintos tipos de cáncer tras la emigración de Japón a Estados Unidos es una prueba de que la aparición del cáncer está relacionada con componentes del medio ambiente, que difieren entre estos dos países. La incidencia de cada tipo de cáncer se expresa como cociente entre la tasa de mortalidad de la población considerada y una población hipotética formada por californianos blancos con la misma distribución por edades; es decir, las tasas de mortalidad de los blancos se definen como 1. Las tasas de mortalidad de los inmigrantes y sus hijos tienden constantemente a alcanzar las normales para California. (Tomado de Cairns J. The cancer problem. En Readings from Scientific American: Cancer Biology, New York, WH Freeman, 1986, pág. 13. © 1975 por Scientific American Inc. Derechos reservados.)

edades avanzadas (más de 55 años). Las distintas formas de cáncer tienen predilección por determinados grupos de edad, como demuestran las Tablas 8-4 y 8-5. Debe hacerse una mención especial del llamativo aumento de la mortalidad por cáncer entre los 55 y 74 años. La reducción de la mortalidad por esta causa a partir de los 75 años refleja el declive de la población que alcanza esa edad. También merece la pena señalar que el cáncer no respeta ni siquiera a los niños menores de 15 años. Así, en Estados Unidos, el cáncer es la causa de algo más del 10 % de todas las muertes en este grupo de edad, situándose en segundo lugar, sólo superado por los accidentes. La leucemia aguda y las neoplasias del sistema nervioso central son las responsables de alrededor del 60 % de estas muertes. Entre las neoplasias frecuentes de la lactancia y la infancia se encuentran el neuroblastoma, el tumor de Wilms, el retinoblastoma, las leucemias agudas y los rhabdomyosarcomas. Todos ellos se estudian en el Capítulo 11 y en otros lugares del texto.

## Herencia

Una pregunta planteada a menudo es: «tanto mi madre como mi padre murieron de cáncer, ¿significa esto que yo estoy predestinado a morir de la misma manera? Según los conocimientos actuales, la respuesta ha de matizarse con gran cuidado<sup>3</sup>. Las pruebas indican que en un gran número de tipos de

cáncer, entre ellos los más frecuentes, no sólo son importantes las influencias ambientales, sino que también existe una predisposición hereditaria. Por ejemplo, en la mayoría de los casos, el cáncer de pulmón está claramente relacionado con el tabaco, pero se ha demostrado que la mortalidad por esta neoplasia es 4 veces superior en los parientes no fumadores (padres y hermanos) de los pacientes con cáncer de pulmón que en los parientes no fumadores de los testigos. Las formas hereditarias de cáncer pueden dividirse en tres categorías (Tabla 8-6).

**Síndromes cancerosos hereditarios.** Entre estos síndromes se encuentran varios cánceres bien definidos, en los que la transmisión hereditaria de un solo gen mutante aumenta mucho el riesgo de desarrollar un tumor. La predisposición a sufrir estos cánceres sigue un patrón de herencia autosómico dominante. El ejemplo más espectacular de este grupo es el retinoblastoma infantil. Aproximadamente el 40 % de los retinoblastomas son familiares. El riesgo de desarrollar este tumor, generalmente de manera bilateral, es 10 000 veces mayor en los portadores de este gen que en los no portadores. Además, corren también un riesgo mayor de desarrollar un segundo cáncer, en especial el sarcoma osteogénico. Como se comentará más adelante, en la patogenia de este tumor se ha implicado a un gen *supresor del cáncer*. La poliposis adenomatosa familiar (PAF) es otra enfermedad hereditaria marcada por un riesgo extraordinariamente alto de cáncer. Las personas que heredan la mutación autosómica dominante desarrollan, ya desde el nacimiento o poco después, innumerables adenomas polipoides en el colon, de los que prácticamente el 100 % se habrán transformado en carcinomas cuando el paciente alcance los 50 años de edad.

Los síndromes cancerosos hereditarios tienen varias características comunes:

- En cada síndrome, los tumores afectan a tejidos y localizaciones determinadas. Por ejemplo, en el síndrome de neoplasias endocrinas múltiples (MEN) tipo 2, los órganos afectados son el tiroides, las paratiroides y las suprarrenales, pero sin predisposición a padecer cánceres en general.
- Los tumores de este grupo suelen asociarse a un fenotipo indicador específico. Por ejemplo, en el tejido afectado pueden aparecer múltiples tumores benignos, como ocurre en la poliposis familiar del colon o en las MEN. A veces, los tejidos presentan alteraciones que no constituyen la diana de la transformación (p. ej., los nódulos de Lisch y las manchas de café con leche en la neurofibromatosis de tipo 1; Capítulo 6).
- Como sucede en otros trastornos autosómicos dominantes, la penetrancia es incompleta y la expresividad variable.

**Cánceres familiares.** Prácticamente todos los tipos frecuentes de cáncer que aparecen de manera esporádica se han descrito también en formas familiares; como ejemplo pueden citarse los carcinomas de colon, mama, ovario o los tumores cerebrales. Los hechos que caracterizan a los cánceres familiares son: una edad temprana de aparición, afectación por un tumor similar en dos o más parientes de primer grado del caso índice y aparición de algunos tumores bilaterales o múltiples. Los cánceres familiares no se asocian a fenotipos indicadores específicos. Por ejemplo, al contrario de lo que sucede con el síndrome de poliposis adenomatosa familiar, los cánceres fa-

Tabla 8-3. CÁNCERES PROFESIONALES

Agentes o grupos de agentes	Localización de cáncer humano de la que existen pruebas razonables	Uso típico o asociación
Arsénico y compuestos de arsénico	Pulmón, piel, hemangiosarcoma	Subproductos de la fundición de metales. Componentes de aleaciones, aparatos eléctricos y semiconductores, medicamentos y herbicidas, fungicidas, alimentos para animales
Amianto	Pulmón, mesotelioma; aparato gastrointestinal (esófago, estómago, intestino grueso)	Antes utilizado para muchas aplicaciones por su resistencia al fuego, el calor y la fricción. Aún se encuentra en edificios y textiles ignífugos, materiales resistentes a la fricción (p. ej., frenos), revestimientos de paredes y tejados, enlosados de suelos
Benzeno	Leucemia, enfermedad de Hodgkin	Componente principal del aceite ligero. Aunque no se aconseja su uso como disolvente, tiene muchas aplicaciones en imprenta y litografía, pintura, caucho, limpieza en seco, adhesivos y revestimientos y detergentes. Solía utilizarse a menudo como disolvente y fumigante
Berilio y compuestos de berilio	Pulmón	Combustible para misiles y vehículos espaciales. Endurecedor de aleaciones de metales ligeros, sobre todo en la industria aeroespacial y reactores nucleares
Cadmio y compuestos de cadmio	Próstata	Entre otros, pigmentos amarillos y fosforescentes. Se encuentra en soldaduras. Se usa en baterías y como aleación, y en los revestimientos y laminados metálicos
Compuestos de cromo	Pulmón	Componente de aleaciones metálicas, pinturas, pigmentos y conservantes
Óxido de etileno	Leucemia	Utilizado para madurar la fruta y los frutos secos. Como propulente de cohetes y en síntesis químicas, como fumigante de alimentos y textiles, y para esterilizar los equipos hospitalarios
Compuestos de níquel	Nariz, pulmón	Revestimientos, componente de aleaciones ferrosas, cerámicas y baterías. Subproducto de la soldadura con arco del acero inoxidable
Radón y sus productos de degradación	Pulmón	Procedente de la degradación de los minerales que contienen uranio. Puede ser un peligro grave en canteras y minas subterráneas
Cloruro de vinilo	Angiosarcoma, hígado	Refrigerante. Monómero de los polímeros de vinilo. Adhesivo para plásticos. Antes, propulente inerte de aerosoles en envases presurizados

Modificado de Stellman JM, Stellman SD: Cancer and workplace. CA 46:70, 1996.

Tabla 8-4. MUERTES POR CÁNCER DE LAS CINCO LOCALIZACIONES PRINCIPALES, NOTIFICADAS EN VARONES SEGUN EDAD, ESTADOS UNIDOS, 1994

Todas las edades	Menores de 15 años	15-34 años	35-54 años	55-74 años	75+ años
Todas las localizaciones* 280 465	Todas las localizaciones 919	Todas las localizaciones 3570	Todas las localizaciones 29 296	Todas las localizaciones 140 843	Todas las localizaciones 105 826
Pulmón y bronquio 91 825	Leucemia 299	Leucemia 728	Pulmón y bronquio 8684	Pulmón y bronquio 54 381	Pulmón y bronquio 28 597
Próstata 34 902	Cerebro y RSN 254	Linfoma no hodgkiniano 471	Colon y recto 2703	Colon y recto 13 574	Próstata 22 712
Colon y recto 28 471	Sistema endocrino 111	Cerebro y RSN 452	Linfoma no hodgkiniano 1828	Próstata 11 789	Colon y recto 11 972
Páncreas 12 920	Linfoma no hodgkiniano 61	Colon y recto 221	Cerebro y RSN 1655	Páncreas 6896	Páncreas 4557
Linfoma no hodgkiniano 11 280	Tejidos blandos 49	Tejidos blandos 204	Páncreas 1431	Linfoma no hodgkiniano 5002	Leucemia 4207

\* Todas las localizaciones no incluye los carcinomas basocelulares y epidermoides de la piel ni los carcinomas *in situ*, excepto el de la vejiga urinaria. RSN, resto del sistema nervioso.

Fuente de los datos: Vital Statistics of the United States, 1997.

**Tabla 8-5. MUERTES POR CÁNCER DE LAS CINCO LOCALIZACIONES PRINCIPALES, NOTIFICADAS EN MUJERES SEGÚN EDAD, ESTADOS UNIDOS, 1994**

Todas las edades	Menores de 15 años	15-34 años	35-54 años	55-74 años	75+ años
Todas las localizaciones* 253 845	Todas las localizaciones 711	Todas las localizaciones 3226	Todas las localizaciones 31 135	Todas las localizaciones 112 203	Todas las localizaciones 106 565
Pulmón y bronquio 57 535	Leucemia 251	Mama 564	Mama 9548	Pulmón y bronquio 32 098	Pulmón y bronquio 19 793
Mama 43 644	Cerebro y RSN 195	Leucemia 9548	Pulmón y bronquio 5516	Mama 18 705	Colon y recto 16 074
Colon y recto 28 936	Sistema endocrino 87	Cuello uterino 322	Colon y recto 2115	Colon y recto 10 596	Mama = 14 827
Páncreas 13 914	Huesos y articulaciones 39	Cerebro y RSN 307	Ovario 1892	Ovario 6457	Páncreas 7150
Ovario 13 500	Tejidos blandos 36	Linfoma no hodgkiniano 231	Cuello uterino 1676	Páncreas 5863	Linfoma no hodgkiniano 5086

\* Todas las localizaciones no incluye los carcinomas basocelulares y epidermoides de la piel ni los carcinomas *in situ*, excepto el de la vejiga urinaria. RSN, resto del sistema nervioso.

Fuente de los datos: Vital Statistics of the United States, 1997

miliares de colon no proceden de pólipos preexistentes. Además, en este tipo de tumores no se conoce con seguridad el patrón de transmisión. En general, el riesgo relativo de los hermanos oscila de 2 a 3. Los análisis de segregación de grandes familias suelen revelar que la predisposición a los tumores es dominante, pero es imposible descartar con seguridad una herencia multifactorial. Como se verá más adelante, algunos cánceres familiares podrían estar relacionados con la herencia de genes mutantes. Ejemplos de ellos son la relación entre los

genes BRCA-1 y BRCA-2 en los cánceres familiares de mama y ovario.

**Síndromes autosómicos recesivos con defectos de reparación del DNA.** Junto a los cuadros precancerosos de transmisión autosómica dominante, existe un pequeño grupo de trastornos autosómicos recesivos, caracterizados en conjunto por inestabilidad de los cromosomas o del DNA. Uno de los ejemplos mejor estudiados es el *xeroderma pigmentosum*, en el que existe un defecto de la reparación del DNA. Éste y otros trastornos familiares de inestabilidad del DNA se describirán en una sección posterior.

Resulta imposible calcular la contribución de la herencia a la carga fatal del cáncer humano. Sin embargo, el mejor cálculo «a grosso modo» indica que las tres categorías mencionadas apenas abarcan al 5 ó 10 % de todos los cánceres humanos. ¿Qué puede decirse de la influencia de la herencia en la gran preponderancia de las neoplasias malignas? Podría argumentarse que su origen depende por completo, o al menos en gran medida, de los factores ambientales. Sin embargo, cada vez existe mayor convencimiento de que la ausencia de antecedentes familiares no implica la inexistencia de un componente hereditario genético. Por ejemplo, si la penetrancia de un gen dominante que aumenta la susceptibilidad al desarrollo de cáncer es baja, los casos familiares serán poco frecuentes. Además, el genotipo podría influir de manera importante en la probabilidad de desarrollar cánceres inducidos por factores ambientales. Es muy probable que las variaciones hereditarias (polimorfismos) de las enzimas que metabolizan los procarcinógenos hacia sus formas carcinógenas activas (véase Iniciación de la carcinogénesis) influyan en la susceptibilidad al cáncer. A este respecto, resultan interesantes los genes que codifican las enzimas citocromo P450. Como se verá más adelante, en Carcinogénesis química, el polimorfismo de uno de los *loci* P450 confiere susceptibilidad hereditaria a los fumadores de cigarrillos para sufrir cánceres de pulmón. Es probable que se encuentren nuevas correlaciones de este tipo, y se sospecha que la predisposición genética contribuye a muchos, si no a la mayoría, de los tumores espontáneos humanos.

**Tabla 8-6. PREDISPOSICIÓN HEREDITARIA AL CÁNCER**

### Síndromes de cáncer hereditario (Herencia autosómica dominante)

Predisposición hereditaria indicada por importantes antecedentes familiares de cánceres raros y/o un fenotipo indicador asociado

- Retinoblastoma familiar
- Poliposis adenomatosa cólica familiar
- Síndromes de neoplasias endocrinas múltiples
- Neurofibromatosis, tipos 1 y 2
- Síndrome de von Hippel-Lindau

### Cánceres familiares

Agrupación familiar evidente de cáncer, aunque el papel desempeñado por la predisposición hereditaria puede no resultar claro en un caso dado

- Cáncer de mama
- Cáncer de ovario
- Cánceres de colon distintos a los síndromes de poliposis adenomatosa familiar

### Síndromes autosómicos recesivos con defectos de la reparación del DNA

- Xeroderma pigmentoso
- Ataxia-telangiectasia
- Síndrome de Bloom
- Anemia de Fanconi

## Trastornos preneoplásicos adquiridos

La única forma segura de evitar el cáncer es no haber nacido: vivir es incurrir en el riesgo de desarrollarlo. Sin embargo, en muchas circunstancias este riesgo es superior al del promedio de la población, como puede verse al considerar las influencias predisponentes antes expuestas. También son importantes algunos cuadros clínicos. Puesto que en la transformación cancerosa interviene la replicación celular, la proliferación regenerativa, hiperplásicas o displásicas son un campo fértil para que de ellas surjan las neoplasias malignas. Existe una asociación bien definida entre determinadas formas de hiperplasia y carcinoma endometrial y entre displasia y carcinoma cervical (Capítulo 24). La metaplasia y la displasia de la mucosa bronquial de los fumadores habituales son antecedentes ominosos del carcinoma broncogénico. Alrededor del 80 % de los carcinomas hepatocelulares se originan en hígados cirróticos, en los que existe una activa regeneración parenquimatosa (Capítulo 19). Podrían citarse otros ejemplos pero, aunque estos cuadros son factores predisponentes importantes, en la gran mayoría de los casos no acaban complicándose necesariamente con una neoplasia.

La asociación entre algunos trastornos no neoplásicos (*gastritis crónica atrófica de la anemia perniciosa, queratosis acnéica de la piel, colitis ulcerosa crónica, leucoplasia de la cavidad bucal, la vulva y el pene*) y el cáncer está tan bien definida que ha llevado a denominarlos *cuadros preneoplásicos*. Este hombre no es del todo afortunado, ya que la gran mayoría de ellos nunca desarrollan un cáncer. Sin embargo, el término persiste debido a que constituye un toque de atención sobre el aumento del riesgo que suponen. De igual modo, algunas formas de neoplasias benignas pueden constituir también cuadros preneoplásicos. El adenoma vellosos del colon, cuando aumenta de tamaño, evoluciona al cáncer en el 50 % de los casos. Podríamos preguntar: ¿No existe este riesgo en todos los tumores benignos? Aunque puede existir cierto riesgo, la gran experiencia acumulada indica que *la mayoría de las neoplasias benignas no se transforman en cánceres*. No obstante, pueden aducirse numerosos ejemplos de cánceres que, en raras ocasiones, proceden de tumores benignos: es el caso de un leiomioma que surge de un leiomioma, o de los carcinomas que aparecen en adenomas plcomorfos de larga evolución. Resulta imposible generalizar, ya que cada tipo de neoplasia benigna se asocia a un riesgo concreto que oscila entre prácticamente nulo a la transformación frecuente. Sólo los estudios de seguimiento de grandes series de cada neoplasia permiten establecer la magnitud del riesgo, aunque siempre persistirá la cuestión: ¿Era el tumor una forma de cáncer indolente desde un principio o había un foco maligno en ese tumor benigno?

## BASES MOLECULARES DEL CÁNCER

Podría argüirse, con razón, que la proliferación de la literatura dedicada a las bases moleculares del cáncer supera en crecimiento incluso a los tumores más malignos. Por tanto, es comprensible que sea fácil perderse en esta creciente selva de información. Antes de profundizar en la base genética del cáncer, enumeraremos algunos de sus principios fundamentales.

■ *En el centro de la carcinogénesis se encuentra una lesión genética no letal.* Dicha lesión genética (o mutación) puede adquirirse por la acción de agentes ambientales, como las sustancias químicas, la radiación o los virus, o puede heredarse con la línea germinal. La hipótesis genética del cáncer implica que un tumor se debe a la expansión clonal de una sola célula progenitora que ha sufrido una lesión genética (así pues, los tumores son monoclonales). Este hecho ha sido confirmado en la mayoría de los tumores estudiados. La clonalidad de los tumores se valora muy fácilmente en las mujeres que son heterocigóticas para los marcadores polimorfos ligados al cromosoma X, como la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), o por los polimorfismos de longitud de los fragmentos de restricción relacionados con el cromosoma X. El principio que sustenta este tipo de análisis se ilustra en la Figura 8-23.

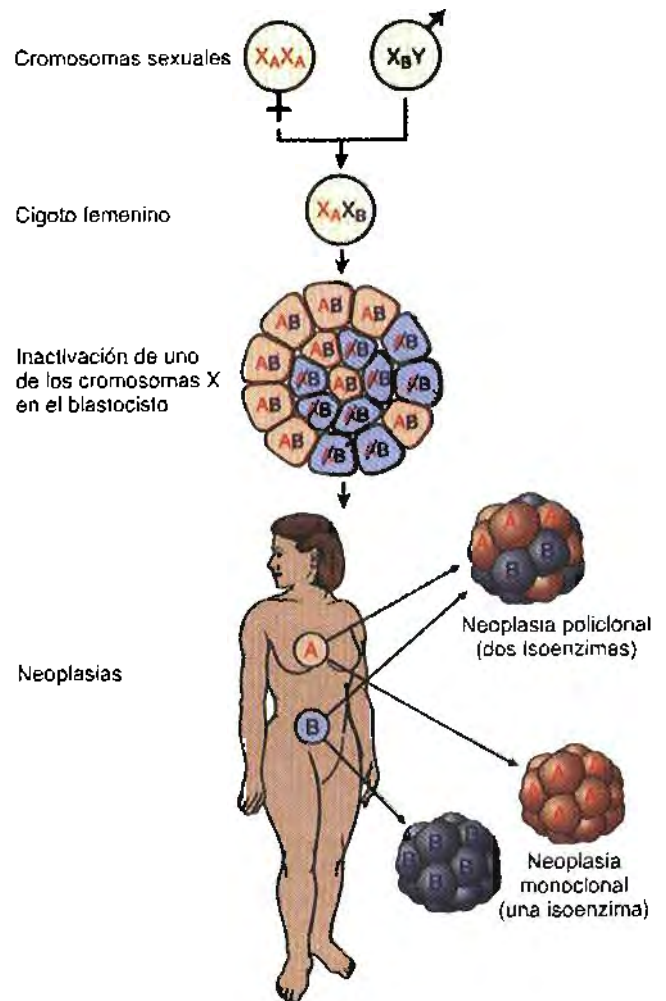


Figura 8-23

Diagrama que muestra el uso de marcadores celulares de tipo isoenzimas ligados al cromosoma X para demostrar la monoclonalidad de una neoplasia. Debido a la inactivación aleatoria de X, todas las mujeres son mosaicos con dos poblaciones celulares (en este caso, con isoenzimas G6PD A o B). Cuando se analizan las neoplasias de las mujeres que son heterocigóticas para los marcadores celulares ligados al cromosoma X, se observa que están formadas por células cuyo cromosoma activo es de procedencia materna (X<sub>1</sub>) o paterna (X<sub>2</sub>), pero no de ambas.

- *Las dianas principales de la lesión genética son tres clases de genes reguladores normales, los protooncogenes que estimulan el crecimiento, los genes supresores del cáncer que inhiben el crecimiento (antioncogenes) y los genes que regulan la muerte celular programada o apoptosis. Se considera que los alelos mutantes de los protooncogenes son dominantes, ya que transforman a las células pese a la presencia de sus contrapartidas normales. Por el contrario, para que se produzca la transformación neoplásica de la célula, deben resultar dañados los dos alelos normales de los genes supresores del cáncer, por lo que esta familia de genes se denomina a veces oncogenes recesivos. Los genes que regulan la apoptosis pueden ser dominantes, como los protooncogenes, o pueden comportarse como genes supresores del cáncer.*
- Además de estas tres clases de genes ya mencionados, existe una cuarta categoría de genes, los que regulan la reparación del DNA dañado, y que también están implicados en la carcinogénesis. *Los genes de la reparación del DNA influyen indirectamente sobre la proliferación o la supervivencia celular a través de su efecto sobre la capacidad del organismo para reparar la lesión no letal de otros genes, entre ellos los protooncogenes, los genes supresores del*

*cáncer y los genes que regulan la apoptosis. La alteración de los genes que intervienen en la reparación del DNA puede predisponer a las mutaciones del genoma y, por tanto, a la transformación neoplásica. Para que se produzca inestabilidad del genoma, la alteración ha de afectar a los dos alelos de los genes de la reparación del DNA; en este sentido, dichos genes pueden ser considerados también como genes supresores del cáncer.*

- *La carcinogénesis es un proceso de pasos múltiples, tanto a nivel fenotípico como genético. Una neoplasia maligna posee varios atributos fenotípicos, como el crecimiento excesivo, la capacidad de infiltración local y la de producir metástasis a distancia. Estas características se adquieren de forma progresiva, fenómeno al que se ha denominado *progresión tumoral*. A nivel molecular, la progresión es consecuencia de la acumulación de lesiones genéticas que, en algunos casos, están potenciadas por los defectos de la reparación del DNA.*

Tras este resumen (Fig. 8-24), trataremos ahora sobre algunos detalles de la patogenia molecular del cáncer, para después comentar los agentes carcinógenos que provocan lesiones genéticas.

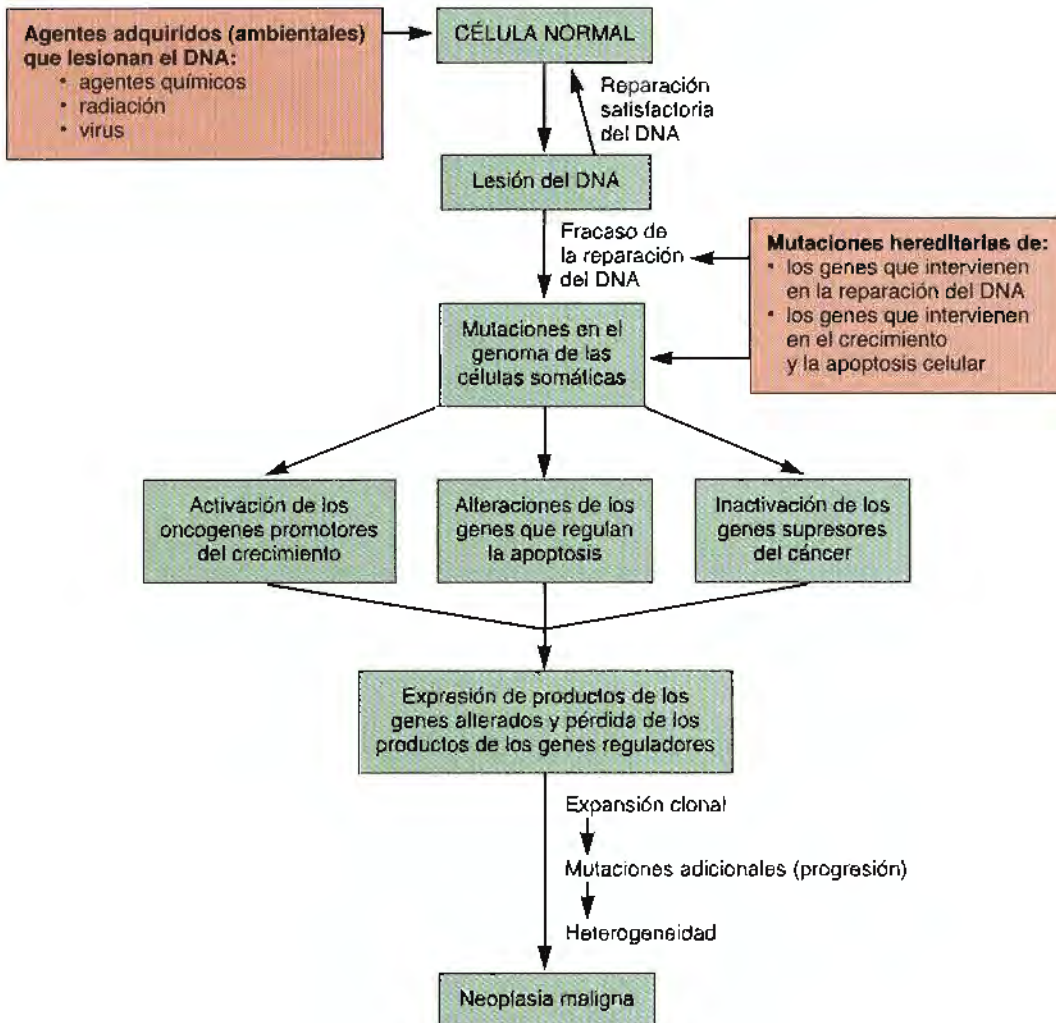


Figura 8-24 ■ Esquema simplificado en forma de gráfico de flujo de la base molecular del cáncer.



## Oncogenes y cáncer

Los *oncogenes*, o genes causantes del cáncer, derivan de los *protooncogenes*, genes celulares que estimulan el crecimiento y diferenciación normales. Como a menudo sucede en ciencia, el descubrimiento de los protooncogenes no se hizo de forma directa, sino que los Premios Nobel Varmus y Bishop los describieron como *retrovirus de transformación aguda* «pasajeros» en el interior del genoma. Estos retrovirus causan una rápida inducción de tumores en animales y también pueden transformar las células animales *in vitro*. La disección molecular de sus genomas reveló la presencia de secuencias transformadoras peculiares (oncogenes virales [*v-oncs*]) que no existen en los genomas de los virus que no provocan transformación. Más sorprendente aún es que la hibridación molecular puso de manifiesto que las secuencias *v-onc* eran casi idénticas a ciertas secuencias existentes en el DNA normal. De ahí surgió el concepto de que, durante la evolución, los oncogenes retrovirales fueron *transducidos* (capturados) por el virus a través de recombinaciones aleatorias con el DNA de una célula huésped (normal) que había sido infectada por el virus. Puesto que inicialmente se describieron como *genes virales*, la denominación de los protooncogenes se hizo siguiendo la de sus homólogos en los virus. Cada *v-onc* se designa por una palabra de tres letras que relaciona al oncogén con el virus en el que se aisló. Así, el *v-onc* del virus del sarcoma felino recibe el nombre de *v-fes*, mientras que el del virus del sarcoma del simio es el *v-sis*. Los protooncogenes correspondientes se denominan *fes* y *sis*, quitando el prefijo.

Algunos de los virus RNA que producen cáncer no tienen *v-oncs*. Un ejemplo es el grupo de los llamados virus transformadores lentos que producen leucemias en roedores tras largos períodos de latencia. El mecanismo por el que estos virus producen la transformación neoplásica implica a los protooncogenes. La disección molecular de las células transformadas por estos virus de la leucemia revela que el DNA proviral está integrado (insertado) siempre cerca de un protooncogén. Una consecuencia de la inserción del provirus cerca del protooncogén es la aparición de un cambio estructural en el gen celular, que se convierte en un oncogén celular (*c-onc*). Otra posibilidad es que los fuertes promotores provirales insertados en la vecindad de los protooncogenes hagan que la expresión del gen celular quede sin regulación. Esta forma de activación del protooncogén se denomina *mutagénesis por inserción*.

Aunque el estudio de los retrovirus que producen la transformación de las células animales permitió vislumbrar por primera vez a los protooncogenes, estas investigaciones no explicaban el origen de los tumores humanos que, con raras excepciones, no se deben a infecciones por retrovirus. Surgió así la cuestión: ¿contienen los tumores no originados por virus secuencias oncogénicas de DNA? La respuesta procede de los experimentos en los que intervenía la transferencia de genes mediada por el DNA (transfección de DNA). Al transferir *in vitro* DNA extraído de varios tumores humanos distintos a líneas celulares de fibroblastos murinos, las células receptoras adquirían algunas de las propiedades de las células neoplásicas. La conclusión de estos experimentos fue inevitable: el DNA de los tumores que se originan espontáneamente contiene secuencias oncogénicas y oncogenes. Muchas de estas secuencias transformadoras han resultado homólogas a los protooncogenes *ras*, que son los antepasados de los *v-oncs* contenidos en los virus de los sarcomas

Havey (H) y Kirsten (K). Otros, por ejemplo el oncogén *c-erb B2*, son secuencias transformadoras nuevas que nunca han llegado a detectarse en los retrovirus. *En resumen, los protooncogenes pueden pasar a oncogénicos mediante la transducción retroviral (v-oncs) o por influencias que alteren su comportamiento in situ, transformándolos en oncogenes celulares (c-oncs)*. Esto plantea dos cuestiones: 1) ¿Cuáles son las funciones de los productos de los oncogenes? y 2) ¿Cómo protooncogenes normalmente «civilizados» se convierten en «enemigos internos»? A continuación, se tratarán estos dos aspectos.

## PRODUCTOS PROTEICOS DE LOS ONCOGENES

Los oncogenes codifican proteínas llamadas *oncoproteínas*, similares a los productos normales de los protooncogenes, salvo porque: 1) las oncoproteínas carecen de algunos elementos reguladores importantes y 2) su producción por las células transformadas no depende de factores de crecimiento u otras señales externas. Para comprender la naturaleza y funciones de las oncoproteínas, es necesario revisar brevemente la secuencia de acontecimientos característicos de la proliferación de las células normales. (Éstos se estudian con más detalle en el Capítulo 4.) En condiciones fisiológicas, la proliferación celular puede dividirse fácilmente en los siguientes pasos:

- Unión de un factor de crecimiento a su receptor específico existente en la membrana celular.
- Activación transitoria y limitada del receptor del factor de crecimiento que, a su vez, activa a varias proteínas transductoras de señales existentes en la capa interna de la membrana plasmática.
- Transmisión por el citosol de la señal transducida hasta que llega al núcleo transportada por segundos mensajeros.
- Inducción y activación de los factores reguladores de núcleos que inician la transcripción del DNA.
- Paso de la célula al ciclo celular, por el que progresa hasta que se produce su división.

Con estos conocimientos, es posible identificar a los oncogenes y a las oncoproteínas como versiones alteradas de sus contrapartidas normales y agruparlos según el papel que desempeñen en la cascada de transducción de señales y en la regulación del ciclo celular (Tabla 8-7)<sup>4,5</sup>.

**Factores de crecimiento.** Se han descrito varios factores de crecimiento polipeptídicos que estimulan la proliferación de las células normales (Capítulo 4) y se sospecha que muchos de ellos intervienen en la tumorigénesis<sup>6</sup>. Las mutaciones de los genes que codifican los factores de crecimiento puede convertirlos en oncogénicos. Así sucede con el protooncogén *c-sis*, que codifica la cadena  $\beta$  del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF, *platelet-derived growth factor*). Este oncogén se descubrió primero como oncogén viral contenido en *v-sis*. Más tarde, se comprobó que varios tumores humanos, sobre todo astrocitomas y osteosarcomas, producen PDGF. Además, parece que el mismo tumor expresa también receptores para el propio PDGF, sometiéndose así a una estimulación autocrina. Aunque se considera que el bucle autocrino es un elemento importante en la patogenia de varias neoplasias, en la mayoría de los casos el gen del factor de crecimiento no está alterado ni mutado. Por el contrario, lo más frecuente es que los productos de otros oncogenes, por ejemplo *ras* (situado a lo largo de la vía de transducción de seña-

Tabla 8-7. ALGUNOS ONCOGENES, SU MODO DE ACTIVACIÓN Y LOS TUMORES HUMANOS A ELLOS ASOCIADOS

Categoría	Protooncogén	Mecanismo	Tumor humano asociado
<b>Factores de crecimiento</b>			
PDGF-cadena $\beta$	<i>sis</i>	Sobreexpresión	Astrocitoma. Osteosarcoma.
Factores de crecimiento de los fibroblastos	<i>hst-1</i> <i>int-2</i>	Sobreexpresión Amplificación	Cáncer gástrico. Cáncer de vejiga. Cáncer de mama. Melanoma.
<b>Receptores de factores de crecimiento</b>			
Familin del receptor EGF	<i>erb-B1</i> <i>erb-B2</i> <i>erb-B3</i>	Sobreexpresión Amplificación Sobreexpresión	Carcinomas epidermoides de pulmón. Cánceres de mama, ovario, pulmón y estómago. Cánceres de mama.
Receptor CSF-1	<i>fms</i> <i>ret*</i>	Mutación puntual Mutación puntual  Reagrupamiento	Leucemia. Neoplasias endocrinas múltiples 2A y B. Carcinoma medular de tiroides. Carcinomas papilares esporádicos de tiroides.
<b>Proteínas involucradas en la transducción de la señal</b>			
Unión a GTP	<i>ras</i>	Mutaciones puntuales	Distintos cánceres humanos, incluyendo los de pulmón, colon y páncreas; muchas leucemias.
No receptor de tirosina cinasa	<i>abl</i>	Translocación	Leucemia mieloide crónica. Leucemia linfoblástica aguda.
<b>Proteínas reguladoras nucleares</b>			
Activadores de la transcripción	<i>myc</i> <i>N-myc</i>	Translocación Amplificación	Linfoma de Burkitt. Neuroblastoma.
	<i>L-myc</i>	Amplificación	Carcinoma de células pequeñas de pulmón. Carcinoma de células pequeñas de pulmón.
<b>Reguladores del ciclo celular</b>			
Ciclinas	ciclina D	Translocación Amplificación	Linfoma del manto. Cánceres de mama, hígado, esófago.
Cinasa dependiente de la ciclina	CDK4	Amplificación o mutación puntual	Glioblastoma, melanoma, sarcoma.

PDGF, factor de crecimiento derivado de las plaquetas; EGF, factor de crecimiento epidérmico; CSF, factor estimulante de las colonias; GTP, guanosina trifosfato.

\* El protooncogén *ret* es un receptor del factor neurotrófico derivado de la línea celular glial.

les), induzcan una expresión excesiva de los genes de los factores de crecimiento, forzando a las células a secretar grandes cantidades de factores de crecimiento, tales como el factor transformador de crecimiento  $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ), que está relacionado con el factor de crecimiento epidérmico (EGF, *epidermal growth factor*) y que induce la proliferación uniéndose al receptor de aquél. En los carcinomas que expresan niveles elevados de receptores del EGF suele detectarse TGF- $\alpha$ .

Además de *c-sis*, en varios tumores gastrointestinales y mamaros hay activación de un grupo de oncogenes relacionados entre sí (p. ej., *hst-1* y *hst-2*), que codifican proteínas homólogas a los factores de crecimiento de los fibroblastos (FGF); los melanomas humanos expresan bFGF, un miembro de la familia de los factores de crecimiento de los fibroblastos que, sin embargo, no es expresado por los melanocitos normales. Los carcinomas de células pequeñas del pulmón producen péptidos similares a la bombesina que estimulan su proliferación.

Pese a la amplia documentación existente sobre la estimulación autocrina de las células transformadas mediada por los factores de crecimiento, no basta un aumento de la producción de estos factores para que aparezca la transformación neoplásica. En todo caso, la gran proliferación celular contribuye al fenotipo maligno incrementando el riesgo de que en esa población celular se produzcan nuevas mutaciones espontáneas o adquiridas.

**Receptores de los factores de crecimiento.** En el siguiente grupo en la cadena de la transducción de la señal intervienen los receptores de los factores de crecimiento; no resulta, pues, sorprendente, que varios de los oncogenes descubiertos codifiquen algunos de estos receptores. Para comprender la forma en que la mutación afecta a la función de los mismos, debe recordarse que varios receptores de los factores de crecimiento son proteínas transmembrana con un ligando de unión situado fuera de la célula y un dominio intracitoplasmático formado por tirosina cinasa (Capítulo 4). En las formas normales de estos receptores, la actividad cinasa sufre una activación *transitoria* cuando el receptor capta a su factor de crecimiento específico, a lo que sigue rápidamente la dimerización del receptor y la fosforización por la tirosina de varios sustratos que forman parte de la cascada de la mitosis. *Las versiones oncogénicas de estas receptores sufren dimerización y activación persistentes sin necesidad de unirse al factor de crecimiento correspondiente.* De esta forma, el receptor mutante libera hacia la célula continuas señales que estimulan la mitosis.

En los tumores humanos, la activación de los factores de crecimiento se produce a través de varios mecanismos, entre los que se encuentran mutaciones, reordenamientos de los genes o su expresión excesiva. El protooncogén *ret*, un receptor

de tirosina cinasa, puede servir como ejemplo de la conversión oncogénica a través de mutaciones y reordenamientos de genes<sup>7</sup>. La proteína *ret* es un receptor para el factor neurotrófico derivado de la línea celular glial, expresado normalmente por las células neuroendocrinas, como las células C parasfoliculares del tiroides, las de la médula suprarrenal y las precursoras de las células paratiroides. En las MEN tipos 2A y 2B y en los carcinomas medulares del tiroides familiares (Capítulo 26), se encuentran mutaciones puntuales del protooncogén *ret* que se transmiten de forma autosómica dominante. En la MEN 2A, las mutaciones puntuales del dominio extracelular provocan la dimerización y activación constitutivas, mientras que en la MEN 2B, las mutaciones puntuales del dominio catalítico citoplásmico provocan la activación del receptor. En todos estos tumores familiares, las personas afectadas heredan la mutación *ret* en la línea germinal. Por el contrario, los carcinomas papilares esporádicos del tiroides se asocian a reordenamientos somáticos del gen *ret*. En estos tumores, el dominio de la tirosina cinasa del gen *ret* se yuxtaponen a uno de cuatro genes compañeros distintos. Los genes fusionados codifican proteínas híbridas en las que el dominio de tirosina cinasa está activado de forma constitutiva, lo que hace que, para la célula, es como si el receptor *ret* estuviese siendo activado continuamente por su ligando correspondiente. Las conversiones oncogénicas por mutaciones y reordenamientos afectan también a otros genes que codifican receptores de factores de crecimiento. En las leucemias mieloides se han detectado mutaciones puntuales que activan a *c-fms*, el gen que codifica al receptor del factor estimulador de las colonias 1 (CSF-1). En algunas leucemias mielomonocíticas crónicas que contienen la translocación t(12;9), la totalidad del dominio citoplásmico del receptor de PDGF se fusiona con un segmento del factor de transcripción de la familia ETS, con la consiguiente dimerización permanente del receptor de PDGF.

Mucho más frecuente que las mutaciones de estos protooncogenes es la expresión excesiva de formas normales de receptores de factores de crecimiento. Los que se afectan con mayor frecuencia son tres miembros de la familia de receptores del EGF<sup>8</sup>. En hasta el 80 % de los carcinomas epidermoides del pulmón y, con menos frecuencia, en los carcinomas de la vejiga urinaria, el aparato gastrointestinal y los astrocitomas, se produce una expresión excesiva de la forma normal de *c-erb B1*, el gen del receptor del EGF. En algunos casos, el aumento de la expresión del receptor provoca la amplificación del gen. En la mayoría de los casos restantes, se desconoce la base molecular que justifica el aumento de la expresión del receptor. Por el contrario, el gen *c-erb B2* (también llamado *c-neu*), el segundo miembro de la familia de receptores del EGF, se halla amplificado en un alto porcentaje de adenocarcinomas humanos de la mama, el ovario, el pulmón, el estómago y las glándulas salivales. En los cánceres de mama también se observa sobreexpresión de un tercer miembro de la familia de receptores del EGF, *c-erb B3*. Podría sospecharse que los tumores que muestran una expresión excesiva de los receptores de factores de crecimiento, por ejemplo de *c-erb B2*, deberían ser muy sensibles a los efectos estimulantes del crecimiento de una pequeña cantidad de los factores implicados, lo que los haría más agresivos. La observación de que la existencia de concentraciones elevadas de proteína *c-erb B2* en las células del cáncer de mama es una señal de mal pronóstico respalda esta hipótesis.

**Proteínas de transducción de señales.** Se han encontrado varios ejemplos de oncoproteínas con funciones similares a las de las proteínas citoplásmicas normales que intervienen en la transducción de señales. La mayoría de estas proteínas se encuentran estratégicamente situadas en la parte interna de la membrana plasmática, donde reciben las señales procedentes del exterior de la célula (p. ej., mediante la activación de los receptores de factores de crecimiento) y las transmiten al núcleo celular. Bioquímicamente, las proteínas de transducción de señales son heterogéneas. El ejemplo mejor conocido y estudiado de una oncoproteína de transducción de señales es la familia *ras* de las proteínas de unión trifosfato de guanina (GTP).

El descubrimiento inicial de las proteínas *ras* se hizo en forma de oncogenes virales. Alrededor del 10 al 20 % de todos los tumores humanos contienen versiones mutadas de proteínas *ras*<sup>9</sup>. En algunos (p. ej., carcinomas de colon, páncreas y tiroides), la incidencia de la mutación *ras* es incluso superior. La mutación del gen *ras* es la anomalía más frecuente de los oncogenes dominantes identificada en los tumores humanos. Varios estudios indican que *ras* desempeña un papel importante en la mitogénesis inducida por los factores de crecimiento. Por ejemplo, el bloqueo de la función de *ras* mediante microinyección de anticuerpos específicos interrumpe la respuesta proliferativa a EGF, PDGF y CSF-1. Las proteínas *ras* normales están unidas a la parte citoplásmica de la membrana celular, y oscilan atrás y adelante entre una forma activada de transmisión de señales y un estado inactivo y quiescente. En este último estado, las proteínas *ras* captan difosfato de guanosina (GDP); cuando la célula es estimulada por los factores de crecimiento o por otras interacciones entre ligandos y receptores, *ras* se activa intercambiando GDP por GTP (Fig. 8-25). La activación de *ras* provoca, a su vez, la excitación de la vía MAP cinasa mediante el reclutamiento de la proteína raf-1 existente en el citosol. Las MAP cinasas activadas tienen como dianas a factores de nucleares de transcripción, por lo que estimulan la mitogénesis. En las células normales, el estado activado de transmisión de señales de la proteína *ras* es transitorio, porque su actividad intrínseca GTPasa hidroliza GTP y la convierte en GDP, lo que hace que *ras* recupere su estado quiescente.

El hecho de que el ciclo de la proteína *ras* sea ordenado depende de dos reacciones: 1) el intercambio de nucleótidos (GDP por GTP), que activa la proteína *ras*, y 2) la hidrólisis de GTP, que convierte a la forma activa de *ras* ligada a GTP en una forma inactiva ligada a GDP<sup>10,11</sup>. Esos dos procesos están regulados enzimáticamente. Durante la activación de *ras*, la separación de GDP y sus sustitución por GTP está catalizada por una familia de proteínas liberadoras del nucleótido guanina, que proceden de la parte citosólica de los receptores de factor de crecimiento activados por las proteínas de adaptación. De mucha mayor importancia es que las proteínas activadoras de la GTPasa (GAP) determinan una espectacular aceleración de la actividad GTPasa intrínseca de las proteínas *ras* normales. Estas proteínas, de distribución muy amplia, se unen a *ras* activo y aumentan su actividad GTPasa más de 1000 veces, provocando una hidrólisis rápida de GTP a GDP, con la consiguiente interrupción de la transmisión de las señales. De esta forma, las GAP actúan como «frenos» que evitan una actividad no controlada de *ras*. Parece que la respuesta a esta acción de frenado de las GAP se tambalea cuando las mu-

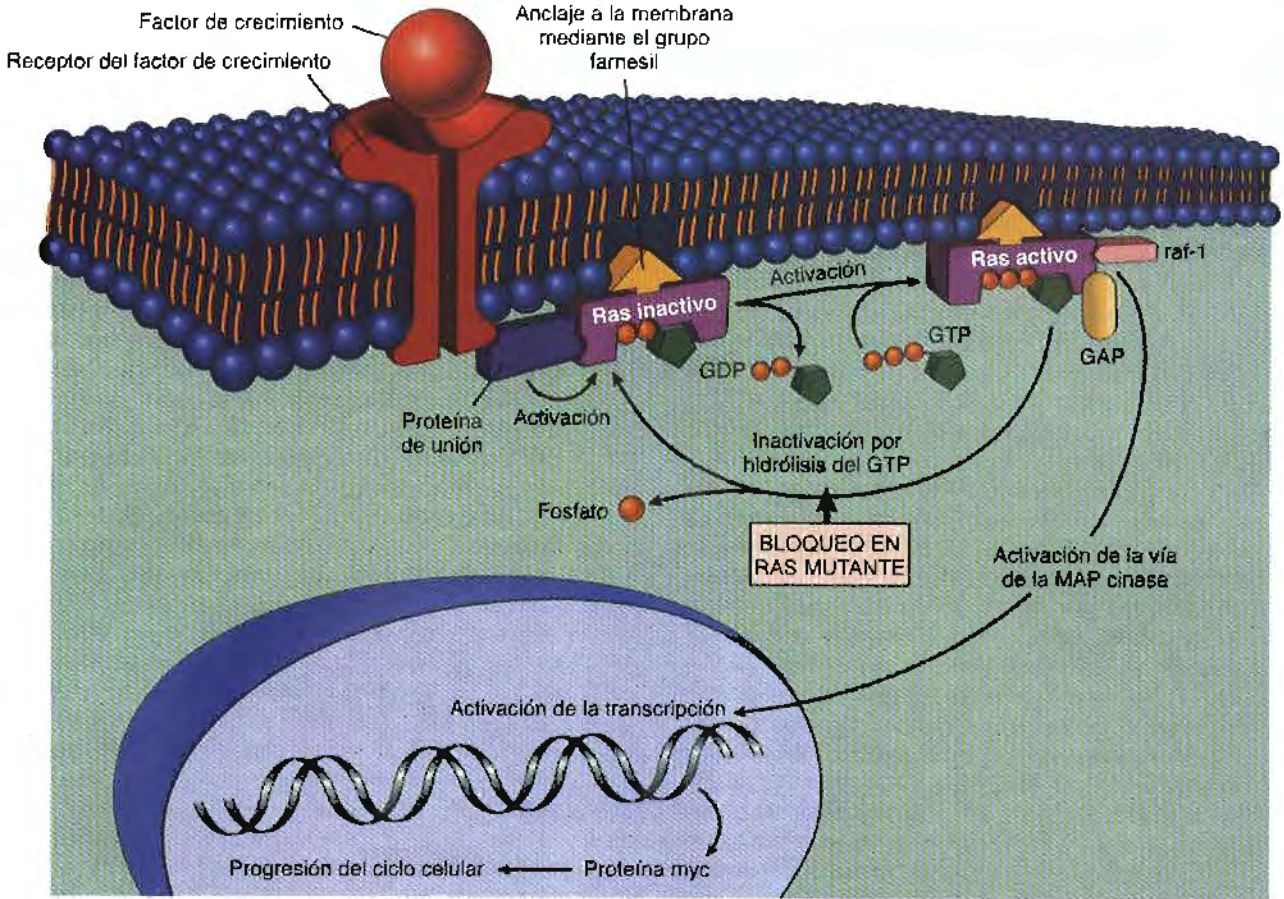


Figura 8-25

Modelo de la acción de los genes *ras*. Cuando una célula normal recibe un estímulo a través de un receptor de un factor de crecimiento, *ras* inactivo (ligado a GDP) es activado por unión al GTP. La activación de *ras* determina el reclutamiento de *raf-1* y estimula la vía de la MAP-quinasa de transmisión de las señales promotoras del crecimiento al núcleo. La proteína *ras* mutante está constantemente activada por una incapacidad para hidrolizar el GTP, lo que induce una estimulación continua de las células, aunque no exista ningún estímulo externo. Para esta acción, es esencial que *ras* permanezca anclado a la membrana celular por su porción farnesil.

taciones afectan al gen *ras*. Las proteínas *ras* mutantes se unen a las GAP, pero esta unión no va acompañada de aumento de la actividad de la GTPasa. Por tanto, las proteínas mutantes quedan «atrapadas» en su forma excitada, unida a GTP, lo que a su vez causa una activación patológica de la vía de señalización de la actividad mitógena. El hecho de que una mutación incapacitante de la neurofibromina (NF-1), una proteína activadora de la GTPasa, se asocie también a las neoplasias (véase Genes supresores del cáncer) subraya la importancia de la activación de la GTPasa en el control del crecimiento normal.

Estudios recientes han revelado que, junto a su función en la transducción de señales de activación iniciadas por factores de crecimiento, *ras* interviene también en la regulación del ciclo celular. Como se describirá más adelante, el paso de las células de la fase  $G_0$  a la fase S está modulado por una serie de proteínas llamadas *ciclinas* y *quinasas dependientes de la ciclina* (CDK). Según parece, *ras* controla el nivel de CDK a través de mecanismos aún desconocidos<sup>12</sup>.

Dada la gran frecuencia de mutaciones de *ras* en los cánceres humanos, se han dedicado muchos esfuerzos a descubrir los medios que podrían permitir controlar la actividad de *ras*

alterada. Para bloquear esa actividad, los investigadores han aprovechado el hecho de que, para recibir señales de activación procedentes de los receptores de factores de crecimiento, *ras* debe permanecer fijado a la parte interna de la membrana celular, cerca del dominio citoplásmico de dichos receptores. Este anclaje se efectúa mediante la unión de un grupo lipídico isoprenilo a la molécula de *ras* a través de la intervención de la enzima *farnesil transferasa*. La porción *farnesil* es la que establece el puente entre *ras* y la membrana lipídica. Los inhibidores de la *farnesil transferasa* pueden incapacitar a *ras*, impidiendo que se sitúe en su ubicación normal. Parece que estos fármacos desarrollan actividad en modelos de tumores animales y es probable que lleguen a ser probados en el hombre<sup>13</sup>.

Además de *ras*, existen otras tirosina kinasas no asociadas a receptores que intervienen en las vías de transducción de señales. Las formas mutantes de las tirosina kinasas no asociadas a receptores y que han adquirido potencial de transformación suelen encontrarse como *v-oncs* en retrovirus de animales (p. ej., *v-abl*, *v-src*, *v-fyn*, *v-fes* y muchos otros). Sin embargo, con excepción de *c-abl*, rara vez se hallan activas en los tumores humanos. El protooncogén *abl* posee actividad de tipo ti-

rosina cinasa, atemperada por dominios de regulación negativa. No obstante, en las leucemias mieloides crónicas y en algunas leucemias linfoblásticas agudas, esta actividad se ha liberado, porque el gen *c-abl* está translocado desde su lugar normal en el cromosoma 9 al cromosoma 22; en este último se fusiona con una parte del gen *bcr* (región del grupo de puntos de rotura, *break-point cluster region*), formando un gen híbrido con una potente actividad de tirosina cinasa. Las vías moleculares activadas por el gen híbrido *bcr-c-abl* son mal conocidas, pero existen pruebas crecientes de que el gen *abl* actúa no sólo en la vía de estimulación del crecimiento, sino también en la de control de la muerte celular. Existen datos recientes que indican que *c-abl*, al igual que *p53* (véase más adelante), se activa cuando se produce una lesión del DNA, por lo que podría desempeñar un papel en la regulación de la apoptosis<sup>14,15</sup>.

**Proteínas nucleares de transcripción.** En último término, todas las señales de las vías de transducción penetran en el núcleo y entran en contacto con un gran banco de genes que responden a ellas y que orquestan el avance ordenado de la célula hacia el ciclo mitótico. Este proceso, es decir, la replicación del DNA y la división celular, está regulado por una familia de genes cuyos productos se encuentran en el núcleo, donde controlan la transcripción de los genes relacionados con el crecimiento. Los factores de transcripción contienen secuencias específicas de aminoácidos o motivos que les permiten unirse al DNA o dimerizar sus enlaces. Entre estos motivos se encuentran la hélice-asa-hélice, cremallera de leucina, los dedos de cinc y los homeodomios de cinc. Muchas de estas proteínas se unen al DNA en lugares específicos, desde los que pueden activar o inhibir la transcripción de genes adyacentes. Por tanto, no resulta sorprendente que las mutaciones que afectan a los genes que codifican los factores nucleares de la transcripción se asocien a transformaciones malignas.

En el núcleo se ha localizado un lote completo de oncoproteínas, entre ellas los productos de los oncogenes *myc*, *myb*, *jun* y *fos*. De ellos, el gen *myc* es el que con mayor frecuencia está implicado en los tumores humanos, lo que justifica una breve revisión de su función<sup>16</sup>. El protooncogén *c-myc* se expresa en prácticamente todas las células eucarióticas y pertenece a los genes de respuesta de crecimiento precoz e inmediata, genes que se activan rápidamente cuando las células en reposo reciben la señal que promueve su división. Tras un aumento transitorio del mRNA del *c-myc*, la expresión vuelve a descender a sus valores iniciales. Los experimentos en los que la inhibición específica de la expresión de *c-myc* por oligonucleótidos contrasentido evita que la célula pase a la fase S subrayan la importancia de este gen en la proliferación celular.

No se conocen por completo las bases moleculares de la función de *c-myc* en la replicación celular, pero sí se han dilucidado algunos principios. Tras la traducción, la proteína *c-myc* pasa rápidamente al núcleo. Bien antes o bien después de su transporte hasta el núcleo, la proteína forma un heterodímero con otra proteína, llamada *max*. El heterodímero *myc-max* se une a secuencias específicas del DNA (llamadas *zonas E* [*E-boxes*]), convirtiéndose en un potente activador. Las mutaciones que alteran la capacidad *myc* para unirse al DNA o a *max* abolen su actividad oncogénica. Además de formar un heterodímero con *myc*, la proteína *max* puede formar heterodímeros sin actividad para la transcripción. Además, *mad*, otro miembro de la superfamilia *myc* de reguladores de la trans-

cripción, también puede unirse a *max* para formar un dímero. El heterodímero *mad-max* actúa como represor de la transcripción. Por tanto, lo que parece deducirse es que el grado de activación de la transcripción por *c-myc* depende no sólo de los niveles de proteína *myc*, sino también de la abundancia y disponibilidad de proteínas *max* y *mad*. En este complejo, el heterodímero *myc-max* favorece la proliferación, mientras que *mad-max* inhibe el crecimiento celular. Así pues, puede considerarse que *mad* es un antioncogén (o gen supresor del cáncer)<sup>17</sup>. Aunque apenas hay dudas de que la proteína *myc-max* se une al DNA y activa la transcripción, resulta difícil determinar la naturaleza de los genes que obedecen sus órdenes<sup>18</sup>. Se han propuesto varios candidatos, entre ellos los genes de la ornitina descarboxilasa (necesaria para la síntesis del DNA), algunas CDK (reguladores del ciclo celular, véase más adelante) y el IF2- $\alpha$  (una enzima limitante de la velocidad de traducción de las proteínas).

Cada vez es más evidente que *myc* no sólo controla el crecimiento celular, sino que también puede dirigir la muerte celular a través de la apoptosis. Por tanto, cuando la activación de *myc* se produce en ausencia de señales de supervivencia (factores de crecimiento), la célula sufre apoptosis. A esta desviación se le ha calificado como el modelo «conflicto», en el que se propone que la apoptosis ocurre cuando existe un conflicto entre «parar» (ausencia de factores de crecimiento) y «seguir adelante» (activación de *c-myc*). Los mecanismos moleculares que ejecutan la señal de conflicto están siendo objeto de una intensa búsqueda<sup>19</sup>. En todo caso, hay una cosa clara: el crecimiento y la muerte celular están íntimamente relacionados, y la frontera entre ambos fenómenos es muy precaria.

En contraste con la expresión regulada de *c-myc* durante la proliferación celular normal, las versiones oncogénicas se expresan de forma persistente o, en algunos casos, incluso con expresión excesiva de la proteína *myc*. Ello puede conducir a una transcripción continua de genes diana críticos y, posiblemente, a la transformación neoplásica. En el linfoma de Burkitt, un linfoma de células B, existe una disregulación de la expresión de *c-myc* secundaria a su translocación; los cánceres de mama, colon, pulmón y muchos otros carcinomas se asocian a una amplificación de *c-myc*; en el neuroblastoma y en el cáncer de pulmón de células pequeñas, la amplificación afecta a genes relacionados, como son *N-myc* y *L-myc*.

**Ciclinas y cinasas dependientes de la ciclina.** El resultado final de todos los estímulos promotores del crecimiento es que las células en reposo entran en el ciclo celular. Como se expuso en el Capítulo 4, la progresión ordenada de las células a través de las distintas fases del ciclo celular depende de las ciclinas, de las cinasas dependientes de las ciclinas (CDK) y de sus inhibidores. En varios cánceres humanos se han encontrado mutaciones de los genes que codifican a estos reguladores del ciclo celular.

Para comprender las alteraciones del ciclo celular que se asocian al cáncer, resulta esencial revisar las funciones y la regulación normales de estas proteínas. Las cinasas dependientes de las ciclinas conducen el ciclo celular fosforilando determinadas proteínas críticas necesarias para que la célula progrese hacia la fase siguiente (Fig. 8-26). Las cinasas dependientes de las ciclinas se expresan de forma constitutiva durante el ciclo celular, aunque en forma inactiva. Su activación tiene lugar por fosforilación tras su unión a otra familia de proteínas, llamadas *ciclinas*. Al contrario que las CDK, las ciclinas sólo se sintetizan du-

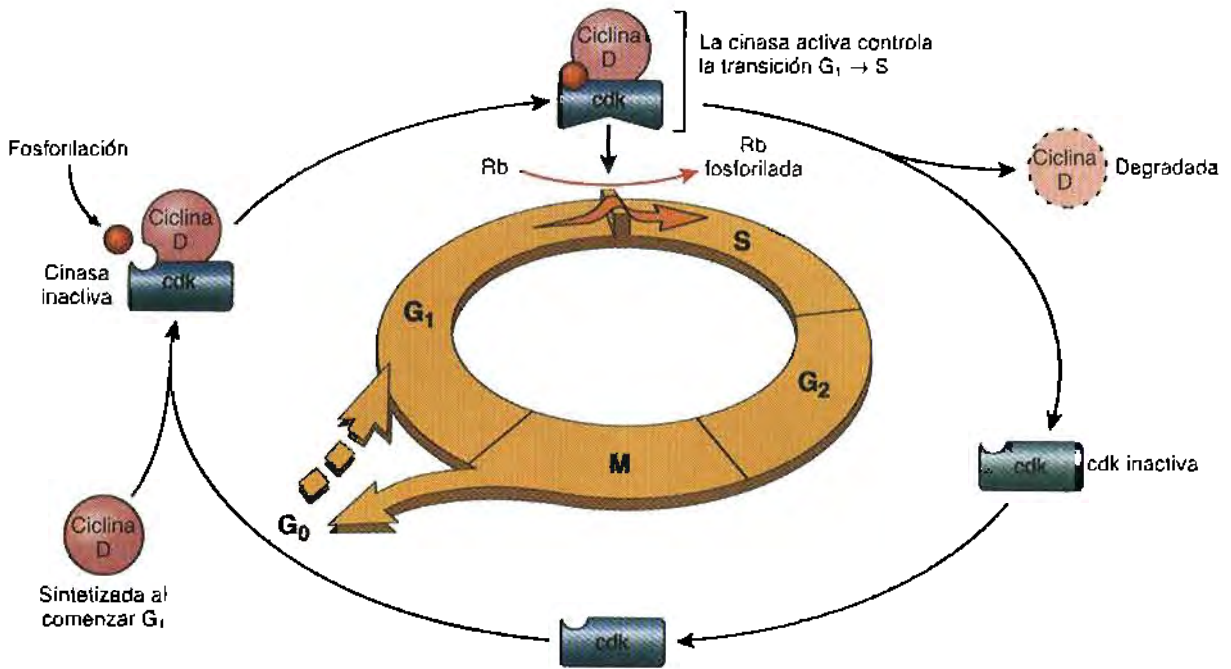


Figura 8-26

Esquema ilustrativo de la función de las ciclinas y de las cinasas dependientes de las ciclinas (CDK) en la regulación del ciclo celular. En el ejemplo mostrado, la expresión de la CDK inactiva es continua; su activación se debe a su unión con la ciclina D, sintetizada durante la fase G<sub>1</sub>. La CDK activada permite que la célula pase de G<sub>1</sub> a la fase S, mediante la fosforilación de la proteína del retinoblastoma (Rb). Cuando la célula penetra en la fase S, la ciclina D se degrada, volviendo a CDK a su estado inactivo.

rante fases concretas del ciclo celular y su función consiste en activar a las CDK. Una vez completada esta tarea, los niveles de ciclinas disminuyen rápidamente. Mientras que las ciclinas excitan a las CDK, existen varios inhibidores de éstas que las silencian, estableciéndose así otro mecanismo de control del ciclo celular. Aunque cada fase del circuito del ciclo celular está cuidadosamente controlada, el paso de G<sub>1</sub> a S es un punto de comprobación de extraordinaria importancia, ya que cuando la célula cruza esa barrera, se compromete a progresar indefectiblemente hacia la fase S<sup>20</sup>. Cuando una célula recibe señales promotoras del crecimiento, se estimula la síntesis de ciclinas de tipo D, que se unen a CDK4 y CDK6 en la primera parte de la fase G<sub>1</sub>. Más tarde, en esta misma fase del ciclo celular, se estimula la síntesis de ciclina E que, a su vez, se une a CDK2. Los complejos ciclina D/CDK4, ciclina D/CDK6 y ciclina E/CDK2 fosforilan a la proteína del retinoblastoma (pRb) (Fig. 8-27). Esta es una reacción crítica porque, como se verá más adelante, la pRb hipofosforilada se une a la familia de factores de transcripción E2F. La fosforilación de pRb libera a las proteínas E2F que, a su vez, activan la transcripción de varios genes, cuyos productos son esenciales para la progresión hacia la fase S. Entre ellos se encuentran las DNA polimerasas, la timidina cinasa, la dihidrofolato reductasa y muchos otros. La regulación al alza de la ciclina A, que se une a CDK2 y CDK1, facilita el progreso de la célula por la fase S hacia la fase G<sub>2</sub>. No se conocen por completo las dianas fosforiladas por los complejos ciclina A/CDK2, ciclina A/CDK1. Al principio de la fase G<sub>2</sub> aparece la ciclina B que, mediante la formación de complejos con CDK1, ayuda a la célula a pasar de la fase G<sub>2</sub> a la M. El complejo ciclina B/CDK1 fosforiliza diversas proteínas necesarias para la mitosis.

La actividad de las CDK está regulada por dos familias de inhibidores (ICDK). Una familia está formada por tres proteínas, llamadas *p21*, *p27* y *p57*, y produce la inhibición general de las CDK, mientras que la otra familia de ICDK causa efectos selectivos sobre los complejos ciclina D/CDK4 y ciclina D/CDK6. A veces, los cuatro miembros de esta familia (*p15*, *p16*, *p18* y *p19*) se denominan proteínas *INK4* (porque inhiben a CDK4 y CDK6).

Con estos antecedentes, resulta fácil comprender que las mutaciones que alteran la regulación de la actividad de las ciclinas y de las CDK favorecen la proliferación celular. De hecho, parece que los percances que afectan a la expresión de la ciclina D o de CDK4 son frecuentes en la transformación neoplásica. En muchos cánceres hay una expresión excesiva de ciclina D, como sucede, por ejemplo, en los de mama, esófago e hígado, así como en un grupo de linfomas. En los melanomas, sarcomas y glioblastomas, existe amplificación del gen CDK4. Además, en otras neoplasias malignas pueden encontrarse mutaciones que afectan a las ciclinas B y E, aunque éstas son mucho menos frecuentes que las que afectan al complejo ciclina D/CDK4.

## ACTIVACIÓN DE LOS ONCOGENES

En la sección precedente se expuso el mecanismo por el que las formas mutantes de los protooncogenes pueden emitir señales innecesarias de estimulación del crecimiento. Ahora, nos centraremos en los mecanismos por los que los protooncogenes se transforman en oncogenes. Estos cambios pueden dividirse en dos grandes grupos:

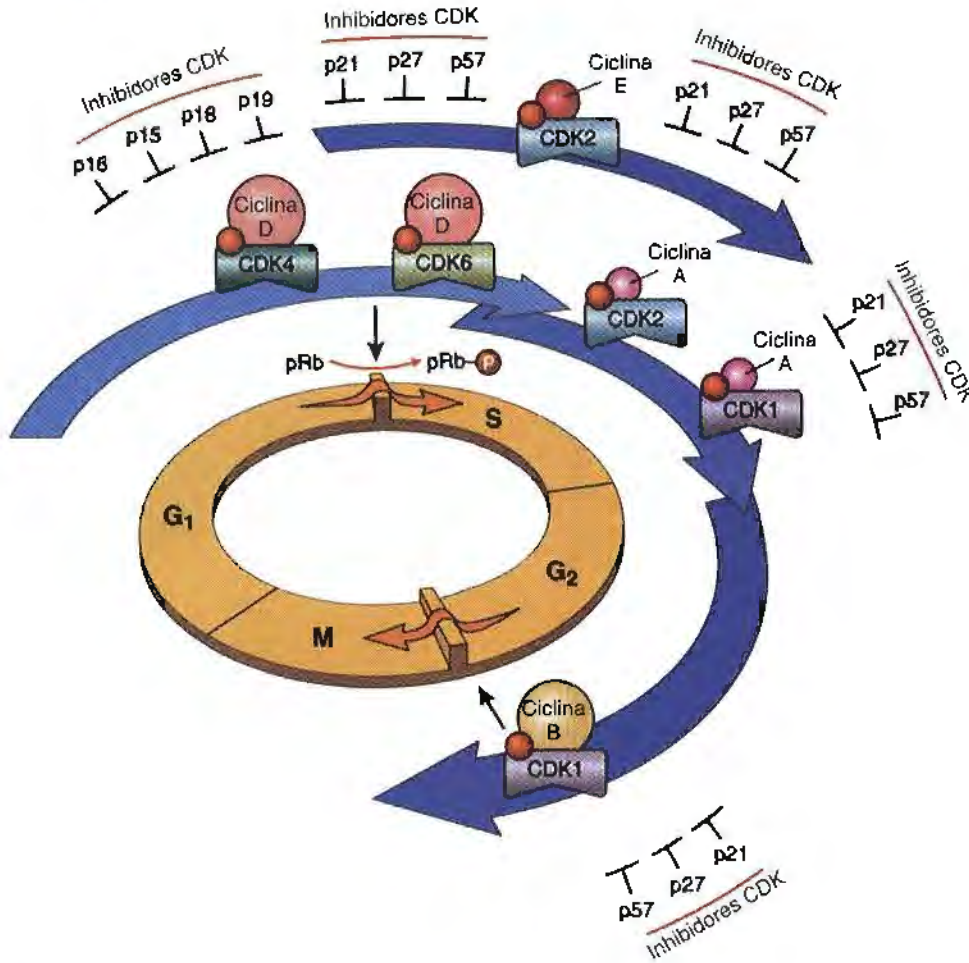


Figura 8-27

Ilustración esquemática de la función de las ciclinas, las CDK y los inhibidores de las cinasas dependientes de las ciclinas (CDK) en la regulación del ciclo celular. Las flechas sombreadas representan las fases del ciclo celular en las que se mantienen activos determinados complejos ciclina/CDK. Tal como muestra la ilustración, los complejos ciclina D/CDK4, ciclina D/CDK6 y ciclina E/CDK2 regulan la transición G<sub>1</sub> → S mediante la fosforilación de la proteína Rb (pRb). Los complejos ciclina A/CDK2 y ciclina A/CDK1 son activos en la fase S. El complejo ciclina B/CDK1 es esencial para la transición G<sub>2</sub> → M. Sobre los complejos ciclina D/CDK4 y ciclina D/CDK6 actúan dos familias de inhibidores CDK, llamados inhibidores INK4 y formados por p16, p15, p18 y p19. La otra familia de tres inhibidores, p21, p27 y p57, pueden inhibir todas las CDK.

- Cambios de la estructura del gen que se traducen en la síntesis de un producto anormal del gen (oncoproteína), con una función aberrante.
- Cambios de la regulación de la expresión del gen, que se traducen en la potenciación o en la producción incorrecta de proteínas promotoras del crecimiento de estructura normal.

Se pueden revisar ahora las lesiones específicas que conducen a las alteraciones estructurales y funcionales que afectan a los protooncogenes.

**Mutaciones puntuales.** El mejor ejemplo de activación secundaria a una mutación puntual es el del oncogén *ras*, en el que se han identificado varias mutaciones distintas pero que, todas ellas, producen una drástica reducción de la actividad GTPasa de las proteínas *ras*. La mayoría de ellas afectan al codón 12. Como se señaló anteriormente, las GAP aumentan mucho la actividad GTPasa intrínseca de las proteínas normales *ras*; por el contrario, las GAP apenas influyen sobre la actividad GTPasa de las proteínas *ras* mutantes, de manera que éstas mantienen su forma activa unida al GTP.

El número de tumores humanos portadores de mutaciones *ras* es muy grande. La frecuencia de estas mutaciones varía de unos tumores a otros, pero en algunos tipos es muy alta. Por ejemplo, en el 90 % de los adenocarcinomas pancreáticos y de los colangiocarcinomas existe una mutación puntual de *ras*, y lo mismo sucede en el 50 % de los carcinomas de colon, endo-

metrio y tiroides, y en el 30 % de los adenocarcinomas de pulmón y de las leucemias mieloides. En general, las mutaciones observadas en los carcinomas son *K-ras*, mientras que en los tumores hematopoyéticos son *N-ras*. En algunos otros tipos de tumores, sobre todo en los de cuello uterino y mama, las mutaciones *ras* son raras o incluso inexistentes. Por tanto, parece evidente que *aunque las mutaciones ras son extraordinariamente frecuentes, su presencia no es esencial para la carcinogénesis*. Como se expondrá más adelante, son muchas las vías que conducen al cáncer y sucede que las mutaciones *ras* se encuentran en una de las carreteras más transitadas. Además de en *ras*, en algunos casos de leucemia mielóide se han hallado mutaciones puntuales que producen activación, afectando al gen *c-fms*.

**Reordenamientos cromosómicos.** Existen dos tipos de reordenamientos cromosómicos que pueden activar protooncogenes: las translocaciones y las inversiones. De ellas, las primeras son mucho más frecuentes y pueden activar a los protooncogenes de dos maneras:

1. En los tumores linfoides, las translocaciones específicas dan lugar a la sobreexpresión de los protooncogenes, situándolos bajo los elementos reguladores de los loci de la inmunoglobulina o del receptor de la célula T.
2. En muchos tumores hematopoyéticos, las translocaciones permiten que secuencias normalmente no relacionadas y

pertenecientes a dos cromosomas distintos se recombinen y formen genes híbridos que codifican proteínas quiméricas promotoras del crecimiento.

El mejor ejemplo de la expresión excesiva de un protooncogén inducida por una translocación se encuentra en el linfoma de Burkitt. Todos estos tumores contienen una de tres translocaciones, todas las cuales afectan al cromosoma 8q24, donde se ha localizado el gen *c-myc*, y a uno de los tres cromosomas que contienen los genes de las inmunoglobulinas. En su *locus* normal, la expresión del gen *myc* está estrechamente controlada, de forma que sólo se expresa durante determinados estadios del ciclo celular (Capítulo 4). Sin embargo, en el linfoma de Burkitt, la translocación más frecuente provoca el traslado del segmento del cromosoma 8, donde se encuentra *c-myc*, a la banda 32 del cromosoma 14q (Fig. 8-28). Ello sitúa a *c-myc* cerca del gen de la cadena pesada de la inmunoglobulina

(IgH). Los mecanismos moleculares de la activación de *c-myc* son variables y lo mismo sucede con los puntos de rotura del gen. En algunos casos, la translocación deja al gen *c-myc* sometido a la estimulación continua ejercida por el elemento potenciador del gen de la inmunoglobulina que se encuentra en situación adyacente. En otros, la translocación produce mutaciones de la secuencia reguladora del gen *myc*. En todos los casos, las secuencias codificadoras del gen permanecen intactas y el gen *c-myc* se expresa de manera constitutiva y con niveles altos. La presencia sistemática de translocaciones de *c-myc* en el linfoma de Burkitt confirma la importancia de la sobreexpresión de dicho gen en la patogenia del tumor.

El *locus* de la cadena pesada de la inmunoglobulina también interviene en la sobreexpresión, mediada por una translocación, de otros genes. En el linfoma de células del manto, el gen de la ciclina D1, normalmente localizado en el cromosoma 11q32, se expresa en exceso, al juxtaponerse al *locus* IgH en 14q32. En el linfoma folicular, una translocación t(14;18)(q32;q21) produce la activación del gen *bcl-2* (descrito más adelante). No es sorprendente que todos los tumores en los que está implicado el gen de la inmunoglobulina se origine en células B. En una situación análoga, la expresión excesiva de varios protooncogenes en los tumores de células T se debe a translocaciones que afectan al *locus* del receptor de la célula T. Los oncogenes implicados son diversos pero, en su mayoría, codifican, al igual que *c-myc*, factores nucleares de transcripción.

El cromosoma Filadelfia, característico de la leucemia mieloide crónica y de un subgrupo de leucemias linfoblásticas agudas, es un ejemplo prototípico de un oncogén que se forma por fusión de dos genes distintos. En estos casos, una translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22 hace que una porción rota del protooncogén *c-abl* (del cromosoma 9) se sitúe junto a *bcr* en el cromosoma 22. El gen híbrido *c-abl-bcr* codifica una proteína quimérica que tiene actividad tirosina cinasa (Fig. 8-28). Aunque las translocaciones de las leucemias mieloide crónica y linfoblástica aguda son citogenéticamente idénticas, difieren a nivel molecular. En la primera, el peso molecular de la proteína quimérica es de 210 kD, mientras que en las leucemias agudas más agresivas se forma una proteína de fusión *abl-bcr* ligeramente distinta y de 180 kD de peso molecular.

Las fusiones de genes suelen afectar a factores de transcripción<sup>21</sup>. Uno de estos factores, codificado por el gen *MLL* (leucemia mieloide, linfóide), localizado en 11q23, interviene en 25 translocaciones diferentes con varios genes compañeros distintos, algunos de los cuales codifican a otro factor de transcripción. El gen *MLL* está implicado en aproximadamente el 5 al 10 % de las leucemias agudas y codifica al homólogo en los mamíferos del gen *trithorax* (*trx*) de *Drosophila*, que parece regular la expresión de genes homeobox (*Hox*) en las células precursoras hepatopoyéticas. Además de en las neoplasias hematopoyéticas, muchos sarcomas muestran translocaciones específicas inductoras de la formación de genes quiméricos, codificadores de factores de transcripción<sup>22</sup>. El gen Ewing Sarcoma (*EWS*), situado en 22q12, se describió por primera vez en la translocación t(11;22)(q24;q12) del sarcoma de Ewing, pero también se encuentra en otros tipos de sarcoma. *EWS* es, por sí mismo, un factor de transcripción, y todos sus genes compañeros analizados hasta el momento codifican igualmente factores de transcripción. Por ejemplo, en el sarcoma de Ewing, el gen *EWS* se fusiona con el gen *FL-1*; la proteína quimérica *EWS-FL-1* resultante es un transactivador del

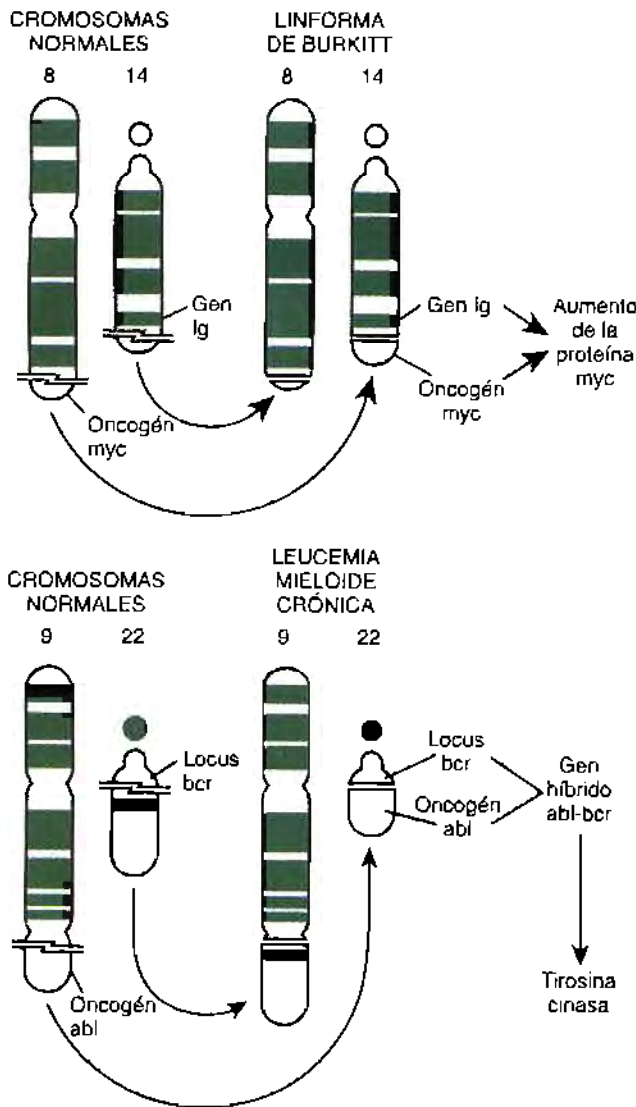


Figura 8-28

Translocación cromosómica y oncogenes asociados en el linfoma de Burkitt y en la leucemia mieloide crónica.



promotor *c-myc* y puede hacer que la expresión de éste sea excesiva. En la Tabla 8-8 se recogen algunos ejemplos de oncogenes que se activan a causa de una translocación.

**Amplificación de genes.** La activación de protooncogenes asociados a la sobreexpresión de sus productos puede ser debida a reduplicaciones y a amplificaciones muy repetidas de sus secuencias de DNA. Dicha amplificación puede hacer que la célula tumoral posea varios cientos de copias del protooncogén. Las técnicas de hibridación molecular con las sondas de DNA adecuadas permiten detectar fácilmente los genes amplificados. En algunos casos, dichos genes producen cambios citogenéticos que pueden ser identificados microscópicamente. Se observan dos patrones mutuamente excluyentes: estructuras pequeñas y múltiples, de tipo cromosoma, denominadas *diminutos dobles* (dms, *double minutes*) o *regiones de tinción homogénea* (HSR, *homogeneous staining regions*). Estas últimas derivan de la reunión de genes amplificados en nuevos cromosomas; como estas regiones contienen genes amplificados pero carecen de un patrón de bandas normal, en los cariotipos teñidos con bandedo G aparecen como zonas homogéneas (Fig. 8-29). Los casos más interesantes de amplificación son los de *N-myc*, en el neuroblastoma, y de *c-erb B2*, en el cáncer de mama. Estos genes aparecen amplificados en el 30 a 40 % de estos dos tumores y, en ambos casos, la amplificación se asocia a un pronóstico peor<sup>23</sup>. De la misma forma, en el cáncer de pulmón de células pequeñas existe una estrecha correlación entre la amplificación de *L-myc* y de *N-myc* y la progresión de la enfermedad. Otros genes frecuentemente amplificados son *c-myc* (carcinomas de mama, ovario y pulmón) y el de la ciclina D (carcinomas de mama y varios carcinomas epidermoides).

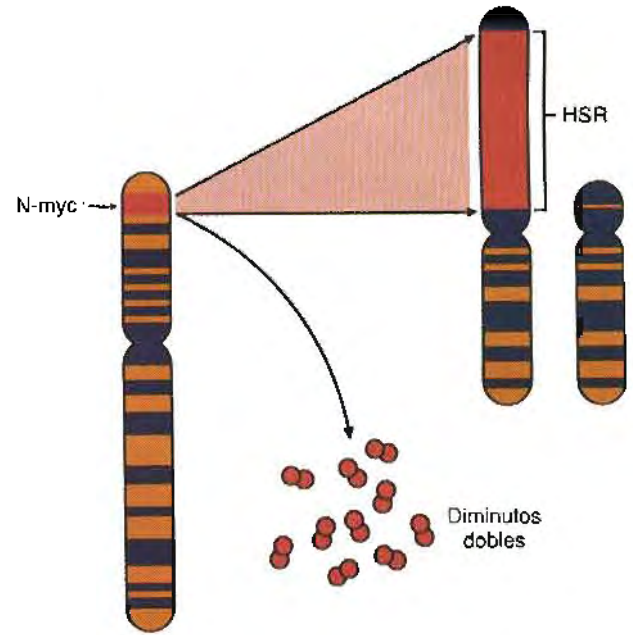


Figura 8-29

Amplificación del gen *N-myc* en los neuroblastomas humanos. Este gen, normalmente presente en el cromosoma 2p, se amplifica y aparece como diminutos dobles en un cromosoma accesorio o integrado en el cromosoma en una región de tinción homogénea. La interacción implica a otros autosomas, como 4, 9 ó 13. (Modificado de Brodeur GM: Molecular correlates of cytogenetic abnormalities in human cancer cells: implications for oncogen activation. En Brown EB (editor): Progress in Hematology. Vol. 14, Orlando, FL, Grune & Stratton, 1986, págs. 229-256.)

Tabla 8-8. ALGUNOS EJEMPLOS DE ONCOGENES ACTIVADOS POR TRANSLOCACIÓN

Neoplasia	Translocación	Genes afectados
Leucemia mieloide crónica	(9;22)(q34;q11)	<i>Abl</i> 9q34 <i>bcr</i> 22q11
Leucemias agudas (LLA y LMA)	(4;11)(q21;q23) (6;11)(q27;q32)	<i>AF4</i> 4q21 <i>MLL</i> 11q23 <i>AF6</i> 6q27 <i>MLL</i> 11q23
Linfoma de Burkitt	(8;14)(q24;q32)	<i>c-myc</i> 8q24 <i>IgH</i> 14q32
Linfoma de células del manto	(11;14)(q13;q32)	Ciclina D 11q13 <i>IgH</i> 14q32
Linfoma folicular	(14;18)(q32;q21)	<i>IgH</i> 14q32 <i>bcl-2</i> 18q21
Leucemia linfoblástica aguda de células T	(8;14)(q24;q11) (10;14)(q24;q11)	<i>c-myc</i> 8q24 <i>TCR-<math>\alpha</math></i> 14q11 <i>Hox</i> 11 10q24 <i>TCR-<math>\alpha</math></i> 14q11
Sarcoma de Ewing	(11;22)(q24;q12)	<i>FL-1</i> 11q24 <i>EWS</i> 22q12
Melanoma de tejidos blandos	(12;22)(q13;q12)	<i>ATF-1</i> 12q13 <i>EWS</i> 22q12

Se han subrayado los genes que participan en translocaciones múltiples.  
LMA = leucemia mieloide aguda; LLA = leucemia linfoblástica aguda.

## Genes supresores del cáncer

Mientras que los protooncogenes codifican proteínas que estimulan el crecimiento celular, los productos de los genes supresores del cáncer actúan frenando la proliferación celular. En cierto sentido, el término *gen supresor del cáncer* es erróneo, ya que la función fisiológica del gen consiste en regular el crecimiento celular y no en evitar la formación de tumores. Sin embargo, la persistencia de los nombres de supresores del cáncer y de antioncogenes se debe a que su pérdida es un acontecimiento clave en muchos, o posiblemente todos, los tumores humanos y a que su descubrimiento se debió al estudio de dichos tumores.

Lo mismo que sucedió con otros muchos descubrimientos en medicina, los genes supresores del cáncer se describieron al estudiar enfermedades raras, en este caso el retinoblastoma, un tumor que afecta a alrededor de 1 por cada 20 000 lactantes y niños. El 60 % de los retinoblastomas son esporádicos y el otro 40 %, familiares; en estos últimos, la predisposición a desarrollar el tumor se transmite de forma autosómica dominante. Para explicar la aparición familiar y esporádica de un tumor aparentemente idéntico, Knudson propuso su famosa hipótesis onco-genética de los «dos golpes». Este autor sugirió que, en los casos hereditarios, un cambio genético («primer golpe») se heredaría de los padres afectados, por lo que existiría en todas las células somáticas del organismo, mientras que la segunda mutación («segundo golpe») afectaría sólo a una de las muchas células retinianas (ya portadoras de la primera mutación). Sin

embargo, en los casos esporádicos, las dos mutaciones (golpes) se producirían somáticamente en una única célula de la retina, cuya progenie formaría el tumor. Estudios citogenéticos y moleculares respaldan la hipótesis de Knudson que, en la actualidad, puede formularse de una manera más precisa:

- Las mutaciones necesarias para que se produzca un retinoblastoma afectan al gen *Rb*, localizado en el cromosoma 13q14. En algunos casos, la lesión genética es lo suficientemente grande como para que pueda apreciarse en forma de delección de 13q14.
- Para que se desarrolle el retinoblastoma, los dos alelos normales del locus *Rb* han de estar inactivados (dos golpes) (Fig. 8-30). En los casos familiares, los niños nacen con una copia normal y otra defectuosa del gen *Rb*. La pérdida de la copia intacta por los retinoblastos se debe a alguna forma de mutación (mutación puntual, delección intersticial de 13q14 o incluso pérdida completa del cromosoma 13 normal). En los casos esporádicos, la pérdida de los dos alelos *Rb* normales se debe a una mutación somática que tiene lugar en un retinoblasto. El resultado final es el mismo: una célula de la retina pierde sus dos copias normales del gen *Rb* y da lugar al cáncer.
- Los pacientes con retinoblastomas familiares corren asimismo un riesgo mayor de desarrollar osteosarcomas y algunos otros tipos de sarcomas de tejidos blandos. Además, en algunos otros tumores, como el adenocarcinoma de mama y el carcinoma de pulmón de células pequeñas, también se ha descrito inactivación del locus *Rb*. Así pues, la pérdida de los genes *Rb* tiene implicaciones que van más allá del mero desarrollo del retinoblastoma.

En este momento, se deben aclarar algunos aspectos terminológicos. Un niño que ha heredado un alelo *Rb* mutante y que lo lleva en todas las células somáticas es perfectamente normal (salvo por su mayor riesgo de desarrollar cáncer). Puesto que este niño es heterocigoto para el locus *Rb*, esto significa que el hecho de ser heterocigoto para *Rb* no afecta al comportamiento de las células. *El cáncer se desarrolla cuando la célula se convierte en homocigótica para el alelo mutante o, dicho de otra forma, cuando pierde el carácter heterocigótico para el gen Rb normal. Como el gen Rb se asocia con el cáncer cuando se pierden las dos copias normales, a veces se le denomina gen del cáncer recesivo.*

El gen *Rb* se ha convertido en paradigma de otros genes que actúan de manera similar. Por ejemplo, uno o varios genes del brazo corto del cromosoma 11 están implicados en la generación del tumor de Wilms, el hepatoblastoma y el rhabdomyosarcoma. La pérdida constante y no aleatoria del carácter heterocigótico proporciona indicios importantes para la localización de varios genes supresores del cáncer. La Tabla 8-9 recoge algunos de estos genes seleccionados. Su función se expone a continuación.

### PRODUCTOS PROTEICOS DE LOS GENES SUPRESORES DEL CÁNCER

Las señales para la inhibición de crecimiento y sus vías de transporte son mucho menos conocidas que las correspondientes a las estimulación del crecimiento. No obstante, es razonable admitir que, al igual que sucede con las señales mitó-

**Tabla 8-9. ALGUNOS GENES SUPRESORES TUMORALES INVOLUCRADOS EN LAS NEOPLASIAS HUMANAS**

Localización subcelular	Gen	Función	Tumores asociados con mutaciones somáticas	Tumores asociados con mutaciones hereditarias
Superficie celular	Receptor de TGF- $\beta$ Cádhherina E	Inhibición del crecimiento. Adherencia celular	Carcinoma de colon Carcinomas de estómago, mama	Desconocidos Cáncer gástrico familiar
Bajo la membrana citoplasmática	NF-1	Inhibición de la transducción de la señal <i>ras</i>	Schwannomas	Neurofibromatosis tipo 1 y sarcomas
Citoesqueleto	NF-2	Desconocida	Schwannomas y meningiomas	Neurofibromatosis tipo 2; meningiomas y schwannomas del acústico
Citosol	APC	Inhibición de la transducción de la señal	Carcinomas de estómago, colon, páncreas; melanoma	Poliposis coli adenomatosa familiar; cáncer de colon
Núcleo	<i>Rb</i>	Regulación del ciclo celular	Retinoblastoma; osteosarcoma; carcinomas de mama, colon, pulmón	Retinoblastomas, osteosarcoma
	<i>p53</i>	Regulación del ciclo celular y apoptosis en respuesta a la lesión de DNA	Casi todos los cánceres humanos	Síndrome de Li-Fraumeni; numerosos carcinomas y sarcomas
	WT-1	Transcripción nuclear	Tumor de Wilms	Tumor de Wilms
	<i>p16</i> (INK4a)	Regulación del ciclo celular por inhibición de las cinasas dependientes de las ciclinas	Cánceres de páncreas, esófago	Melanoma maligno
	BRCA-1	Reparación del DNA		Carcinomas de la mama femenina y del ovario
	BRCA-2	Reparación del DNA		Carcinomas de la mama femenina y masculina

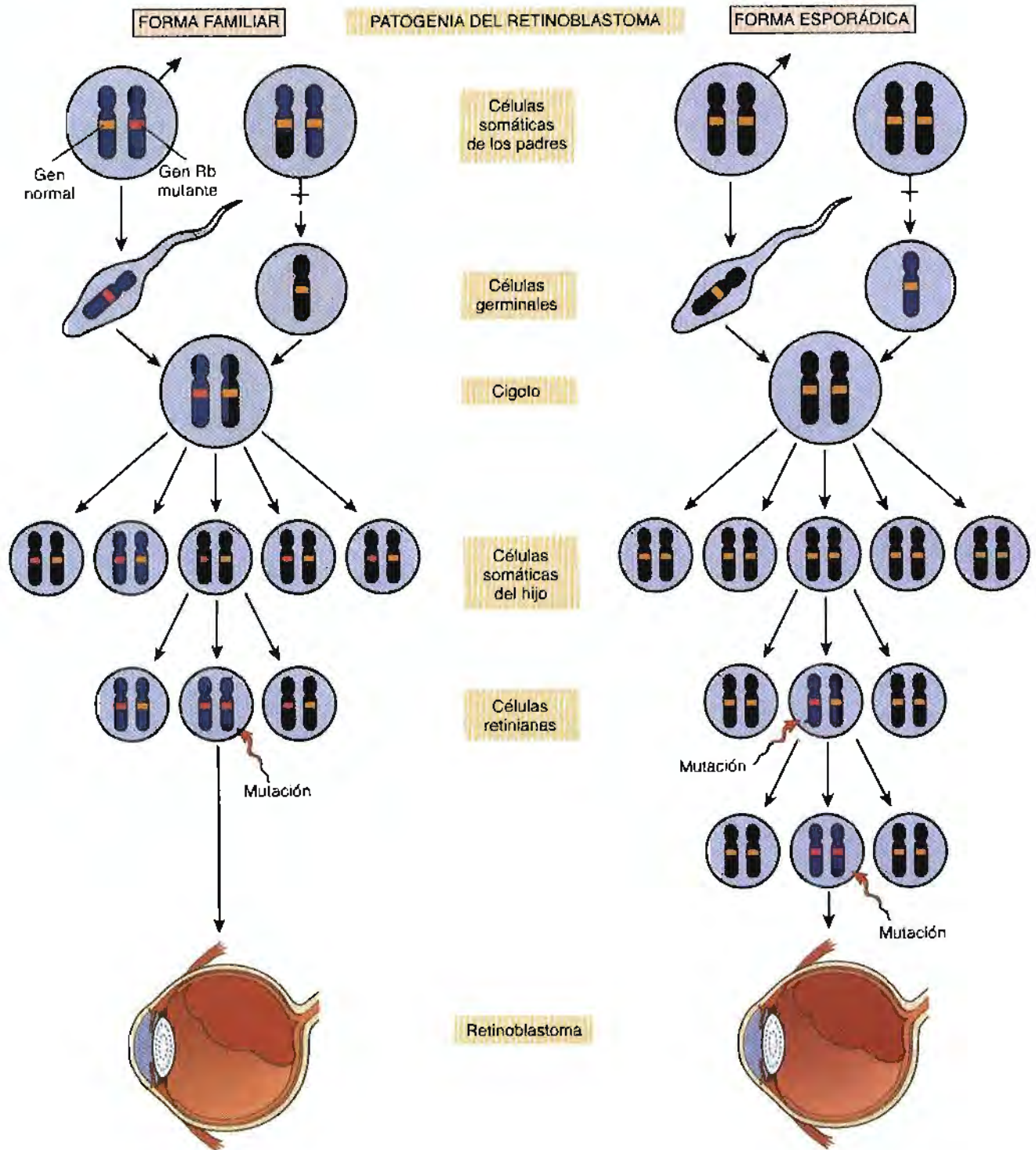


Figura 8-30

Patogenia del retinoblastoma. Dos mutaciones del *locus* Rb situado en el cromosoma 13q14 conducen a la proliferación neoplásica de las células retinianas. En la forma familiar, todas las células somáticas heredan uno de los genes Rb mutantes procedentes de un progenitor portador. La segunda mutación afecta al *locus* Rb de una de las células de la retina y se produce después del nacimiento. A su vez, en la forma esporádica, ambas mutaciones del *locus* Rb tienen lugar después del nacimiento y afectan sólo a las células retinianas.

genas, las señales de inhibición del crecimiento se originan fuera de las células y utilizan los receptores, los transmisores de señales y el ciclo celular y los reguladores de la transcripción nuclear para alcanzar sus objetivos. Parece que los genes supresores del cáncer codifican diversos componentes de esta vía de inhibición del crecimiento. Comenzaremos esta exposición de dentro afuera, con los genes supresores del cáncer que controlan el ciclo celular y la transcripción nuclear, ya que son ellos los que poseen la llave de la división nuclear.

**Moléculas que regulan la transcripción nuclear y el ciclo celular.** Finalmente, todas las señales positivas y negativas convergen en el núcleo, lugar donde se toma la decisión de que la célula se divida o no. Es lógico, pues, que en el núcleo se encuentren varios de los productos (*Rb*, *WT-1* y *p53*) de los genes supresores del cáncer.

**Gen *Rb*.** Dado que este gen fue el primero de los supresores del cáncer descubiertos, es mucho lo que se sabe acerca de él<sup>24,25</sup>. Su producto, pRB, es una fosfoproteína nuclear que interviene en la regulación del ciclo celular. Se expresa en todos los tipos celulares estudiados, en los que existen una forma activa, hipofosforilada, y una forma inactiva, hiperfosforilada. En su estado activo, pRb actúa como un freno al progreso de la célula desde la fase G<sub>1</sub> a la fase S del ciclo celular. Cuando la célula recibe el estímulo de los factores de crecimiento, la

proteína *Rb* se inactiva gracias a la fosforilación (pRb-P), por lo que el freno desaparece y la célula atraviesa el punto de control G<sub>1</sub> → S. Cuando la célula penetra en la fase S, queda comprometida a dividirse aunque no reciba ya ningún otro estímulo procedente de los factores de crecimiento. En la posterior fase M, las fosfatasas celulares hacen que pRb pierda los grupos fosfato, lo que regenera la forma desfosforilada de pRb.

La base molecular de esta acción de frenado ha podido ser puesta de manifiesto con detalle<sup>26</sup>. Las células en reposo (en G<sub>0</sub> o comienzo de la fase G<sub>1</sub>) contienen la forma hipofosforilada activa de pRb. En ese estado, pRb impide la replicación celular uniéndose, y posiblemente secuestrando, a la familia de factores de transcripción E2F. Cuando las células en reposo reciben el estímulo de los factores de crecimiento, las concentraciones de ciclinas D y E (véase anteriormente) se elevan, y la activación consiguiente de los complejos ciclina D/CDK4, ciclina D/CDK6 y ciclina E/CDK2 provoca la fosforilación de pRb (Fig. 8-31). La forma hiperfosforilada de pRb libera los factores de transcripción E2F. Las proteínas E2F liberadas forman, con la familia de proteínas DP (Fig. 8-31), heterodímeros que inactivan la transcripción de varios genes diana. Se han identificado los lugares de unión E2F-DNA en la región reguladora de varios genes, cuyos productos son necesarios

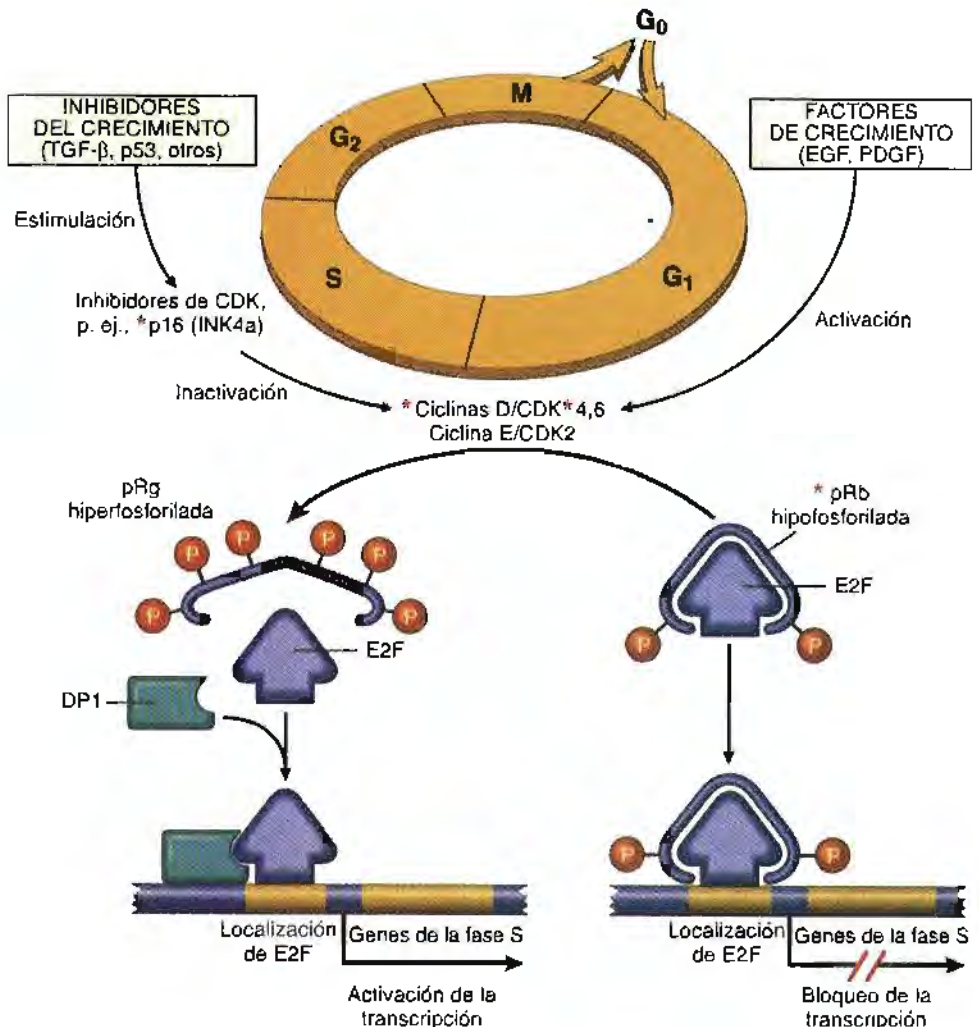


Figura 8-31

Función de pRb en la regulación del punto fronterizo entre G<sub>1</sub> y S en el ciclo celular. La pRb hipofosforilada forma un complejo con los factores de transcripción E2F y se une al DNA, inhibiendo la transcripción de los genes cuyos productos son necesarios para la fase S del ciclo celular. Cuando los complejos ciclina D/CDK4, 6 y ciclina E/CDK2 fosforilizan a pRb, ésta se separa de E2F. A su vez, este último activa la transcripción de los genes de la fase S. Los inhibidores de las CDK inhiben también la fosforilación de pRb, ya que inactiva los complejos ciclina/CDK. La inmensa mayoría de las células cancerosas sufren una alteración de la regulación de la transición G<sub>1</sub> → S, debido a la mutación de uno de los cuatro genes que regulan la fosforilación de pRb; estos genes (*Rb*, *CDK4*, ciclina D y *p16*) están marcados con un asterisco.

para la fase S del ciclo celular. No se conocen por completo las funciones del enlace pRb-E2F en la regulación de la transición  $G_1 \rightarrow S$ . Según una teoría, pRb hipofosforilada impide la activación de los genes que responden a E2F mediante el secuestro físico de las proteínas E2F. Pruebas más recientes indican que pRb hipofosforilada no es una mera esponja que mantiene separado a E2F de sus genes diana; más bien, el complejo pRb-E2F se une al DNA e inhibe activamente la transcripción de los genes de la fase S<sup>26</sup>. Sea cual sea el mecanismo exacto por el que pRb regula la función de E2F, está claro que el estado de fosforilación de pRb es un acontecimiento determinante crucial en la progresión del ciclo celular.

De todo lo anterior se deduce claramente que, si falta la proteína Rb (por delección del gen correspondiente) o si una mutación altera su capacidad para regular los factores de transcripción E2F, el freno molecular del ciclo celular desaparecerá y la célula avanzará despreocupadamente hacia la fase S. Las mutaciones de los genes *Rb* que se encuentran en los tumores se localizan en una región que interviene en la unión a E2F y que se denomina «bolsillo *Rb*».

Previamente se había mencionado que las mutaciones o pérdidas del gen *Rb* en la línea germinal predisponen al desarrollo de retinoblastoma y, en menor grado, de osteosarcomas. Además, se han descrito mutaciones somáticas adquiridas en los glioblastomas, carcinomas de células pequeñas del pulmón, cánceres de mama y carcinomas de vejiga. Dada la presencia de pRb en todas las células y su importancia en el control del ciclo celular, se plantean dos preguntas: 1) ¿Por qué los pacientes con mutaciones del locus *Rb* en la línea germinal sólo desarrollan retinoblastomas? 2) ¿Por qué no son las mutaciones inactivadoras de pRb mucho más frecuentes en el cáncer humano? No se conoce por completo la base que justifica la aparición de tumores limitados a la retina en los pacientes que heredan un alelo defectuoso de *Rb*, aunque del estudio de ratones con disrupciones dirigidas de este locus pueden deducirse algunas pistas. Los ratones *Rb*<sup>-/-</sup> mueren en el útero con signos de apoptosis en el sistema nervioso central y en las células hematopoyéticas. Esto indica que la pérdida homocigótica del gen *Rb* desencadena apoptosis. Existen pruebas de que la acción no limitada de las proteínas E2F (como sucedería en el caso de pérdida de los dos alelos *Rb*) no sólo dirige el ciclo celular, sino que también provoca apoptosis. Para que esta acción de E2F tenga lugar, es necesaria la función del gen *p53* (véase más adelante). Parece verosímil que, aunque la pérdida de *Rb* induzca la muerte celular en la mayoría de los tejidos, los retinoblastos son relativamente resistentes a este efecto inductor de la apoptosis. Por tanto, en estas células, la disregulación de E2F causará su proliferación neoplásica.

En relación con la segunda cuestión (es decir, por qué la pérdida de *Rb* no es mucho más frecuente en los tumores humanos), la respuesta es mucho más sencilla: las mutaciones de otros genes que controlan la fosforilación de pRb pueden simular el efecto de la pérdida de Rb; estos genes aparecen mutados en muchos cánceres en los que los genes *Rb* son aparentemente normales. Por ejemplo, la activación mutacional de la ciclina D o de CDK4 favorecería la proliferación celular facilitando la fosforilación de pRb. Como ya se ha comentado, en muchos tumores la expresión de ciclina D es excesiva a causa de la amplificación o la translocación de sus genes. La inactivación de los inhibidores CDK, debida a una mutación, tam-

bién haría avanzar el ciclo celular, debido a la activación no regulada de las ciclinas y CDK. Uno de estos inhibidores, codificado por el gen *p16* (también llamado inhibidor de la cinasa 4 o *INK4a*), es una diana extraordinariamente frecuente para la delección o inactivación mutacional en los tumores humanos<sup>26a</sup>. Las mutaciones de la línea germinal de *p16* aparecen en un subgrupo de melanomas hereditarios. Las delecciones o la inactivación de *p16* somáticamente adquirida se detectan en el 75 % de los carcinomas pancreáticos, en el 40 al 70 % de los glioblastomas, en el 50 % de los cánceres esofágicos y en el 20 % de los carcinomas de células pequeñas del pulmón, los sarcomas de tejidos blandos y los cánceres de vejiga. Por tanto, el paradigma que se deduce es que la pérdida del control normal del ciclo celular es esencial para la transformación maligna y que en la inmensa mayoría de los cánceres humanos existe una mutación de al menos uno de los cuatro reguladores clave del ciclo celular (*p16*, ciclina D, CDK4, *Rb*)<sup>5</sup>. En las células portadoras de mutaciones *p16*, ciclina D o CDK4, se pierde la función del gen *Rb*, incluso aunque éste se encuentre intacto. Además, en el gen *Rb* convergen otras vías de regulación del crecimiento celular (Fig. 8-31), algunas de las cuales se expondrán con mayor detalle más adelante.

- El TGF- $\beta$  induce la inhibición de la proliferación celular. Este efecto del TGF- $\beta$  depende, al menos en parte, del aumento de los inhibidores CDK *p27* y *p15*.
- Parece que las proteínas transformadoras de varios virus DNA oncogénicos para el hombre y para los animales actúa, en parte, neutralizando las actividades inhibitoras del crecimiento de *pRb*. Los grandes antígenos T de los virus SV40 y polioma, la proteína E1A de los adenovirus y la proteína E7 de los virus del papiloma humano (VPH) se unen a la forma hipofosforilada de *pRb*. Esta unión tiene lugar en el mismo bolsillo *pRb* que habitualmente secuestra a los factores de transcripción E2F. Por tanto, la proteína *pRb*, incapaz de unirse a los factores de transcripción E2F, pierde su función, dejando a los factores de transcripción libres para hacer que el ciclo celular progrese.
- El gen *p53*, un conocido gen supresor del cáncer que se describirá a continuación, ejerce sus efectos inhibitoras del crecimiento, al menos en parte, estimulando la síntesis del inhibidor CDK *p21*.

**Gen *p53*.** El gen *p53*, el otro gen supresor del cáncer bien estudiado, está situado en el cromosoma 17p13.1; se trata de la diana más frecuente de las alteraciones genéticas en el cáncer humano. Algo más del 50 % de todos los tumores humanos contienen mutaciones de este gen. La pérdida homocigótica del gen *p53* aparece en prácticamente todos los tipos de cáncer, entre ellos los de pulmón, colon y mama, las tres primeras causas de muerte por cáncer. En la mayoría de ellos, las mutaciones inactivadoras que afectan a los dos alelos de *p53* se producen en las células somáticas. Con menos frecuencia, algunas personas heredan un alelo *p53* mutante. Igual que sucede con el gen *Rb*, la transmisión hereditaria de un alelo mutante predispone a la persona a desarrollar tumores malignos, ya que sólo se necesita un «golpe» adicional para inactivar al segundo alelo normal. Las probabilidades de que estos individuos, portadores del llamado síndrome de Li-Fraumeni, hayan desarrollado un tumor maligno a los 50 años de edad son 25 veces mayores que las de la población general<sup>27</sup>. Al contrario que los pacientes que heredan un alelo *Rb* mutante, el

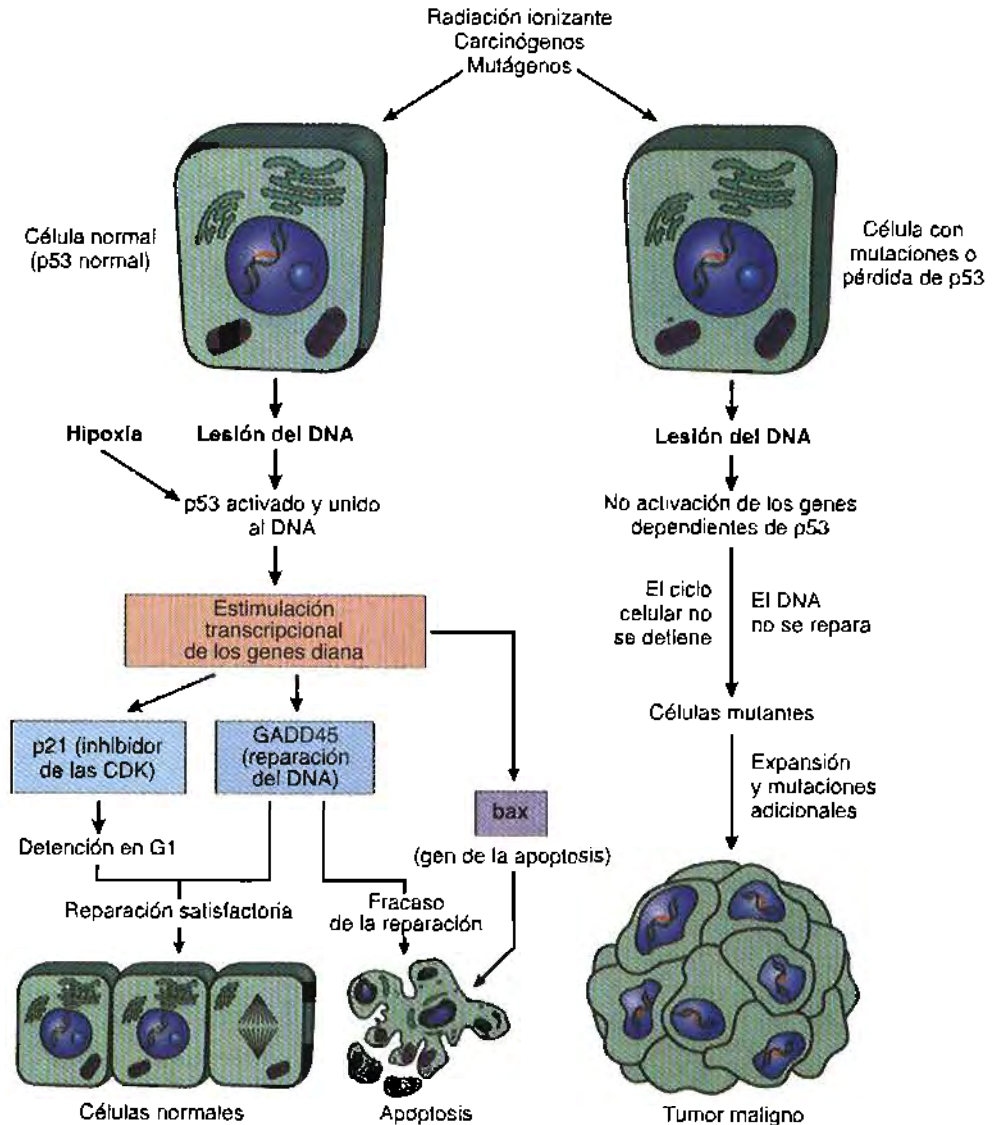
espectro de tumores desarrollados por las personas con síndrome de Li-Fraumeni es muy variado; los más frecuentes son: sarcomas, cáncer de mama, leucemias, tumores cerebrales y carcinomas de la corteza suprarrenal. En comparación con los tumores esporádicos, los que afectan a los pacientes con síndrome de Li-Fraumeni aparecen en edades más tempranas, y una determinada persona puede sufrir múltiples tumores primarios.

El hecho de que las mutaciones de *p53* sean frecuentes en distintos tumores humanos indica que la proteína *p53* actúa como un guardián esencial frente a la formación del cáncer. De hecho, es evidente que *p53* actúa como «policía molecular», impidiendo la propagación de células genéticamente dañadas<sup>28</sup>. Esta proteína se encuentra en el núcleo y, cuando entra en acción, actúa sobre todo controlando la transcripción de otros genes. En condiciones fisiológicas, la vida media de *p53* es corta (20 minutos), posiblemente por sufrir una proteólisis mediada por la ubiquitina y, por tanto, al contrario que pRb, no controla el ciclo celular normal. Sin embargo, *p53* es imprescindible cuando se requiere la aplicación de frenos de

emergencia, p. ej., cuando la radiación, la luz UV o las sustancias químicas mutágenas dañan el DNA. Estos casos de asalto al material genético causan cambios espectaculares en la proteína *p53* que, de lo contrario, permanece dormida (Fig. 8-32). A través de mecanismos mal conocidos, se produce un rápido aumento de los niveles de *p53* y su activación como factor de transcripción. El tipo natural de *p53* acumulado se une al DNA y estimula la transcripción de varios genes que intervienen en los dos efectos principales de *p53*: la detención del ciclo celular y la apoptosis. La parada del ciclo celular inducida por *p53* se produce al final de la fase G<sub>1</sub>, y se debe a transcripción, dependiente de *p53*, del inhibidor CDK *p21*. Como se comentó antes, el gen *p21* inhibe los complejos ciclina/CDK, por lo que evita la fosforilación de Rb necesaria para que la célula penetre en la fase S. Esta pausa del ciclo celular es bien recibida, ya que permite que la célula tenga tiempo para reparar la lesión del DNA provocada por el agente mutágeno. Además, *p53* ayuda en ese proceso de manera directa, induciendo la transcripción de *GADD45* (*Growth Arrest and DNA Damage*, parada del crecimiento y alteración del DNA), una protef-

Figura 8-32

Función de *p53* en el mantenimiento de la integridad del genoma. La activación de *p53* normal por los agentes que agreden el DNA o por la hipoxia determina la detención del ciclo celular en G<sub>1</sub> y la inducción de la reparación del DNA a través de la estimulación de la transcripción de los genes del inhibidor de la ciclina dependiente de la cinasa *p21* y *GADD45*. La reparación satisfactoria del DNA permite que la célula prosiga el ciclo celular; si la reparación del DNA fracasa, la activación de los genes *bax* inducida por *p53* conducirá a la apoptosis. En las células con pérdidas o mutaciones de *p53*, la lesión del DNA no provoca la detención del ciclo celular ni la reparación del DNA, por lo que se produce una proliferación de células genéticamente anómalas que terminan por originar una neoplasia maligna.



na que interviene en la reparación del DNA. Asimismo, GADD45 contribuye a la parada en  $G_1$  a través de mecanismos aún desconocidos. Si la reparación del DNA dañado es satisfactoria, *p53*, de manera muy ingeniosa, activará a un gen denominado *mdm2*, cuyo producto se une e inhibe a la propia *p53*, levantando así el bloqueo del ciclo celular. Si, durante la pausa de la división celular, no se logra reparar la lesión del DNA, la proteína *p53* normal, quizá como último recurso, enviará a la célula al cementerio, induciendo la activación de los genes promotores de la apoptosis. Los genes que responden a las órdenes de muerte celular emanadas de *p53* son *bax* e IGF-BP3. Como se verá más adelante, *bax* se une y contrarresta a la proteína *bcl-2*, un inhibidor de la apoptosis. IGF-BP3 se une al receptor del factor de crecimiento de tipo insulina (IGF) y, probablemente, induce la apoptosis a través del bloqueo de las señales intracelulares mediadas por aquél. Debe subrayarse que la activación transcripcional de los genes que intervienen más adelante en el ciclo celular, como *p21*, GADD45 y *bax*, es esencial para al funcionamiento normal de *p53*. En consecuencia, las mutaciones más frecuentes que alteran a *p53* afectan al dominio con que se une al DNA, impidiendo así la transcripción de genes dependientes de *p53*. Se considera muy probable que algunos de los efectos de *p53* se produzcan a través de interacciones proteína-proteína, aunque este aspecto aún no ha sido demostrado por completo.

*En resumen, mediante mecanismos desconocidos, p53 advierte que el DNA se encuentra dañado y ayuda a su reparación, provocando una parada en  $G_1$  e induciendo a los genes que intervienen en la reparación del DNA. Si resulta imposible reparar el DNA, p53 conducirá a la célula hacia la apoptosis (Fig. 8-32). Debido a estas actividades, p53 ha sido acertadamente bautizado como un «guardián del genoma». En caso de pérdida homocigótica de p53, el DNA dañado no puede ser reparado, las mutaciones se convierten en fijas cuando la célula se divide y las células entran en un camino sin retorno que las lleva a la transformación maligna.*

Existe aún otro mecanismo, de reciente descubrimiento, por el que *p53* normal puede evitar el crecimiento tumoral. Parece que, además de la alteración del DNA, también la hipoxia puede estimular la activación de *p53* normal<sup>29</sup>. Como se verá con mayor detalle más adelante, la angiogénesis tumoral es esencial para el crecimiento de las células cancerosas. Cuando estas células sufren hipoxia, entrarán en apoptosis si sus copias del gen *p53* son normales. Sin embargo, si el gen *p53* ha experimentado una mutación, las células tumorales hipóxicas se harán resistentes a la apoptosis. Por tanto, la hipoxia selecciona a las células en las que el gen *p53* es inactivo y favorece la propagación de las poseedoras de un gen defectuoso.

Además de las mutaciones somáticas y hereditarias, existen otros mecanismos que pueden inactivar las funciones del gen *p53*. Igual que sucede con pRb, las proteínas transformadoras de varios virus DNA, entre ellas la proteína E6 de los virus del papiloma humano, pueden unirse y degradar a *p53*. La proteína celular captadora de *p53*, *mdm2*, que normalmente reduce la actividad de *p53*, se halla sobreexpresada en un grupo de sarcomas de tejidos blandos humanos, por amplificación del gen que la codifica. Dicha proteína *mdm2* actúa como un producto de un oncogén, estimulando una degradación rápida de *p53*<sup>30</sup>.

La capacidad de *p53* para controlar la apoptosis en respuesta a la alteración del DNA tiene ciertas implicaciones terapéu-

ticas prácticas. La radiación y la quimioterapia, los dos tipos más frecuentes de tratamiento del cáncer, ejercen sus efectos induciendo una lesión del DNA y la consiguiente apoptosis. La conclusión es que los tumores que conservan genes *p53* normales tienen mayores probabilidades de responder a estos tratamientos que los portadores de genes *p53* mutantes. Así sucede en los teratocarcinomas testiculares<sup>31</sup> y las leucemias linfoblásticas agudas infantiles. Por el contrario, los tumores que, como los cánceres de pulmón o de colon, suelen ser portadores de mutaciones de *p53*, son relativamente resistentes a la quimioterapia y a la radioterapia.

Como cierre de esta exposición sobre el gen *p53*, debe recordarse que, durante casi 20 años desde su descubrimiento, fue el único gen de este tipo conocido, tanto en lo que se refiere a su estructura como en cuanto a su función. A finales de 1997, la situación cambió de manera espectacular con el descubrimiento del gen *p73* (apodado el hermano mayor de *p53*). Localizado en 1p36, este gen codifica una proteína que muestra numerosas similitudes con la codificada por *p53*. Posee un dominio para su unión al DNA parecido a la región correspondiente de *p53* y, de la misma forma que ésta, en condiciones adecuadas puede detener el ciclo celular y provocar la apoptosis<sup>32,33</sup>. Las deleciones de 1p36, lugar donde reside *p73*, son frecuentes en distintos tumores, entre ellos el neuroblastoma y los cánceres de colon y mama. En la actualidad, se está prestando gran atención a este pariente perdido del gen *p53*.

**Genes BRCA-1 y BRCA-2.** BRCA-1, en el cromosoma 17q12-21, y BRCA-2, en el cromosoma 13q12-13, son dos genes supresores del cáncer, descubiertos recientemente, que se asocian al carcinoma de mama y a otros tipos diversos de cáncer. Como sucede con otros genes supresores del cáncer, las personas que heredan mutaciones de BRCA-1 o BRCA-2 son muy susceptibles al desarrollo del cáncer de mama. Además, las mutaciones del gen BRCA-1 en la línea germinal van acompañadas de un alto riesgo de cáncer de ovario y de un ligero aumento del riesgo de neoplasias de colon y próstata. De la misma forma, las mutaciones del gen BRCA-2 se asocian a un incremento del riesgo de desarrollar cánceres de la mama masculina, el ovario y, posiblemente, la próstata, el páncreas y la laringe<sup>34</sup>. Alrededor del 5 al 10 % de los cánceres de mama son familiares, y de éstos, el 80 % se asocian a mutaciones de BRCA-1 o BRCA-2. Por el contrario, en los cánceres de mama espontáneos, las mutaciones de estos dos genes son raras. Por tanto, parece que, al contrario que otros muchos genes supresores del cáncer (*Rb*, *p53*, NF-1) asociados a síndromes de cánceres hereditarios, ninguno de los dos genes BRCA guarda relación con el desarrollo de las formas no familiares (esporádicas) del cáncer de mama.

No se conocen por completo las funciones de BRCA-1 y BRCA-2. Los productos proteicos de ambos genes se encuentran en el núcleo y, aparentemente, participan en la regulación de la transcripción. Ciertos datos indican que ambos genes intervienen en la reparación del DNA, suposición basada en la observación de que las proteínas BRCA-1 y BRCA-2 establecen interacciones con Rad 51, una proteína implicada en la regulación de la recombinación y de la reparación del DNA bicatenario<sup>35</sup>. Según esta hipótesis, las mutaciones de los genes BRCA, al igual que las de otros genes reparadores del DNA (véase más adelante), no intervienen directamente en la regulación del crecimiento celular, sino que más bien predisponen a la aparición de errores en la replicación del DNA, lo que da-

ría lugar a mutaciones en otros genes que sí afectan de manera directa al ciclo y al crecimiento celular. Esta hipótesis no es totalmente compatible con la observación de que, al igual que *p53*, *BRCA-1* puede establecer una regulación negativa del ciclo celular a través de la activación transcripcional del inhibidor *CDK p21*<sup>36</sup>. En la actualidad, estos aspectos problemáticos están siendo objeto de una meticolosa investigación.

**Moléculas que regulan la transducción de señales.** La regulación a la baja de las señales promotoras del crecimiento es también un área potencial en la que podrían intervenir los productos de los genes supresores del cáncer, como es el caso de los productos de los genes *NF-1* y *APC*. Las mutaciones de la línea germinal que afectan a los *loci* *NF-1* (17q11.2) y *APC* (5q21) se asocian a tumores benignos precursores de carcinomas que se desarrollan más tarde.

En el caso del gen *APC* (*adenomatous polyposis coli*, poliposis adenomatosa cólica), las personas que nacen con un alelo mutante desarrollan invariablemente cientos o incluso miles de pólipos adenomatosos en el colon durante el segundo o tercer decenio de sus vidas (poliposis adenomatosa familiar [PAF]; Capítulo 18). Uno o varios de estos pólipos terminan por sufrir una transformación maligna, dando lugar a un cáncer de colon. Como sucede con otros genes supresores del cáncer, para que el tumor aparezca han de perderse las dos copias del gen y, cuando ello ocurre, se forman los adenomas. El desarrollo de adenomas de colon en ratones en los que se provoca una disrupción dirigida de los genes *APC* en la mucosa del colon respalda esta conclusión<sup>37</sup>. Como se verá más adelante, para que el adenoma se transforme en cáncer, han de producirse varias mutaciones adicionales (véase pág. 315). Además de los cánceres que aparecen en el contexto de la PAF, la mayoría (70 a 80 %) de los carcinomas colorrectales no familiares y de los adenomas esporádicos muestran también una pérdida homocigótica del gen *APC*, lo que confirma la gran implicación de su pérdida en la patogenia de los tumores del colon.

Las bases moleculares de la acción de la *APC* y de su actividad de supresión tumoral proceden de los estudios hechos sobre los genes homólogos de la mosca de la fruta *Drosophila* y del anfibio *Xenopus*<sup>38</sup>. La proteína *APC* se encuentra en el citoplasma, donde establece interacciones con otras proteínas intracelulares, entre ellas la  $\beta$ -catenina, proteína que puede penetrar en el núcleo y activar la transcripción de los genes promotores del crecimiento. Una función importante de la proteína *APC* consiste en la degradación de la  $\beta$ -catenina, contribuyendo así a que sus niveles citoplasmáticos se mantengan bajos. La inactivación del gen *APC* y la pérdida consiguiente de la proteína *APC* producen aumento de las concentraciones intracelulares de  $\beta$ -catenina que, a su vez, pasa al núcleo, donde estimula la proliferación celular. Por tanto, *APC* es un regulador negativo de la señalización llevada a cabo por la  $\beta$ -catenina<sup>39</sup>. En los cánceres de colon con genes *APC* normales, los niveles de  $\beta$ -catenina aumentan por mutaciones de ésta que la hacen refractaria a la degradación efectuada por *APC*, hecho que atestigua la importancia de la vía de señalización *APC- $\beta$ -catenina* en la tumorigénesis<sup>40</sup>. La alteración de la regulación de la vía *APC- $\beta$ -catenina* no se limita a los cánceres de colon, pues también se han observado mutaciones de *APC* o de  $\beta$ -catenina en casi un 30 % de los melanomas. Tanto la  $\beta$ -catenina como la *APC* tienen otros compañeros celulares, lo que indica que sus funciones normales

sobrepasan la mera regulación de la señalización de la  $\beta$ -catenina. Es interesante señalar que esta última se une a la región citoplasmática de la cadherina E, una proteína de la superficie celular que mantiene la adherencia intercelular. La adherencia de las células cancerosas es inferior a la normal, fenómeno que podría ser debido a defectos del eje cadherina-catenina.

El comportamiento del gen *NF-1* es similar al del gen *APC*. Las personas que heredan un alelo mutante desarrollan numerosos neurofibromas benignos, probablemente como consecuencia de la inactivación de la segunda copia del gen *NF-1*. Este cuadro recibe el nombre de *neurofibromatosis tipo 1* (Capítulo 6). Algunos de los neurofibromas acaban por convertirse en neurofibrosarcomas. Además, los niños con neurofibromatosis de tipo 1 corren un riesgo mayor de desarrollar leucemia mieloide aguda<sup>41</sup>. La función de la neurofibromina, el producto proteico del gen *NF-1*, consiste en regular la transducción de las señales a través de la proteína *ras* (véase anteriormente). Recuérdese que la proteína *ras*, implicada en la transmisión de señales promotoras del crecimiento, oscila entre un estado inactivo (unida a GDP) y otro activo (unida a GTP). La neurofibromina es una proteína activadora de la *GT-Pasa* que facilita la conversión de la proteína *ras* activa en su estado inactivo. Cuando *NF-1* desaparece, *ras* queda «congelada» en un estado activo emisor de señales.

**Receptores de la superficie celular.** Existen varios tipos de moléculas que se expresan sobre la superficie celular y que pueden regular el crecimiento y el comportamiento de las células. Estas moléculas son los receptores de los factores inhibidores del crecimiento, como *TGF- $\beta$* , y proteínas que regulan las adherencias celulares, como las cadherinas. La unión de *TGF- $\beta$*  a sus receptores estimula la transcripción de los genes inhibidores del crecimiento, efecto mediado, en parte, por la estimulación de la síntesis de inhibidores de la cinasa dependiente de las ciclinas (*CDK*). Éstos bloquean el ciclo celular inhibiendo las acciones de los complejos *ciclina/CDK*. Se han descrito mutaciones del receptor de *TGF- $\beta$*  y de su vía de señalización en muchos cánceres. Por ejemplo, el gen que codifica un receptor de *TGF- $\beta$*  está inactivado en alrededor del 15 % de los cánceres de colon; de igual forma, en algunos cánceres pancreáticos y cólicos existen deleciones o inactivaciones de los genes *SMAD2* y *SMAD4*, que codifican las proteínas de la vía de inhibición del crecimiento del *TGF- $\beta$* <sup>42</sup>.

Las cadherinas son una familia de glucoproteínas que actúan como adhesivos de las células epiteliales. Su pérdida favorecería al fenotipo maligno, permitiendo una separación más fácil de sus células, que de este modo podrían infiltrar los tejidos y metastatizar con más facilidad. En muchos tipos de cáncer, entre ellos los de esófago, colon, mama, ovario y próstata<sup>43</sup>, se ha observado una disminución de la expresión de la cadherina E en la superficie celular. Estudios recientes indican que, al igual que sucede en otros muchos genes supresores del cáncer, las mutaciones del gen de la cadherina E en la línea germinal pueden predisponer al desarrollo de carcinomas gástricos familiares<sup>43b</sup>. La base molecular de la disminución de la expresión de la cadherina E es variada. En una pequeña proporción de los casos existen mutaciones del gen correspondiente (localizado en 19q), mientras que en otros la menor expresión de la cadherina E es secundaria a mutaciones en los genes de las cateninas. Como se señaló anteriormente, las cateninas se unen a las porciones intracelulares de las cadherinas y estabilizan su expresión.



El gen DCC (*deleted in colon carcinoma*, perdido en el carcinoma de colon) se encuentra en el cromosoma 18q21. Dada la gran frecuencia con que esta región cromosómica sufre deleción en los carcinomas de colon y recto, se considera al gen DCC un buen candidato a gen supresor del cáncer. Su estructura es similar a la de otras moléculas de la superficie celular que intervienen en las interacciones intercelulares y entre células y matriz; por tanto, se propuso que el gen DCC puede regular el crecimiento y la diferenciación celular mediante la integración de las señales procedentes del ambiente que rodea a la célula. Sin embargo, el estudio de los ratones desprovistos de DCC plantea serias dudas sobre la posibilidad de que DCC sea un gen supresor del crecimiento tumoral; por el contrario, parece ser un receptor de la superficie celular importante para el crecimiento axonal<sup>44</sup>. Por tanto, parece que el verdadero culpable de la carcinogénesis es algún otro gen estrechamente ligado al DCC en el cromosoma 18q21.

**Otros genes supresores del crecimiento tumoral.** Apenas hay dudas de que aún quedan por descubrir muchos otros genes supresores del crecimiento tumoral. A menudo su localización se sospecha cuando se detectan deleciones cromosómicas de regiones constantes o a través de estudios de pérdidas de heterocigotos. A continuación se describen brevemente algunos de los genes supresores del crecimiento tumoral de función desconocida pero que se asocian a síndromes clínicos bien definidos:

- **Gen NF-2:** las mutaciones del gen NF-2 en la línea germinal predisponen al desarrollo de la neurofibromatosis de tipo 2. Como se explicó en el Capítulo 6, los pacientes con NF-2 desarrollan schwannomas bilaterales del nervio acústico. Además, en algunos meningiomas y ependimomas esporádicos se han encontrado mutaciones somáticas que afectan a los dos alelos. El producto del gen NF-2, llamado *merlina*, tiene grandes homologías con la proteína 4.1 del citoesqueleto de la membrana eritrocitaria (Capítulo 14)<sup>45</sup>. Por un lado, la merlina se une a la actina y, por otro, a CD44, una proteína transmembrana que interviene en las interacciones entre célula y matriz; no se conoce cuál es el mecanismo por el que la pérdida de merlina conduce a la transformación maligna.
- **VHL:** las mutaciones en la línea germinal del gen Von Hippel-Lindau (*VHL*) en el cromosoma 3p se asocian a cánceres renales, feocromocitomas, hemangioblastomas del sistema nervioso central, angiomas retinianos y quistes renales hereditarios. También se han descrito mutaciones del gen VHL en cánceres renales espontáneos (Capítulo 21). La proteína VHL regula la elongación de la transcripción por la RNA polimerasa. Por el momento se desconoce cómo se relaciona esta función con la tumorigénesis.
- **PTEN:** en muchos cánceres humanos, como los glioblastomas, el cáncer prostático, el cáncer endometrial y el cáncer de mama, se encuentran deleciones del gen *PTEN* (*phosphatase and tensin homolog*, homólogo de la fosfatasa y la tensina), localizado en 10q23. La estructura de este gen indica que podría intervenir en la regulación negativa de las interacciones celulares con la matriz extracelular, a través de la desfosforilación de sustratos no definidos<sup>46, 46a</sup>.
- **WT-1:** el gen WT-1, localizado en el cromosoma 11p13, se asocia al desarrollo del tumor de Wilms, tanto hereditario como esporádico, habiéndose encontrado mutaciones inactivadoras del *locus* correspondiente en ambas formas. La proteína WT-1 es un regulador de la transcripción que pro-

bablemente inhibe la de los genes promotores del crecimiento. Además de la WT-1, el tumor de Wilms se asocia a otros dos genes, uno localizado en 11p15 y el otro en algún lugar no relacionado con el cromosoma 11 (Capítulo 11).

## Genes que regulan la apoptosis

Durante muchos años, los oncogenes y los genes supresores del cáncer ocuparon el centro del escenario de la base molecular de la tumorigénesis. Aunque sus acciones son muy distintas, finalmente estas dos clases de genes regulan la proliferación celular. Sin embargo, en la actualidad se sabe que en la ecuación del cáncer existen otras variables también importantes, asociadas a los genes que evitan o inducen la muerte celular programada<sup>47</sup>. Se ha identificado una gran familia de genes reguladores de la apoptosis<sup>48</sup>. Afortunadamente para los no expertos, estos genes son fáciles de recordar, ya que se denominan por una serie de palabras de tres letras que comienzan por *b*. El primer gen antiapoptótico identificado, *bcl-2*, forma parte de una gran familia de proteínas que producen homo o heterodimerización, algunas de las cuales inhiben la apoptosis (p. ej., la propia *bcl-2* y *bcl-xL*), mientras que otras, como *bax*, *bad* y *bcl-xS*, favorecen la muerte celular programada.

El descubrimiento de *bcl-2*, el gen prototípico de esta categoría, comenzó con la observación de que alrededor del 85 % de los linfomas de células B de tipo folicular (Capítulo 15) poseen una translocación característica, t(14;18)(q32;q21). Recuérdese que 14q32, la localización de los genes de la cadena pesada de la inmunoglobulina, interviene también en el linfoma de Burkitt. La yuxtaposición de este *locus* transcripcionalmente activo con *bcl-2* (localizado normalmente en 18q21) hace que la expresión de la proteína *bcl-2* sea excesiva. *A través de mecanismos aún no totalmente aclarados, la expresión excesiva de bcl-2 protege a los linfocitos de la apoptosis y les permite sobrevivir durante largos períodos; de esta forma, se produce una acumulación constante de linfocitos B, con desarrollo de adenopatías e infiltración de la médula ósea.* Como los linfomas asociados a sobreexpresión de *bcl-2* se deben más a la reducción de la muerte celular que a una proliferación explosiva de sus células, tienden a ser más indolentes (crecimiento lento) que la mayoría de los demás linfomas. La observación de que los ratones transgénicos para *bcl-2* desarrollan linfomas de células B apoya la implicación del gen en la linfogénesis. No sólo es anormal la función de *bcl-2*, sino que también su localización es distinta a la de la mayoría de los genes asociados al cáncer. Se encuentra sobre la capa externa de la membrana mitocondrial, el retículo endoplásmico y la membrana nuclear. La localización de *bcl-2* y de otros miembros de la familia *bcl-2* podría influir en la función de dichos genes.

Las bases bioquímicas de la acción de *bcl-2*, también comentadas en el Capítulo 1, no han sido aclaradas por completo. La apoptosis es el punto final de una cascada de acontecimientos moleculares puestos en marcha por distintos estímulos que, en último término, conducen a la activación de las enzimas proteolíticas responsables de la muerte celular. La familia de proteínas *bcl-2* regula la activación de estas enzimas proteolíticas (caspasas). La forma precisa en que los miembros de la familia *bcl-2* influyen en la activación de las caspasas está siendo objeto de una intensa investigación. A continuación, se expone un resumen de la idea actual sobre la acción de *bcl-2*<sup>49, 51</sup>. (Sin embar-

go, en este campo en constante y rápido movimiento, las hipótesis se proponen y se rechazan a velocidad superior a la del crecimiento del tumor más maligno!)

- En muchos modelos de apoptosis, parece que un paso esencial en la cadena de acontecimientos es la liberación de citocromo C de las mitocondrias. Se cree que una de las funciones del citocromo C liberado consiste en ayudar a la activación de la enzima proteolítica caspasa 9<sup>52</sup>.
- Localizado estratégicamente en la membrana externa de las mitocondrias, *bcl-2* y sus compañeros parecen regular la salida de citocromo C desde el interior de las mitocondrias hacia el citoplasma. No se sabe con exactitud cómo se regula este tránsito del citocromo C, pero hay ciertos datos que indican que *bax*, un miembro proapoptótico de la familia *bcl-2*, forma un canal en la membrana mitocondrial para permitir la salida del citocromo (y, por tanto, la apoptosis), mientras que *bcl-2* bloquea la actividad formadora de canales de *bax*.
- Los miembros proapoptóticos y antiapoptóticos de la familia *bcl-2* actúan como un resístateo, regulando la muerte celular programada. El cociente entre los antagonistas de la muerte (*bcl-2*, *bcl-Xl*) y sus promotores (*bax*, *bcl-Xs*, *bad*, *bid*) determina la forma en que la célula responde a un estímulo apoptótico (Fig. 8-33). El control de este resístateo radica, al menos en parte, en la dimerización competitiva entre diversos miembros de la familia. Así, mientras los homodímeros *bcl-2* favorecen la supervivencia celular (posiblemente separando a la proteína formadora de canales *bax* de la membrana de las mitocondrias), los homodímeros *bax* favorecen la apoptosis. La consecuencia es que los factores que regulan la transcripción de los miembros de la familia *bcl-2* pueden influir en la apoptosis. Como se indicó ya, la acción proapoptótica del gen supresor del cáncer *p53* parece depender de la regulación al alza del gen *bax*. En consonancia con este concepto, el aumento de *bax* en los ratones transgénicos para dicho gen inhibe el crecimiento de los tumores favoreciendo la apoptosis<sup>53</sup>.

Por último, aunque la familia de los genes *bcl-2* desempeña un papel importante en la regulación de la apoptosis, existen al menos otros dos genes asociados al cáncer íntimamente relacionados con dicho fenómeno: el gen *p53* y el protooncogén *c-myc*. El mecanismo molecular de la muerte celular inducida por estos dos genes establece intersecciones con las vías de acción de *bcl-2*. Como ya se ha comentado, la activación de *p53* provoca un aumento de la síntesis de *bax*, contrarrestando así la acción antiapoptótica de *bcl-2*. Por su parte, *c-myc* induce la apoptosis cuando las células se encuentran bajo el control de la activación de *c-myc*, pero en una situación en la que la disponibilidad de factores de crecimiento existentes en el medio es limitada. Al enfrentarse a estas señales contradictorias, *p53* y otras señales aún no definidas programan a las células para que mueran. La sobreexpresión de *bcl-2* puede rescatar a las células de la apoptosis iniciada por *c-myc*. Por tanto, parece que *myc* y *bcl-2* colaboran en la tumorigénesis: *c-myc* desencadena la proliferación, mientras que *bcl-2* evita la muerte celular, incluso en situaciones de limitación de factores de crecimiento. Éste es uno de los muchos ejemplos en los que dos o más genes colaboran para facilitar el desarrollo del cáncer.

### Genes que regulan la reparación del DNA

Literalmente, el hombre nada en un mar de carcinógenos ambientales. Aunque la exposición a los agentes naturales que dañan el DNA, como las radiaciones ionizantes, la luz solar o los carcinógenos de la dieta, es habitual, es relativamente raro que el resultado final de esta relación sea el desarrollo de un cáncer. Este feliz estado de cosas se debe a la capacidad de las células normales para reparar las alteraciones del DNA y prevenir así las mutaciones de los genes que regulan el crecimiento celular y la apoptosis. Además de la posible lesión del DNA producida por los agentes ambientales, el DNA de las células que se dividen normalmente está sujeto a alteraciones debidas a errores que ocurren espontáneamente durante su re-

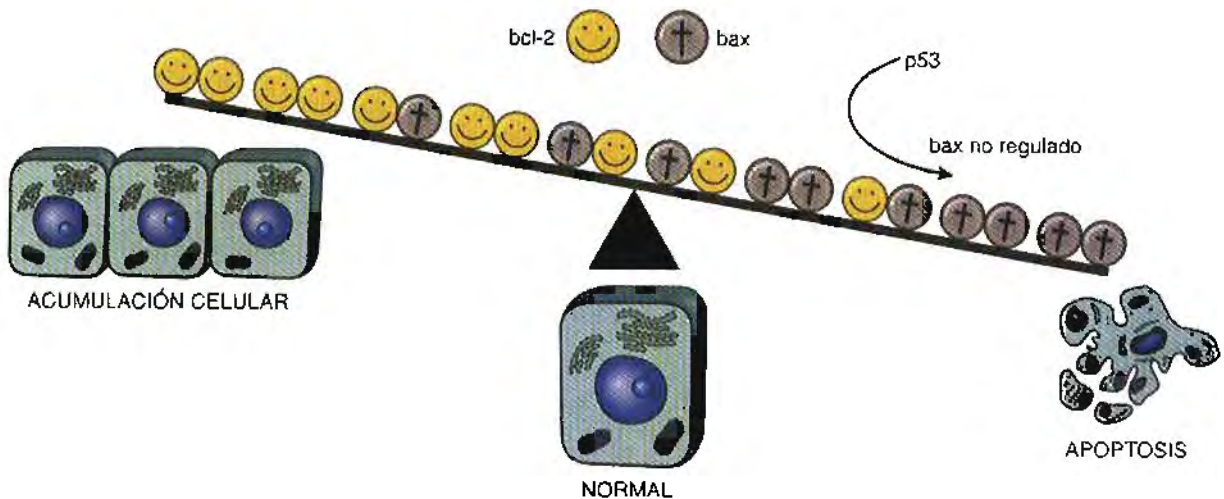


Figura 8-33

Regulación de la muerte celular por *bcl-2*, *bax* y *p53*. Los dímeros *bcl-2* favorecen la acumulación celular, inhibiendo la apoptosis; los dímeros *bax* favorecen la apoptosis. El efecto inductor de la apoptosis de los genes *p53* normales se debe, en parte, al aumento de la síntesis de la proteína *bax*.

plicación. Cuando estos errores no son reparados rápidamente, pueden empujar a las células hacia la deslizante pendiente de la transformación neoplásica. Varias enfermedades hereditarias asociadas a defectos de los genes codificadores de las proteínas que intervienen en la reparación del DNA subrayan la importancia de esta reparación en el mantenimiento de la integridad del genoma. *Las personas que nacen con mutaciones hereditarias que afectan a las proteínas reparadoras del DNA sufren un aumento muy importante del riesgo de desarrollar cáncer.* A continuación, se exponen varios ejemplos.

El síndrome de cáncer hereditario de colon sin poliposis (CHCSP) constituye un ejemplo espectacular de la función de los genes implicados en la reparación del DNA. Esta enfermedad se caracteriza por la aparición de carcinomas familiares del colon que surgen predominantemente en el ciego y el colon proximal (Capítulo 18). Al contrario que los carcinomas de los pacientes con mutaciones de APC en la línea germinal, los cánceres del CHCSP no se originan en pólipos adenomatosos. Existen distintos tipos de daños del DNA y, por tanto, también hay muchas formas de reparación del mismo. El CHCSP se debe a defectos de los genes implicados en la reparación de la pérdida de concordancia del DNA. Cuando una cadena de DNA se está replicando, los genes de reparación de la falta de concordancia actúan como «comprobadores del delecteo», de forma que, por ejemplo, si se produce un error de emparejamiento de G con T, en lugar del emparejamiento normal de A con T, los genes de reparación de la falta de concordancia corregirán el defecto<sup>54</sup>. Sin estos correctores de pruebas, los errores se irían acumulando lentamente en varios genes, entre ellos los protooncogenes y los genes supresores del cáncer. *Los genes implicados en la reparación del DNA no son oncogénicos por sí mismos, pero permiten la aparición de mutaciones en otros genes durante el proceso de la división celular normal.*

Se dice que las células que tienen estos defectos de la reparación del DNA poseen un fenotipo de *error de replicación* (RER), fácil de documentar examinando las secuencias de los microsatélites del DNA de las células tumorales. Los microsatélites son repeticiones en tándem de uno a seis nucleótidos diseminados por todo el genoma (Capítulo 6). Las secuencias de los microsatélites de una persona permanecen fijas durante toda la vida y son las mismas en todos los tejidos. Cuando existe un error en la reparación de la falta de concordancia, las células tumorales muestran contracciones o expansiones de estas repeticiones, que dan lugar a alelos dispares en las células normales del mismo paciente. Esta *inestabilidad de los microsatélites* es un aspecto fundamental de los defectos de la reparación de la falta de concordancia. De los distintos genes implicados en la reparación de la falta de concordancia del DNA, al menos cuatro intervienen en la patogenia del CHCSP. Las mutaciones de la línea germinal en hMSH2 (2p16) justifican el desarrollo de tumores en el 50 % de las familias con el síndrome. En aproximadamente el 30 % de los casos de CHCSP, la mutación afecta al gen hMLH1, situado en el cromosoma 3p21. El 20 % restante de los casos muestran mutaciones de hPMS1 y hPMS2 y de otros genes de la reparación de la falta de concordancia<sup>55</sup>. Las personas afectadas heredan una copia defectuosa de uno de los diversos genes de la reparación de la falta de concordancia del DNA y son las células epiteliales del colon las que reciben el «segundo golpe». Por tanto, los genes de la reparación del DNA se comportan de manera parecida a los genes supresores del cáncer en cuanto a

su modo de herencia, pero, al contrario que estos últimos, no influyen directamente en el crecimiento celular. Como las mutaciones son más fáciles y más rápidas en los pacientes con CHCSP, la evolución de los tumores es más rápida y, por tanto, los pacientes desarrollan cánceres de colon a edades mucho más tempranas (< 50 años) que los que no tienen defecto alguno de la reparación del DNA. Aunque el CHCSP sólo representa el 2 a 4 % de todos los cánceres de colon, en alrededor del 15 % de los cánceres esporádicos del colon puede encontrarse también inestabilidad de los microsatélites. Es probable que estos casos esporádicos tengan mutaciones somáticas en otros genes que afectan a la reparación de la falta de concordancia. Aún no se han caracterizado por completo los genes reguladores del crecimiento afectados por mutaciones en los pacientes con CHCSP, pero entre ellos se encuentran los que codifican a los receptores del TGF- $\beta$  y a la proteína *bax* inductora de la apoptosis. Es probable que la inestabilidad genómica secundaria a la pérdida de los genes de reparación de la falta de concordancia influya asimismo en otros muchos genes asociados al cáncer. Aunque toda célula en división puede sufrir errores de concordancia durante la replicación del DNA, en los pacientes con CHCSP los carcinomas se originan fundamentalmente en el colon proximal. En algunas familias se observa también una frecuencia mayor de cánceres endometriales y ováricos, pero misteriosamente la mayoría de los demás tejidos se hallan respetados.

Los pacientes con otro trastorno hereditario, *xeroderma pigmentosum* tienen un mayor riesgo de desarrollar cánceres en la piel expuesta a la luz UV contenida en los rayos del sol. La base de este trastorno se encuentra también en una reparación defectuosa del DNA. La luz UV causa entrecruzamientos de residuos de pirimidina, impidiendo así la replicación normal del DNA. Esta alteración del DNA es reparada por el sistema de reparación por escisión de nucleótidos (que se expondrá más adelante). En la reparación por escisión de nucleótidos participan varias proteínas y genes, y la pérdida heredada de cualquiera de ellos, puede dar lugar a la aparición del *xeroderma pigmentosum*.

Junto a los ejemplos antes mencionados, existe un grupo de enfermedades autosómicas recesivas, como el síndrome de Bloom, la ataxia telangiectasia y la anemia de Fanconi, que se caracterizan por hipersensibilidad a otros agentes que alteran el DNA, como son la radiación ionizante (síndrome de Bloom y ataxia telangiectasia), o sustancias que establecen enlaces cruzados con el DNA como las mostazas nitrogenadas (anemia de Fanconi). Su fenotipo es complejo y estos pacientes muestran, junto a la predisposición al cáncer, otras características, como síntomas del sistema nervioso (ataxia telangiectasia), anemia (anemia de Fanconi) y alteraciones del desarrollo (síndrome de Bloom)<sup>56</sup>.

Los pacientes con *ataxia telangiectasia* (AT) tienen un fenotipo complejo que se caracteriza por una pérdida gradual de células de Purkinje del cerebelo, inmunodeficiencia, sensibilidad aguda a la radiación ionizante y una intensa susceptibilidad al desarrollo de neoplasias linfoides malignas. Durante un tiempo se pensó que la ataxia telangiectasia era genéticamente heterogénea, pero se ha logrado clonar el gen AT, comprobándose que la enfermedad se debe a la mutación de un solo gen. No se conocen aún todas las funciones del gen AT, pero parece muy probable que la proteína AT actúe como un sensor de la lesión del DNA causada por la radiación ionizante. Una vez producido el daño, se activa el gen *p53*, causando la detención del ciclo celu-

lar en G<sub>1</sub>. Se cree que la proteína AT reconoce la lesión del DNA y envía una señal que activa a la proteína p53<sup>57</sup>. En las células que no disponen de genes AT normales, no tiene lugar el retraso del ciclo celular inducido por p53, por lo que las células con DNA dañado continúan proliferando. En la actualidad existe un gran interés por este gen, ya que se calcula que alrededor del 1 % de la población es heterocigota y, por tanto, portadora del mismo. Aunque los heterocigotos no desarrollan cánceres, se cree que corren mayores riesgos de sufrir lesiones del DNA provocadas por la radiación. Por tanto, podrían correr un riesgo mayor de desarrollar cánceres si recibieran las dosis de radiación habitualmente utilizadas en los estudios radiológicos frecuentes, por ejemplo, en la mamografía.

## Telómeros y cáncer

Al estudiar el envejecimiento celular (Capítulo 2), se indicó que, tras un número determinado de divisiones, las células normales se detienen en un estado terminal, en el que ya no pueden volver a dividirse y que se conoce como senectud celular. No se sabe cómo las células normales pueden «contar» el número de mitosis que han sufrido, pero se ha observado que en cada una de las divisiones se produce una cierta disminución de estructuras especializadas denominadas *telómeros*, situados al final de los cromosomas. Cuando el acortamiento de estos telómeros supera un determinado nivel, la pérdida de su función causa la fusión término-terminal del cromosoma y la muerte celular. Así pues, parece que el acortamiento de los telómeros es una especie de reloj que cuenta las divisiones celulares. En las células germinales, el acortamiento de los telómeros se evita gracias a la función continua de la enzima telomerasa, lo que explica la capacidad de estas células para autorreplicarse ampliamente. La mayor parte de las células somáticas carecen de esta enzima, por lo que sufren una pérdida progresiva de sus telómeros. En un estudio reciente, se demostró que la introducción de la telomerasa en células humanas normales produce una considerable ampliación de su esperanza de vida<sup>58</sup>, lo que apoya la hipótesis de que existe una relación causal entre la pérdida de la enzima y la de la capacidad de replicación. ¿Por qué, si la base de la esperanza de vida finita de la célula radica en la pérdida de la telomerasa, las células cancerosas continúan dividiéndose de manera indefinida? La hipótesis de la telomerasa del envejecimiento celular predice que, además de la pérdida de las influencias reguladoras normales, las células cancerosas deben encontrar la forma de evitar el acortamiento de los telómeros. Un mecanismo evidente para lograrlo sería la reactivación de la telomerasa. De hecho, en la inmensa mayoría de los tumores humanos<sup>59</sup> se ha detectado actividad de telomerasa, y en los que carecen de esta actividad se han encontrado otros mecanismos de alargamiento de los telómeros<sup>60</sup>. Por tanto, podría decirse que el acortamiento de los telómeros es un mecanismo supresor del cáncer. Esta interesante cuestión está siendo objeto de activas investigaciones.

## Bases moleculares de la carcinogénesis de múltiples pasos

La noción de los que tumores malignos se deben a una concatenación prolongada de acontecimientos se apoya en estu-

dios epidemiológicos, experimentales y moleculares. Hace muchos años, antes de que oncogenes y antioncogenes hubieran invadido la literatura científica, los epidemiólogos del cáncer sugirieron que la mejor explicación de que su incidencia aumentara con la edad sería que la tumorigénesis necesita la sucesión de cinco o seis pasos independientes. Esta idea inicial recibió apoyo de modelos experimentales de carcinogénesis química, en los que el proceso de formación de los tumores podían dividirse en distintos pasos, como la iniciación y la promoción. El estudio de los oncogenes y de los genes supresores del cáncer proporcionó una base molecular firme para sustentar el concepto de la carcinogénesis de múltiples pasos<sup>61</sup>.

- Los experimentos de transferencia de DNA revelan que ningún oncogén (p. ej., *myc*, *ras*) puede transformar por sí solo a las células *in vitro*, aunque la unión de *ras* y *myc* sí logra transformar a los fibroblastos. Esta cooperación es necesaria porque cada oncogén se especializa en inducir una parte del fenotipo necesario para que la transformación sea completa. En este ejemplo, el oncogén *ras* induce a las células a secretar factores de crecimiento y les permite crecer sin fijarse a un sustrato normal (independencia de anclaje); mientras tanto, el oncogén *myc* las hace más sensibles a los factores de crecimiento y las inmortaliza. Como ya se ha mencionado, también *myc* y *bcl-2* cooperan en la transformación neoplásica.
- *Todos los cánceres humanos investigados presentan múltiples alteraciones genéticas implicadas en la activación de varios oncogenes y la pérdida de dos o más genes supresores del cáncer.* Cada una de estas alteraciones representa un paso esencial en la progresión desde la célula normal a la maligna. Un ejemplo espectacular de la adquisición progresiva del fenotipo maligno es el del carcinoma de colon<sup>61,62</sup>. Las lesiones evolucionan a través de una serie de estadios morfológicamente identificables: hiperplasia epitelial colónica seguida de formación de adenomas, que progresivamente aumentan de tamaño y que acaban por sufrir la transformación maligna (Capítulo 18). La secuencia molecular correlativa propuesta de esta secuencia adenoma-carcinoma se ilustra en la Figura 8-34. Según este esquema, lo primero que ocurre es la inactivación del gen supresor del cáncer APC, a la que sigue la activación de *ras* y, por último, la pérdida en 18q de algún gen supresor del cáncer no identificado y de los genes *p53*.

Dado que para el desarrollo del cáncer son necesarias varias mutaciones, podría plantearse si también es importante el orden concreto en que éstas se producen. Al contrario de lo que antes se creía, hoy parece que la secuencia temporal de las mutaciones es la que determina la tendencia al desarrollo del tumor. Así, en el cáncer de colon, se considera que la inactivación de APC es un primer paso importante para la carcinogénesis, y que esta mutación existe en las lesiones neoplásicas más precoces (adenomas). Además, aunque los ratones con una disrupción dirigida del gen APC desarrollan múltiples adenomas cólicos, los que tienen delecciones homocigóticas del gen *p53* desarrollan muchos tumores, pero no carcinomas de colon. Esto indica que las mutaciones de *p53* desempeñan un papel importante en la progresión (pero no en la iniciación) del cáncer de colon.



Figura 8-34

Modelo molecular de la evolución de los cánceres colorectales a través de la secuencia adenoma-carcinoma. (Basado en los estudios de Fearon ER, Vogelstein B: A genetic model of colorectal carcinogenesis. Cell 61:759, 1990. Copyright 1990, Cell Press.)

Los genes como APC parecen regular la entrada en la vía de la carcinogénesis de múltiples pasos, por lo que se les ha llamado genes «porteros» (*gatekeeper*)<sup>63</sup> que regulan directamente el crecimiento de los tumores. Según esta hipótesis, cada tipo celular sólo tiene uno (o unos pocos) genes porteros, por lo que, incluso aunque un gen dado se halle inactivado en cada célula somática, los cánceres muestran distribución específica de tejido (Fig. 8-35). El hecho de que las mutaciones de la línea germinal de los genes *Rb*, *NF-1*, *VHL* o *APC* originen concretamente retinoblastomas, schwannomas, cáncer renal o cáncer de colon respalda esta hipótesis. A diferencia de los genes porteros, los que afectan a la estabilidad genómica son denominados genes «conserjes» (*caretaker*). En este grupo se encuentran los genes reparadores de la falta de concordancia y otros posibles genes que intervienen en la reparación del DNA, como *BRCA-1* y *BRCA-2*. La inactivación de estos genes no favorece directamente la iniciación tumoral, pero su pérdida conlleva un aumento de las mutaciones en todos los genes, incluidos los porteros. Por tanto, en los pacientes con mutaciones de los genes conserje en la línea germinal (p. ej., de los genes reparadores de la falta de concordancia del DNA) se necesitan tres pasos sucesivos para que se produzca la iniciación del cáncer: inactivación del otro alelo (normal) conserje, seguida de la inactivación por mutación de las dos copias del gen portero. En las personas que heredan una copia defectuosa del gen portero, la iniciación del cáncer sólo requiere un acontecimiento somático adicional (Fig. 8-35). Por tanto, aunque los pacientes con mutaciones de genes portero o conserje en la línea germinal corren un riesgo de desarrollo de cáncer superior al normal, el riesgo relativo es muy superior en los que nacen con una copia defectuosa de un gen portero.

Esta distinción entre porteros y conserjes tiene cierta importancia práctica. Si la hipótesis fuera acertada, los tumores asociados a genes conserje defectuosos podrían responder a los tratamientos causantes de los tipos de lesión del DNA que

normalmente repararían los genes conserje. Por ejemplo, las células del cáncer de mama que aparece como consecuencia de una mutación hereditaria de *BRCA-2* podrían ser eliminadas mediante la radiación, ya que el gen *BRCA-2* normal y su compañero, *Rad 51*, intervienen en la reparación del daño provocado por las radiaciones. Por el contrario, las células del cáncer de mama esporádico sin inactivación de *BRCA-2* serían menos sensibles a la radiación, ya que conservarían la capacidad, mediada por *BRCA-2*, de reparar el daño del DNA provocado por ella. Queda por demostrar que esto sea así, pero sí está claro que estos conocimientos moleculares sobre la causa del cáncer son de gran importancia para su tratamiento futuro. En la Figura 8-36 se resumen las posibles funciones y localizaciones subcelulares de los genes alterados en los tumores malignos.

## Alteraciones del cariotipo en los tumores

La lesión genética que activa los oncogenes o que inactiva a los genes supresores del cáncer puede ser sutil (p. ej., una mutación puntual) o lo bastante grande como para ser detectada en el cariotipo. En algunas neoplasias, las alteraciones del cariotipo son aleatorias y frecuentes. No obstante, en algunas leucemias y linfomas se han detectado anomalías específicas, y lo mismo sucede en un número creciente de tumores no hematopoyéticos. Los tipos frecuentes de anomalías estructurales no aleatorias de las células tumorales son: 1) translocaciones equilibradas, 2) deleciones y 3) manifestaciones citogenéticas de amplificación de genes. Además, pueden encontrarse pérdidas o adquisiciones de cromosomas completos.

El estudio de las alteraciones cromosómicas de las células tumorales es importante en dos aspectos. En primer lugar, la clonación molecular de genes en la vecindad de los puntos de rotura o de las deleciones cromosómicas resulta extraordinariamente útil para la identificación de los oncogenes (p. ej., *bcl-2*, *c-abl*) y de los genes supresores del cáncer (p. ej., *APC*, *Rb*). En segundo lugar, algunas alteraciones del cariotipo son lo bastante específicas como para tener valor diagnóstico y, en algunos casos, permiten incluso predecir la evolución clínica. En la exposición sobre la carcinogénesis se dieron varios ejemplos de alteraciones del cariotipo. En la consideraciones posteriores sobre las distintas formas específicas de neoplasia se describen otros muchos.

## BIOLOGÍA DEL CRECIMIENTO TUMORAL

La evolución natural de la mayoría de los tumores malignos puede dividirse en cuatro fases: 1) *transformación*, o cambio maligno de la célula diana, 2) *crecimiento* de las células transformadas, 3) *invasión local* y 4) *metástasis* a distancia. En esta cadena, se han considerado ya las bases moleculares de la transformación, por lo que a continuación se comentarán los factores que influyen en el crecimiento de las células transformadas y, por último, se abordarán las bases químicas y moleculares de la invasión y las metástasis.

La formación de una masa tumoral por los descendientes clonales de una célula transformada es un proceso complejo en el que intervienen muchos factores. Algunos, como el tiem-

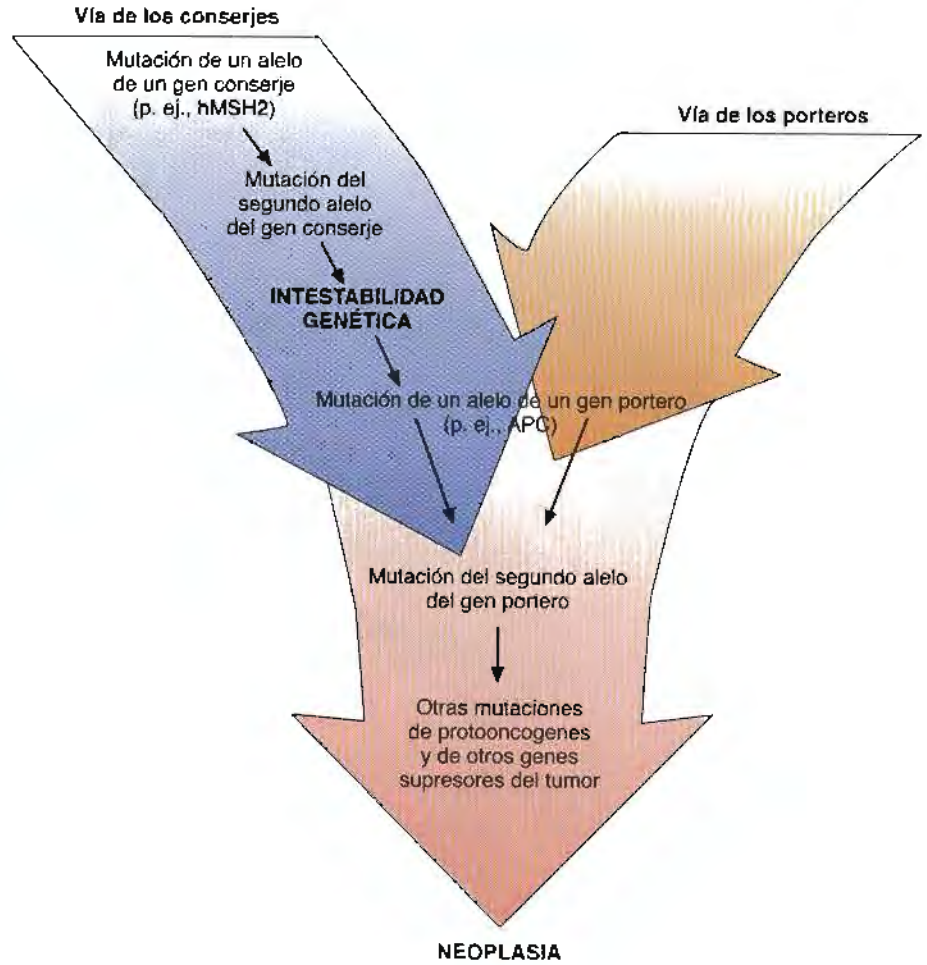


Figura 8-35

Ilustración esquemática de las vías de malignización iniciadas por la mutación de los genes porteros (p. ej., APC, NF-1, Rb) o de los genes conserjes (p. ej., hMSH2, BRCA-1, BRCA-1).

po de duplicación de las células tumorales, son intrínsecos a las propias células, mientras que otros, como la angiogénesis, representan las respuestas que las células tumorales o sus productos despiertan en el huésped. Los múltiples factores que intervienen en el crecimiento tumoral se tratarán en tres secciones distintas: 1) cinética del crecimiento de las células tumorales, 2) angiogénesis, y 3) progresión y heterogeneidad de los tumores.

### Cinética del crecimiento de las células tumorales

Se puede empezar a considerar la cinética de las células tumorales planteando la siguiente pregunta: ¿Cuánto tiempo tarda en producirse una masa tumoral clínicamente evidente? Es fácil calcular que la célula originalmente transformada (con alrededor de 10  $\mu\text{m}$  de diámetro) debe sufrir al menos 30 duplicaciones poblacionales para producir  $10^9$  células (con un peso aproximado de 1 g), que es la masa más pequeña clínicamente detectable. Por el contrario, para producir un tumor que contenga  $10^{12}$  células (con un peso de alrededor de 1 kg), que es el tamaño máximo habitualmente compatible con la vida, sólo se necesitarían otros diez ciclos de duplicación (Fig. 8-13). Estos son cálculos mínimos, efectuados suponiendo que todos

los descendientes de la célula transformada conservan su capacidad de división y que la población que se replica no sufre pérdidas celulares. Como se verá posteriormente, este concepto del tumor como una «dinamo patológica» no es totalmente correcto<sup>M</sup>. No obstante, el cálculo aludido subraya un hecho extraordinariamente importante en relación con el crecimiento tumoral: *cuando un tumor sólido se hace clínicamente detectable, ha cumplido ya una parte importante de su ciclo vital*. Esto, como se verá más adelante, es un obstáculo importante para su tratamiento. Sin embargo, primero examinaremos la veracidad de la presunción de que un tumor maligno es una dinamo patológica, es decir, una masa de células en constante y rápida división. Para resolver esta cuestión, es necesario responder a las siguientes preguntas relacionadas con la cinética de las células tumorales:

- ¿Cuál es el tiempo de duplicación de las células tumorales?
- ¿Cuál es la fracción de células tumorales que forman el conjunto de replicación?
- ¿Cuál es la velocidad a la que se desprenden y pierden las células de la lesión en crecimiento?

Dado que en muchos tumores existe una profunda alteración de los controles del ciclo celular ejercidos por Rb, p53 y las ciclinas, las células tumorales pueden entrar en el ciclo con mayor facilidad y sin los obstáculos habituales. Sin embargo, las células en división no completan el ciclo celular a mayor

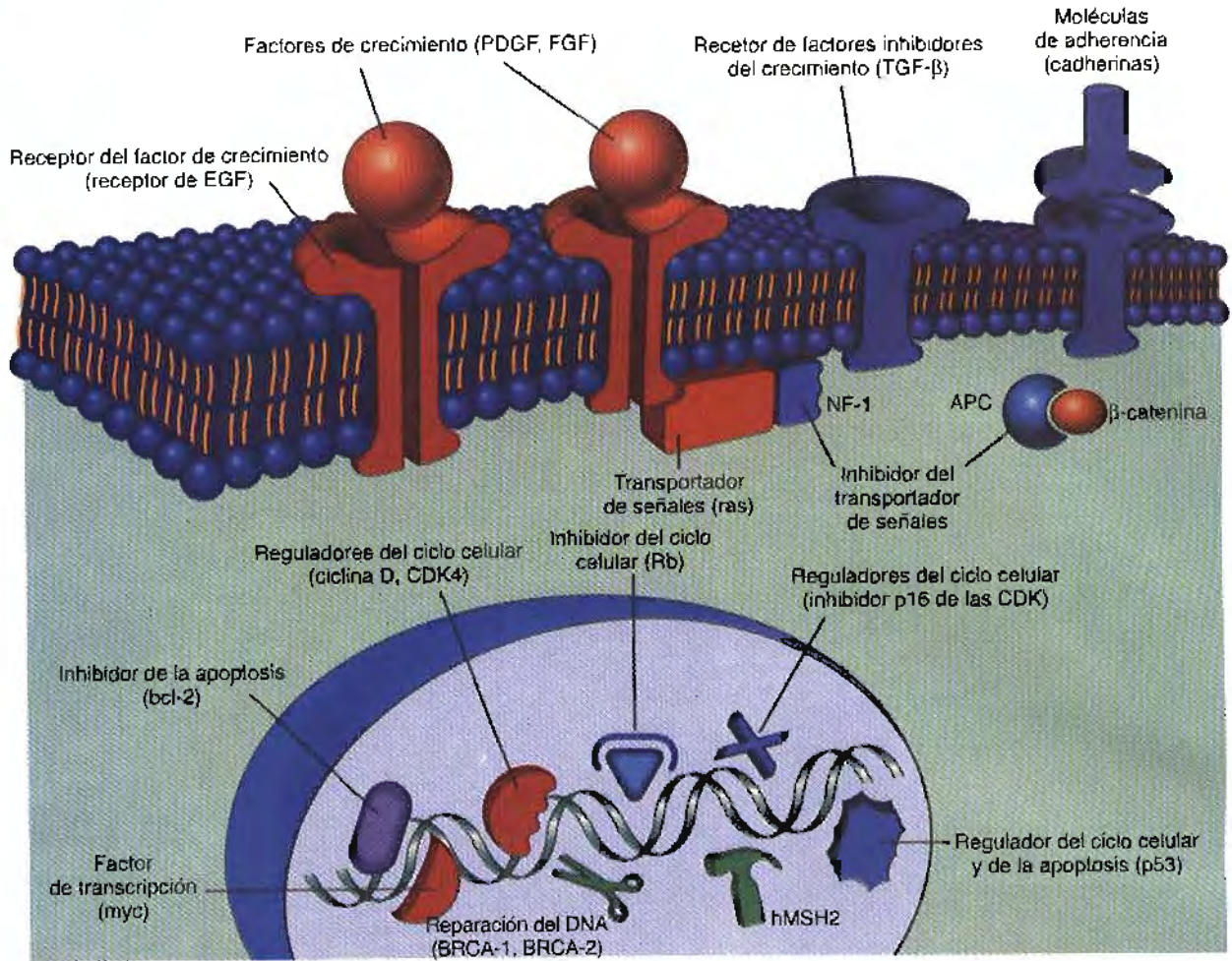


Figura 8-36

Localización subcelular y funciones de las principales clases de genes asociados al cáncer. Los protooncogenes se representan en rojo, los genes supresores del cáncer, en azul, los genes que intervienen en la reparación del DNA, en verde y los que regulan la apoptosis, en morado.

velocidad que las células normales. En realidad, el tiempo total del ciclo celular es, en muchos tumores, igual o incluso más largo que el de las células normales correspondientes. *Por tanto, puede llegarse a la conclusión razonable de que el crecimiento de los tumores no se asocia, en general, a una duración menor del ciclo celular.*

La proporción de células de la población tumoral que se encuentran en el conjunto de proliferación recibe el nombre de *fracción de crecimiento*. Los estudios clínicos y experimentales indican que, durante la fase precoz, submicroscópica, del crecimiento del tumor, la inmensa mayoría de las células transformadas forman parte del conjunto en proliferación (Fig. 8-38). A medida que el tumor continúa creciendo, las células van abandonando el conjunto replicativo en números siempre crecientes, por desprendimiento o por carencia de elementos nutritivos, por diferenciación o por inversión hacia la fase  $G_0$ . La mayor parte de las células de los cánceres permanecen en las fases  $G_0$  o  $G_1$ . Por tanto, en el momento en el que el tumor se hace detectable clínicamente, la mayoría de las células no forman parte del conjunto de replicación. Incluso en algunos tumores de crecimiento rápido, la fracción de crecimiento corresponde a alrededor del 20 %.

En último término, el crecimiento progresivo de los tumores y la velocidad a la que crecen dependen del *exceso de producción en relación con la pérdida de células*. En algunos, especialmente en los que tienen una fracción de crecimiento relativamente alta, el desequilibrio es grande, por lo que su crecimiento es más rápido que el de otros, en los que la producción supera sólo por un estrecho margen a la pérdida celular.

Estos estudios sobre la cinética de las células tumorales nos enseñan varias lecciones conceptuales y prácticas que debemos aprender:

- La velocidad de crecimiento del tumor depende de la fracción de crecimiento y del grado de desequilibrio entre la producción y la pérdida de células. La fracción de crecimiento de algunas leucemias y linfomas, así como de determinados tumores pulmonares (carcinomas de células pequeñas), es relativamente alta. Por el contrario, muchos tumores frecuentes, como los cánceres de colon y mama, tienen una fracción de crecimiento baja, de forma que la producción de células sólo supera a su pérdida en alrededor de un 10 %; por tanto, tienden a crecer a un ritmo mucho más lento.

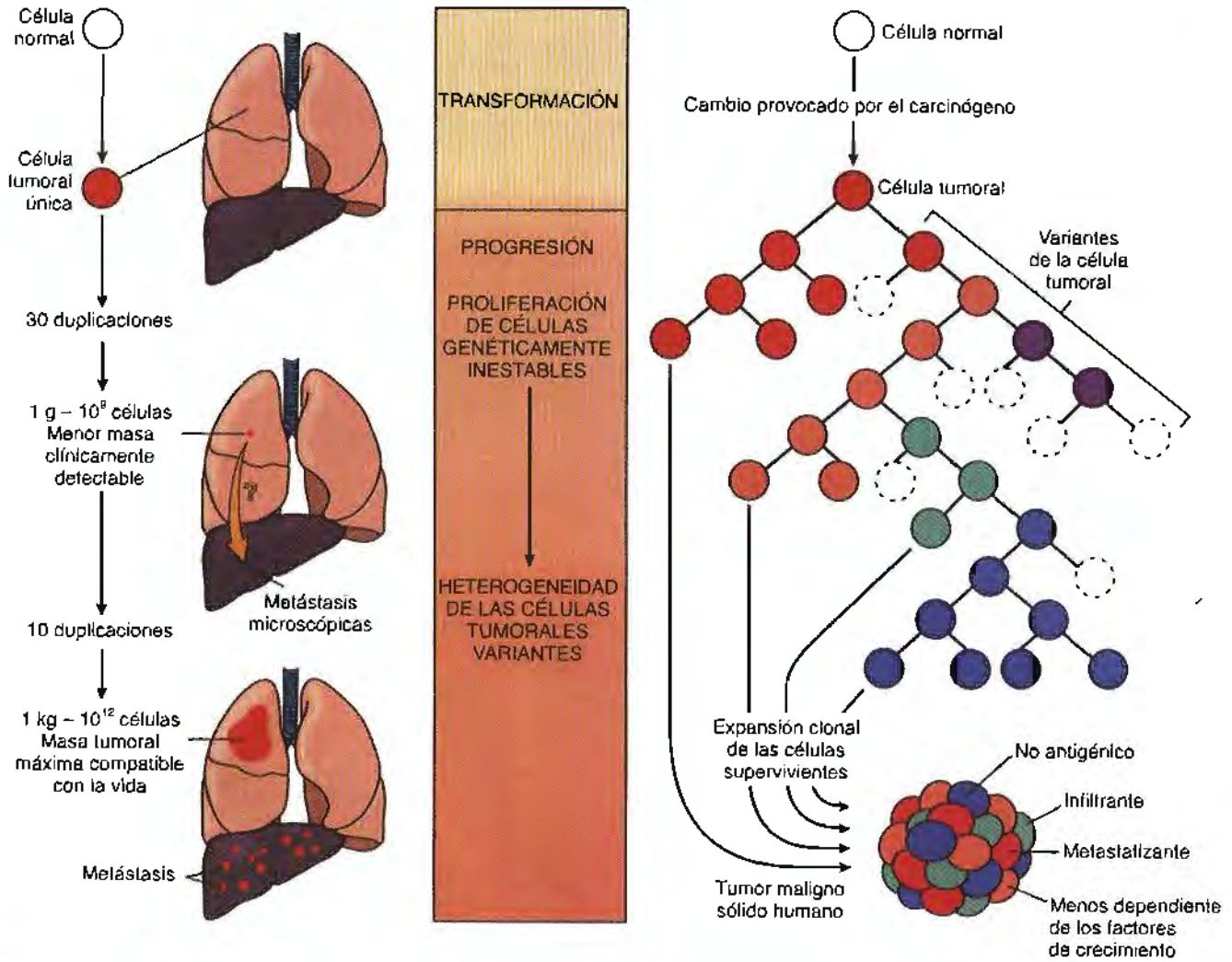


Figura 8-37

Biología del crecimiento tumoral. En la parte izquierda de la figura, aparece el cálculo mínimo de duplicaciones de células tumorales previas a la formación de una masa tumoral clínicamente detectable. Es evidente que, en el momento en que se identifica un tumor sólido, éste ha completado ya que una parte importante de su ciclo vital, según resulta de la medición de las duplicaciones celulares. En la parte derecha, se ilustra la evolución clonal de los tumores y el desarrollo de heterogeneidad por sus células. A partir de los descendientes de la primera célula transformada, surgen nuevos subclones de forma que, con el crecimiento progresivo, el tumor se enriquece con las variantes que mejor evaden las defensas del huésped y que probablemente son más agresivas. (Adaptado de Tannock IF: Biology of tumor growth. Hosp. Pract 18:81, 1983.)

■ La fracción de crecimiento de las células tumorales ejerce un profundo efecto sobre su sensibilidad a la quimioterapia. Como la mayor parte de los agentes anticancerosos actúan sobre las células que se encuentran en el ciclo celular, no resulta difícil imaginar que un tumor en el que sólo el 5 % de las células se encuentran en el conjunto de replicación crecerá de forma más lenta, pero también será relativamente insensible al tratamiento con los fármacos que destruyen a las células en división. Paradójicamente, la quimioterapia funde literalmente a los tumores agresivos (como determinados linfomas) poseedores de un gran conjunto de células en división, e incluso puede lograr su curación. Una estrategia utilizada en el tratamiento de los tumores con fracciones bajas de crecimiento (p. ej., los cánceres de colon o mama) consiste en hacer salir primero a las células de la fase  $G_0$  para que pa-

sen al ciclo celular. Esto puede lograrse eliminando masa tumoral con cirugía o radioterapia. Las células supervivientes tienden a penetrar en el ciclo celular, lo que las hace más sensibles a la quimioterapia. Estas consideraciones constituyen la base de los tratamientos de combinación.

Volvamos ahora a la pregunta antes planteada: ¿Cuánto tiempo tarda una célula transformada en producir un tumor clínicamente detectable que contenga  $10^9$  células? Si todas las células hijas permanecen en el ciclo celular y no se pierde ni se separa ninguna, puede decirse que la respuesta será 90 días (30 duplicaciones de la población, con un tiempo de ciclo celular de 3 días, véase Fig. 8-37). En realidad, el período de latencia, antes de que un tumor se haga clínicamente detectable, es muy largo e impredecible, probablemente de años, y es



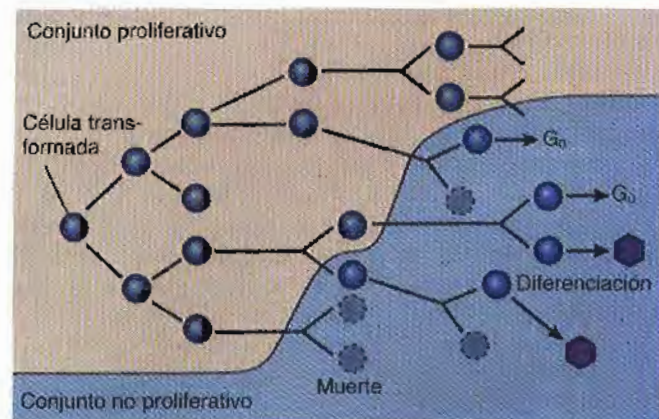


Figura 8-38

Representación esquemática del crecimiento tumoral. A medida que la población celular se expande, crece el porcentaje de células tumorales que abandona el conjunto proliferativo, por regresión a G<sub>0</sub>, por diferenciación o por muerte celular.

necesario insistir de nuevo en que los cánceres humanos sólo se diagnostican cuando se encuentran en una fase bastante avanzada de su ciclo vital. Una vez que se hacen clínicamente detectables, el tiempo medio de duplicación del volumen de tumores tan frecuentes como el cáncer de pulmón o de colon es de unos 2 a 3 meses. Sin embargo, como sería de esperar teniendo en cuenta las variables que influyen sobre la velocidad de crecimiento antes comentadas, el espectro de los valores de los tiempos de duplicación es extremadamente amplio y oscila entre menos de 1 mes, para algunos cánceres infantiles, a más de 1 año, en determinados tumores de las glándulas salivales. En efecto, el cáncer es una enfermedad imprevisible.

## Angiogénesis tumoral

La velocidad del crecimiento tumoral depende también de otros factores además de la cinética celular, de los que el más importante es la irrigación. Los tumores no pueden crecer más de 1 a 2 mm de diámetro o grosor, salvo que estén vascularizados. Es probable que la zona de 1 a 2 mm represente la distancia máxima de difusión del oxígeno y los elementos nutritivos a partir de los vasos sanguíneos. Más allá de este límite, el tumor no puede seguir creciendo sin recibir vascularización, ya que la hipoxia provocaría su apoptosis a través de la activación de *p53* (véase anteriormente). La neovascularización tiene un efecto doble en el crecimiento tumoral. Por una parte, aporta elementos nutritivos y oxígeno, y por otra, las células endoteliales recién formadas estimulan el crecimiento de las células tumorales adyacentes mediante la secreción de ciertos polipéptidos, como los factores de crecimiento de tipo insulínico, PDGF, GM-CSF e IL-1<sup>65</sup>. Además, la angiogénesis es necesaria no sólo para mantener el crecimiento del tumor, sino también para que éste pueda metastatizar. Sin acceso a la vascularización, las células tumorales no pueden viajar a otras localizaciones. Por tanto, *la angiogénesis es un correlato biológico necesario para la malignidad*<sup>66</sup>. De acuerdo con ello, en varios estudios se ha encontrado una correlación entre la mag-

nitud de la angiogénesis (densidad de microvascularización) y la probabilidad de aparición de metástasis en los melanomas y cánceres de mama, pulmón, colon y próstata<sup>67</sup>. Se sabe que, en algunos de estos tumores (mama, próstata), la densidad vascular es un indicador significativo del pronóstico.

¿Cómo desarrollan su irrigación los tumores en crecimiento? Varios estudios indican que los tumores contienen factores capaces de llevar a cabo toda la serie de acontecimientos que intervienen en la formación de capilares nuevos (Capítulo 4). Los factores angiogénicos asociados a los tumores pueden ser producidos por las propias células cancerosas o pueden proceder de las células inflamatorias (p. ej., macrófagos) que infiltran la neoplasia. Existen alrededor de una docena de factores angiogénicos asociados a los tumores, pero los dos más importantes son el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) y el factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF, *basic fibroblast growth factor*). Los mecanismos por los que el bFGF y el VEGF producen angiogénesis se exponen en el Capítulo 4. Los dos aparecen en una amplia serie de células tumorales, y pueden detectarse en el suero y la orina de una proporción significativa de pacientes con cáncer. En la actualidad, se investiga acerca de la posible utilidad clínica de estos marcadores de la angiogénesis en cuanto a la predicción de la evolución clínica y del pronóstico del cáncer.

Ciertos estudios recientes sugieren que las células tumorales no sólo producen factores angiogénicos, sino que también inducen moléculas antiangiogénicas. De esta forma, el crecimiento del tumor estaría controlado por un equilibrio entre los factores estimulantes e inhibidores de la angiogénesis. Las células tumorales pueden producir factores antiangiogénicos, por ejemplo la trombospondina 1, o pueden inducir su producción en otras células. En este último grupo están la angioestatina, la endostatina y la vasculostatina, tres potentes inhibidores de la angiogénesis procedentes, respectivamente, de la degradación proteolítica del plasminógeno, el colágeno y la transtretina.

Los datos experimentales y clínicos indican que, cuando inician su crecimiento, los tumores humanos no inducen angiogénesis. Persisten *in situ* durante meses o años sin desarrollar irrigación y, en un momento determinado, probablemente a causa de la acumulación de mutaciones, algunas células de este pequeño tumor cambian a un fenotipo angiogénico. La base molecular de este cambio angiogénico no se conoce por completo, pero podría implicar un aumento de la producción de factores angiogénicos o una pérdida de los inhibidores de la angiogénesis<sup>68</sup>. Parece que el gen *p53* natural inhibe la angiogénesis estimulando la síntesis de la molécula antiangiogénica trombospondina-1. Cuando las mutaciones inactivan los dos alelos de *p53* (un hecho frecuente en muchos cánceres), los niveles de trombospondina-1 caen con rapidez, lo que inclina la balanza a favor de los factores angiogénicos. Se sospecha que existe otro gen supresor del cáncer, localizado en 16p, que también inhibe la angiogénesis, probablemente a través de la regulación del equilibrio entre factores angiogénicos y antiangiogénicos.

Dado que la angiogénesis es esencial para el crecimiento y la propagación de los tumores, se ha prestado gran atención el uso de inhibidores de la misma como coadyuvantes de otras formas de tratamiento<sup>69</sup>. Se han logrado buenos resultados administrando endostatina a ratones con tumores bastante grandes<sup>70</sup>. Se esperan con ansiedad los resultados de los estudios clínicos que se están llevando a cabo en estos momentos en pacientes humanos.

## Progresión y heterogeneidad de los tumores

Se sabe con certeza que, a lo largo del tiempo, muchos tumores se hacen más agresivos y adquieren un potencial maligno mayor. En algunos casos (p. ej., el cáncer de colon; Capítulo 18), existe una progresión ordenada desde las lesiones preneoplásicas a los tumores benignos y, por último, a los cánceres infiltrantes. Este fenómeno se denomina *progresión tumoral*. En estudios clínicos y experimentales cuidadosos se observó que el incremento de la malignidad (es decir, crecimiento acelerado, capacidad de invasión y de producir metástasis a distancia) suele adquirirse de manera progresiva. *Este fenómeno biológico está relacionado con la aparición escalonada de subpoblaciones de células que difieren en varios atributos fenotípicos, como la capacidad de invasión, la velocidad de crecimiento y la sensibilidad a los fármacos antineoplásicos. Por tanto, aunque la mayoría de los tumores malignos son de origen monoclonal, sus células constitutivas son extraordinariamente heterogéneas en el momento en que se hacen clínicamente evidentes.* En el nivel molecular, lo más probable es que la progresión del tumor y su heterogeneidad asociada sean consecuencia de mutaciones múltiples que se acumulan de manera independiente en las distintas células, con aparición de subclones de características distintas.

No se conoce con precisión qué es lo que predispone a la célula original transformada a sufrir nuevas lesiones genéticas. Muchos autores creen que las células transformadas son genéticamente inestables; inestabilidad que podría ser consecuencia, por ejemplo, de la pérdida de *p53*. Como se señaló anteriormente, también las mutaciones hereditarias o adquiridas de los genes llamados *conserjes*, reguladores de la reparación del DNA, podrían contribuir a la inestabilidad genómica. Estos y otros factores aún no identificados hacen que las células tumorales sean propensas a sufrir una tasa elevada de mutaciones aleatorias espontáneas durante su expansión clonal (véase Fig. 8-37). Algunas de estas mutaciones pueden ser letales; otras apuntalan el crecimiento celular, cuando afectan a protooncogenes o a genes supresores del cáncer. Todos estos mecanismos llevan a la formación de subclones que están sometidos a presiones de selección de tipo inmunitario y no inmunitario. Por ejemplo, las células muy antigénicas son destruidas por las defensas del huésped, mientras que las que tienen escasas necesidades de factores de crecimiento experimentan una selección positiva. *Por tanto, un tumor en crecimiento tiende a enriquecerse en aquellos subclones que «vencen los obstáculos» y muestran capacidad para sobrevivir, crecer, infiltrar y provocar metástasis.* Aunque la progresión se hace más evidente una vez diagnosticado el tumor, durante la fase de latencia se producen muchas duplicaciones celulares (véase Fig. 8-37), por lo que *la generación de heterogeneidad se inicia mucho antes de que el tumor se haga clínicamente evidente.*

La velocidad a la que se forman los subclones mutantes es muy variable. En algunos tumores, como los osteosarcomas, los subclones metastásicos existen ya cuando el paciente acude por primera vez al médico. En otros, por ejemplo algunos tumores de las glándulas salivales, los subclones agresivos aparecen en fases tardías y son poco frecuentes. El conocimiento de estas diferencias biológicas tiene una importancia evidente en relación con el potencial clínico de los cánceres y el tratamiento de los pacientes que los sufren.

## Mecanismos de invasión y metástasis

La invasión y las metástasis son características biológicas fundamentales de los tumores malignos y constituyen las causas más importantes de morbilidad y mortalidad relacionadas con el cáncer, lo que las hace objeto de una intensa investigación. Para que las células tumorales se desprendan de una masa primaria, penetren en los vasos sanguíneos o linfáticos y produzcan colonias a distancia, deben pasar por una serie de fases que se resumen en la Figura 8-39. Cada paso de esta cadena está sometido a múltiples influencias, lo que hace posible que las células puedan morir en cada uno de los eslabones de esta cadena. Los estudios realizados en ratones revelan que, aunque un tumor primario libera hacia la circulación millones de células cada día, sólo se producen algunas metástasis. ¿Cuál es la base de la aparente ineficacia de este proceso? Para comprenderlo, hay que recordar que el potencial metastásico de las células de un tumor dado es muy variable; sólo algunos subclones poseen la combinación adecuada de productos genéticos que les permiten completar todos los pasos reseñados en la Figura 8-39. Desde un punto de vista académico, la cascada metastásica puede dividirse en dos fases: 1) invasión de la matriz extracelular y 2) diseminación vascular y asentamiento de las células tumorales.

### INVASIÓN DE LA MATRIZ EXTRACELULAR

Como es bien conocido, los tejidos están organizados en una serie de compartimientos separados entre sí por dos tipos de matriz extracelular: membranas basales y tejido conjuntivo intersticial. Aunque tienen una organización distinta, ambos componentes de la matriz extracelular están formados por colágeno, glucoproteínas y proteoglicanos. El estudio de la Figura 8-39 revela que las células tumorales deben establecer interacciones con la matriz extracelular en varias fases de la cascada metastásica. Un carcinoma ha de romper primero la membrana basal, atravesar después el tejido conjuntivo intersticial y, por último, acceder a la circulación a través de la membrana basal de los vasos. Este ciclo se repite cuando el émbolo de células tumorales sale del vaso en una localización distante del tumor primario. La infiltración de la matriz extracelular es un proceso activo que pueden dividirse en varios pasos:

1. Separación de las células tumorales del resto de la masa tumoral.
2. Fijación a los componentes de la matriz.
3. Degradación de la matriz extracelular.
4. Emigración de las células tumorales.

Las células normales están cuidadosamente pegadas unas a otras y a su entorno mediante distintas moléculas de adherencia. De éstas, la familia de glucoproteínas transmembranas de las cadherinas tiene una especial importancia<sup>71</sup>. Las cadherinas epiteliales (E) intervienen en las adherencias homotípicas del tejido epitelial, contribuyendo a mantener unidas a las células de estos tejidos. En varios tumores epiteliales, entre ellos los adenocarcinomas de colon y mama, la expresión de cadherinas E está disminuida. Probablemente, esta reducción disminuye la capacidad de las células para adherirse unas a otras, y facilita su desprendimiento del tumor primario y su

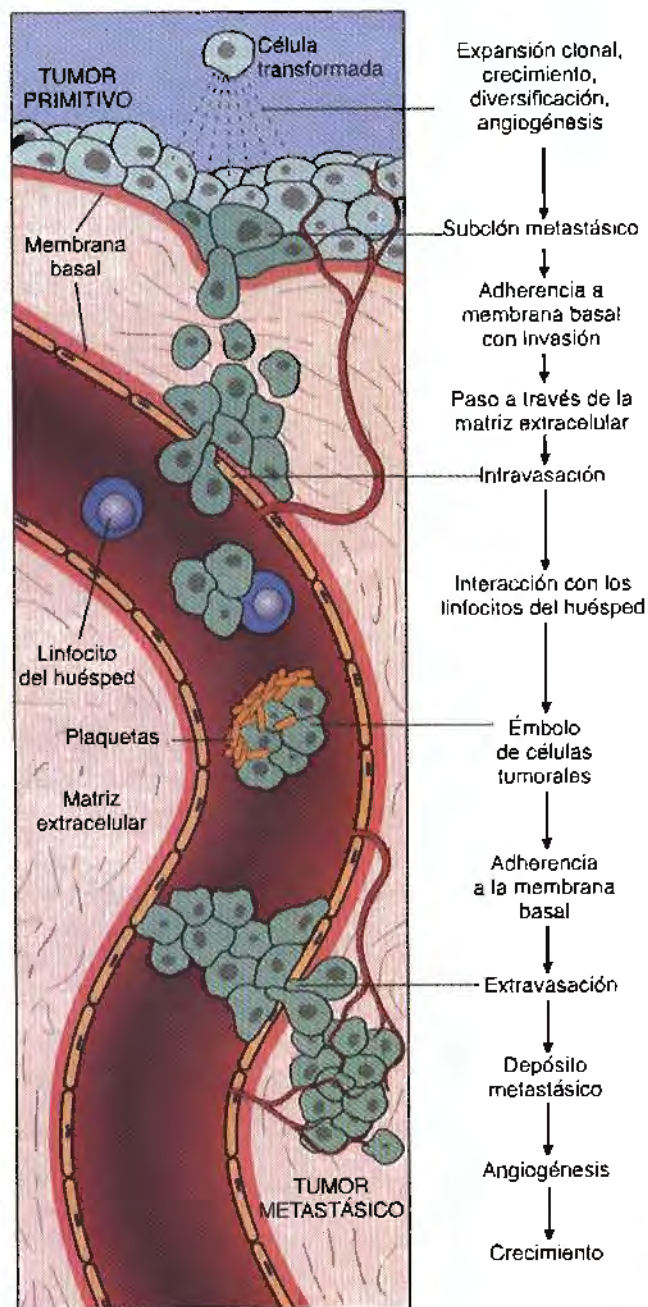


Figura 8-39

La cascada de las metástasis. Ilustración esquemática de los pasos sucesivos de la propagación hematológica de un tumor.

progresión hacia los tejidos adyacentes. Las cadherinas E se relacionan con el citoesqueleto a través de una familia de proteínas. Llamadas *cateninas*, situadas bajo la membrana plasmática. La función normal de la cadherina E depende de que se encuentre unida a las cateninas. En algunos tumores, la cadherina E es normal, pero su expresión disminuye debido a las mutaciones del gen de una catenina<sup>72</sup>.

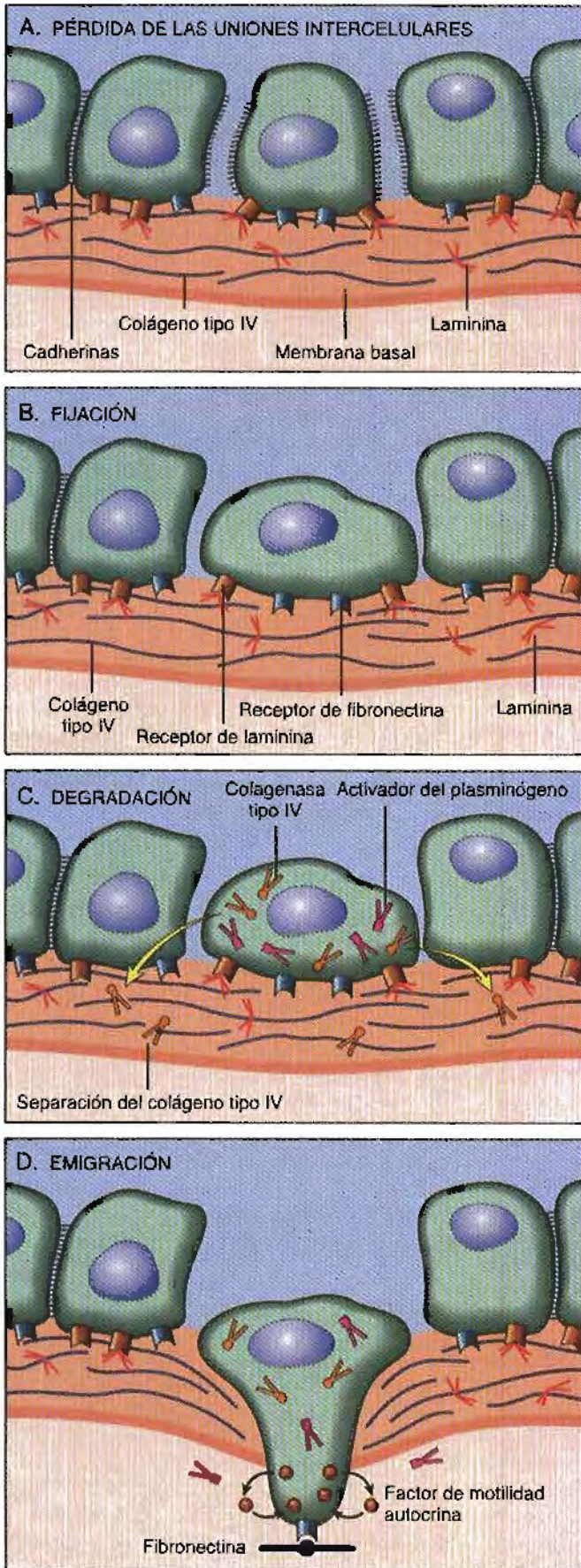
Para penetrar en la matriz extracelular adyacente, las células tumorales han de adherirse primero a sus componentes (Fig. 8-40). Existen pruebas de que la fijación de las células

tumorales a la laminina y a la fibronectina a través de un receptor es un paso importante en el proceso de invasión y metástasis. Las células epiteliales normales expresan receptores de alta afinidad para la laminina de la membrana basal; estos receptores se encuentran polarizados hacia la superficie basal de la célula. Por el contrario, algunas células carcinomatosas tienen muchos más receptores, que se distribuyen por toda la membrana celular. Además, y mucho más importante, parece que en los carcinomas de mama y colon<sup>72</sup> existe una correlación entre la capacidad de invasión y la densidad de receptores de laminina. Junto a estos receptores para la laminina, las células tumorales expresan también integrinas, que actúan como receptores para muchos componentes de la matriz extracelular, entre ellos la fibronectina, la laminina, el colágeno y la vitronectina<sup>73</sup>. Igual que sucede con los receptores de laminina, en las células de los melanomas existe una correlación entre la expresión de determinadas integrinas (p. ej., integrina  $\alpha\beta_1$  [VLA-4]) y la capacidad para metastatizar. Sin embargo, esta relación no es universal, por lo que es probable que las células tumorales utilicen distintos mecanismos para adherirse a la matriz extracelular.

Una vez que las células tumorales se han fijado a los componentes de la membrana basal o de la matriz extracelular intersticial, han de crear vías de paso para la emigración. La invasión de la matriz no se debe solamente a la presión pasiva efectuada por el crecimiento, sino que requiere la ayuda de una degradación enzimática activa de los componentes de la matriz extracelular<sup>72</sup>. Las células tumorales o bien secretan enzimas proteolíticas por sí mismas, o bien inducen a las células del huésped (p. ej., a los fibroblastos del estroma o a los macrófagos que lo infiltran) para que elaboren proteasas, cuya actividad está estrechamente controlada por antiproteasas. En el borde de crecimiento del tumor, el equilibrio entre las proteasas y las antiproteasas se inclina a favor de las primeras. Se han identificado tres clases de proteasas: las metaloproteinasas serina, cisteína y de la matriz (MPM). La colagenasa tipo IV es una MPM (MPM-2) que degrada el colágeno tipo IV de las membranas basales epiteliales y vasculares. Liotta y Kohn<sup>74</sup> proporcionaron pruebas concluyentes que apoyan la intervención de la colagenasa tipo IV en la invasión por las células tumorales:

- Diversos carcinomas, melanomas y sarcomas infiltrantes contienen altas concentraciones de colagenasa tipo IV.
- Las concentraciones de colagenasa tipo IV existentes en las lesiones *in situ* y los adenomas de mama y colon son muy inferiores a los presentes en las lesiones infiltrantes.
- La inhibición de la actividad de la colagenasa mediante transfección con el gen de los inhibidores físicos de las metaloproteinasas (TIMP, *tissue inhibitors of metalloproteinases*) reduce en gran medida las metástasis en los animales de experimentación<sup>75</sup>. La hiperexpresión de TIMP en ratones transgénicos inhibe el crecimiento y la progresión de tumores inducidos por virus, con lo que parece que los inhibidores de las metaloproteinasas pueden ser valiosos en el tratamiento del cáncer. Se están probando compuestos sintéticos con esa actividad como agentes terapéuticos en ciertos tipos de cáncer.

Otras enzimas importantes para la degradación de la matriz extracelular son la catepsina D (una cisteína proteinasa) y el activador del plasminógeno de tipo urocina (una serina pro-



teinasas)<sup>76</sup>. Estas enzimas actúan en una gran variedad de sustratos, como son la fibronectina, la laminina y los núcleos proteicos de los proteoglucanos, y se encuentran en elevadas concentraciones en varios tumores animales y humanos. Parece que los niveles de catepsina en las células tumorales y en el suero tienen un significado pronóstico en el cáncer de mama. Es probable que las pacientes con valores altos sean portadoras de tumores más infiltrantes y que su evolución sea peor que la de las pacientes sin elevación<sup>77</sup>.

El paso siguiente en la invasión es la locomoción, es decir, el paso de las células tumorales a través de las membranas basales degradadas y de las zonas de proteólisis de la matriz. Parece que en la emigración intervienen dos clases de moléculas: 1) factores de motilidad procedentes de las células tumorales y 2) productos de la degradación de los componentes de la matriz (p. ej., colágeno, laminina). En el primer grupo, se encuentran varios factores de motilidad autocrinos y timosina  $\beta 15$ . Ni en el epitelio prostático normal ni en el epitelio de la hiperplasia prostática benigna se expresa la timosina  $\beta 15$  que, sin embargo, se encuentra en las células del cáncer prostático. Además, la magnitud del incremento de la expresión de esta sustancia es proporcional al potencial metastásico de los cánceres prostáticos<sup>78</sup>. Otro factor de motilidad, llamado *factor de crecimiento hepatocitario*, se encuentra en la interfaz de las células cancerosas y la matriz extracelular. El protooncogén *met* codifica el receptor del factor de crecimiento hepatocitario y su expresión aumenta notablemente en varios tipos de cánceres.

Mientras que el efecto más evidente de la destrucción de la matriz consiste en crear un paso para la invasión de las células tumorales, *los productos de degradación de los componentes de la matriz, derivados del colágeno y los proteoglucanos, tienen propiedades promotoras del crecimiento, angiogénicas y quimiotácticas*. Estas últimas pueden favorecer la emigración de las células tumorales a través de la matriz extracelular reblandecida. Algunos investigadores creen que una función importante de las metaloproteinasas de la matriz (expuesta anteriormente) consiste en generar, a partir de la propia matriz extracelular, factores que estimulan el crecimiento y la motilidad del tumor<sup>75</sup>.

### DISEMINACIÓN VASCULAR Y ASENTAMIENTO DE LAS CÉLULAS TUMORALES

Cuando penetran en circulación, las células tumorales son muy vulnerables a la destrucción por las defensas inmunitarias naturales y adaptativas. Los detalles de la inmunidad tumoral se exponen más adelante. Por el momento, baste decir que, al parecer, las células citolíticas naturales son especialmente importantes en el control de la propagación hematológica de los tumores.

Figura 8-40

A a D, Ilustración esquemática de la secuencia de acontecimientos que se producen durante la invasión de las membranas basales epiteliales por células tumorales. Éstas se separan unas de otras por disminución de la adherencia; a continuación, las células se unen a la membrana basal a través de los receptores de laminina y secretan enzimas proteolíticas, como la colagenasa tipo IV y el activador del plasminógeno. Por último, la membrana basal se degrada y las células tumorales emigran.

Dentro de la circulación, las células tumorales tienden a agregarse en grupos, circunstancia favorecida por las adherencias homotípicas entre ellas y por una adhesión heterotípica entre las células tumorales y las células sanguíneas, especialmente las plaquetas (véase Fig. 8-39). La formación de agregados de plaquetas y células tumorales parece potenciar la supervivencia y capacidad de implantación de estas últimas<sup>79</sup>. La detención y la extravasación de los émbolos tumorales en lugares distantes a la neoplasia primitiva implica su adherencia al endotelio y el paso de la membrana basal. En este proceso intervienen moléculas de adherencia (integrinas, receptores de laminina) y las enzimas proteolíticas ya comentadas. De especial interés es una molécula de adherencia llamada *CD44*, expresada por los linfocitos T normales, que la usan para emigrar a ciertas localizaciones del tejido linfoide. Esta emigración puede efectuarse gracias a la unión de *CD44* al hialuronato sobre las vénulas de endotelio alto. Existen algunos datos según los cuales el aumento de la expresión de *CD44* en los cánceres cólicos y de algún otro tipo favorece la formación de metástasis. Otros estudios indican que existe correlación entre las distintas formas de *CD44* y la transformación maligna. Aunque resulta atractivo pensar que las células tumorales con niveles altos de *CD44* tienen más probabilidades de extenderse fuera de los vasos, esta hipótesis no ha sido aún confirmada<sup>80</sup>.

El lugar en el que las células tumorales circulantes abandonan los capilares para formar depósitos secundarios depende, en parte, de la localización anatómica del tumor primario. Sin embargo, muchas observaciones indican que las vías naturales de drenaje no explican por completo la distribución de las metástasis. Por ejemplo, el carcinoma prostático se propaga preferentemente al esqueleto, los carcinomas broncogénicos tienden a hacerlo a las suprarrenales y al encéfalo, y los neuroblastomas metastatizan en el hígado y los huesos. Este tropismo orgánico podría estar relacionado con los tres mecanismos siguientes<sup>81</sup>:

1. Como el primer paso de la extravasación es la adhesión al endotelio, las células tumorales podrían expresar moléculas de adherencia cuyos ligandos se expresaran de manera preferente sobre las células endoteliales del órgano diana.
2. Algunos órganos diana podrían liberar sustancias quimiotácticas que atraerían las células tumorales hacia ellos mismos. Entre los ejemplos que pueden citarse se encuentran los factores de crecimiento de tipo insulínico tipos I y II.
3. En algunos casos, el tejido diana podría tener un ambiente no permisivo o, por así decirlo, un suelo desfavorable para el crecimiento de las siembras tumorales. Por ejemplo, los inhibidores de las proteasas podrían evitar el establecimiento de una colonia tumoral.

Sin embargo, a pesar de todas estas consideraciones, resulta imposible predecir con exactitud la localización de las metástasis de ningún tipo de tumor. Es evidente que muchos tumores no leen los libros de anatomía patológica.

## GENÉTICA MOLECULAR DE LAS METÁSTASIS

¿Existen oncogenes o genes supresores del cáncer cuya principal o única contribución a la tumorigénesis consista en favorecer la aparición de metástasis? Ésta es una pregunta cu-

yo significado va más allá del puramente académico, ya que si existen formas alteradas de genes que estimulan o inhiben el fenotipo metastático, su detección en un tumor primario podría tener valor pronóstico e implicaciones terapéuticas. Por el momento, no se ha encontrado ningún «gen metastático». Algunos autores defienden que, como las células metastáticas deben adquirir múltiples propiedades (p. ej., expresión de receptores de adherencia, producción de colagenasas, factores de motilidad), no es probable que una sola alteración genética le proporcione la tendencia a metastatizar<sup>82</sup>. Sin embargo, podría argumentarse que los genes que codifican la cadherina o los inhibidores lúcticos de las metaloproteinasas deberían ser considerados «genes supresores de las metástasis». La pérdida de su actividad reduciría la adherencia celular y estimularía la proteólisis de la matriz extracelular. Para identificar los posibles candidatos a genes supresores de las metástasis, se están utilizando diversos enfoques. Uno de los métodos consiste en la hibridación substractiva de las bibliotecas de cDNA obtenidas a partir de líneas celulares procedentes de metástasis tumorales y de células transformadas similares, pero sin capacidad metastatizante. Este procedimiento permitió descubrir *nm23*. En modelos murinos, la expresión de *nm23* es elevada en las líneas celulares de bajo potencial metastático y disminuye hasta 10 veces en las líneas con gran capacidad para formar metástasis. En una serie de cánceres mamarios humanos, se encontraron niveles de *nm23* mayores en los que habían producido metástasis en tres o menos ganglios linfáticos, y uniformemente bajos en los tumores con metástasis ganglionares diseminadas. Sin embargo, esa correlación no pudo confirmarse en otros tipos de cánceres, por lo que la misión de *nm23* como supresor de las metástasis sigue siendo incierta. Se han descrito otros dos candidatos: los genes *KAI-1* y *KISS*. Localizado en el cromosoma 11p11-2, el gen *KAI-1* inhibe las metástasis producidas por las células de cáncer prostático humano en los animales de experimentación. *KAI-1* se expresa en la próstata normal, pero no en las metástasis del cáncer prostático. La transferencia del cromosoma 11, en el que se encuentra el gen *KAI-1*, inhibe la capacidad metastatizante pero no la tumorigenicidad de las células del cáncer prostático. Por su parte, el gen *KISS-1*, también situado en el cromosoma humano 11, actúa de forma análoga en el melanoma maligno humano. Aún no se conocen las funciones de estos interesantes genes, pero es probable que estén relacionadas con la regulación de algunos pasos esenciales de la cascada metastática.

## AGENTES CARCINÓGENOS Y SUS INTERACCIONES CELULARES

Son muchos los agentes que producen daños genéticos y que inducen la transformación neoplásica de las células. Pueden dividirse en los siguientes grupos: 1) carcinógenos químicos, 2) energía radiante y 3) microorganismos oncogénicos, principalmente virus. Tanto la energía radiante como algunos carcinógenos químicos son causas confirmadas de cáncer en el hombre y las pruebas que relacionan a determinados virus con cánceres humanos son cada día más claras. Se considerarán por separado cada uno de estos grupos, aunque varios de ellos podrían actuar de manera conjunta o potenciar los efectos de otros.

## Carcinogénesis química

Aunque fue John Hill el primero en llamar la atención sobre la asociación entre un «consumo inmoderado de rapé» y el desarrollo de «pólipos», debemos en gran medida a sir Percival Pott nuestra conciencia sobre la capacidad carcinógena potencial de los agentes químicos. Pott relacionó astutamente la mayor incidencia de cáncer de la piel del escroto de los deshollinadores con la exposición crónica al hollín. Algunos años más tarde, y tomando como base esta observación, el Gremio danés de deshollinadores estableció que sus miembros debían bañarse a diario. ¡Desde entonces, ninguna otra medida de salud pública ha controlado de forma tan satisfactoria una forma de cáncer! Durante los dos siglos siguientes, se han descrito miles de agentes químicos capaces de transformar a las células *in vitro* y de actuar como carcinógenos en los animales. Algunos de los más potentes (p. ej., los hidrocarburos aromáticos policíclicos) proceden de los combustibles fósiles o son productos de combustiones incompletas. Otros son sustancias sintéticas creadas por la industria o durante el proceso de estudio de la carcinogénesis química; otros son componentes naturales de plantas y organismos microbianos. En todo caso, lo más importante es que existe un gran número de ellos (entre los que, irónicamente, se encuentran algunos fármacos) que se han visto fuertemente implicados en la causalidad del cáncer humano.

### FASES DE LA CARCINOGENÉISIS QUÍMICA

Ya se ha expuesto que la carcinogénesis es un proceso de múltiples pasos. Este hecho resulta más fácil de demostrar en los modelos experimentales de carcinogénesis química, en los que pueden distinguirse dos estadios en la inducción del cáncer: la iniciación y la promoción<sup>83</sup>. Los experimentos clásicos que permitieron establecer la distinción entre estas fases se llevaron a cabo en la piel de ratones y se resumen en la Figura 8-41. De estos experimentos se dedujeron los siguientes conceptos relativos a la secuencia iniciación-promoción:

- La iniciación es consecuencia de la exposición de las células a una dosis suficiente de un agente carcinógeno (iniciador); una célula iniciada sufre una cierta alteración, que facilita el nacimiento de un tumor (grupos 2 y 3). Sin embargo, por sí sola, la iniciación no basta para que el tumor se forme (grupo 1).
- La iniciación produce lesiones permanentes del DNA (mutaciones). Por tanto, es rápida, irreversible y tiene «memoria». Estos hechos se ilustran en el grupo 3, en el que los tumores se produjeron incluso cuando la aplicación del agente promotor se efectuó varios meses después de una aplicación única del iniciador.
- Los promotores pueden inducir tumores en las células iniciadas, pero no son tumorigénicos por sí solos (grupo 5). Además, cuando el agente promotor se aplica antes que el iniciador, no produce tumor (grupo 4). Esto indica que, al contrario de lo que sucede con los efectos de los iniciadores, los cambios celulares resultantes de la aplicación de los promotores no afectan directamente al DNA y son reversibles. Como se verá más adelante, los promotores, al estimular la proliferación celular, hacen que las células sean susceptibles a sufrir nuevas mutaciones.

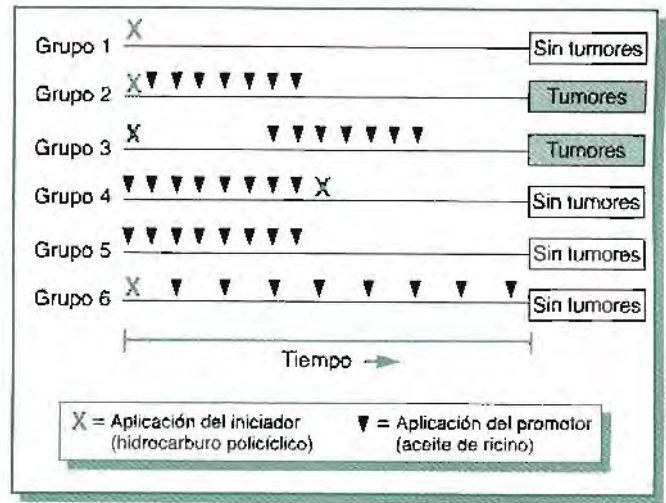


Figura 8-41 Experimentos que demuestran las fases de iniciación y promoción de los carcinógenos en el ratón. Grupo 2: aplicación repetida del promotor a intervalos bixemanales durante varios meses; grupo 3: retraso de varios meses en la aplicación del promotor, con nueva aplicación posterior dos veces a la semana; grupo 6: aplicación del promotor a intervalos mensuales.

■ El hecho de que los efectos de los promotores sean reversibles se confirma en el grupo 6, ya que, cuando el tiempo transcurrido entre aplicaciones múltiples del promotor es lo bastante amplio, las células iniciadas no dan lugar a tumores.

Aunque los conceptos de iniciación y promoción derivan en gran medida de experimentos de provocación de cáncer cutáneo en el ratón, estos estadios también pueden identificarse en el desarrollo de cánceres de hígado, vejiga urinaria, mama, colon y aparato respiratorio. Tras esta breve revisión de los dos pasos principales de la carcinogénesis, examinaremos ahora con más detalles la iniciación y la promoción, siguiendo para ello la secuencia recogida en la Figura 8-42<sup>84</sup>.

### INICIACIÓN DE LA CARCINOGENÉISIS

La estructura de las sustancias químicas que inician la carcinogénesis es extraordinariamente diversa y abarca tanto productos naturales como sintéticos (Tabla 8-10). Pueden dividirse en dos categorías: 1) compuestos de acción directa, es decir, que no necesitan una transformación química para desarrollar su acción carcinógena, y 2) compuestos de acción indirecta o procarcinógenos, que necesitan una conversión metabólica *in vivo* para producir un carcinógeno definitivo capaz de transformar a las células. Todos los carcinógenos de acción directa y definitivos tienen una propiedad común: son electrófilos (con átomos deficientes en electrones) sumamente reactivos que pueden reaccionar con localizaciones celulares nucleófilas (ricas en electrones). Estas reacciones no son de carácter enzimático y dan lugar a la formación de compuestos covalentes (productos de adición) entre el carcinógeno químico y un nucleóido del DNA. Las reacciones electrófilas pueden producirse en varias localizaciones ricas en electrones de las células diana, entre ellas el DNA, el RNA y las proteínas,

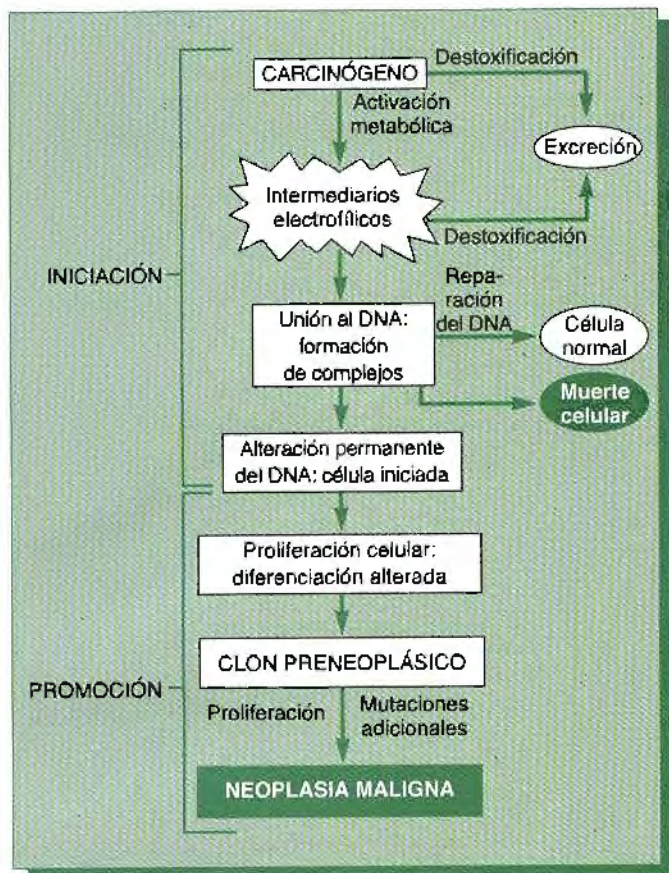


Figura 8-42

Esquema general de los acontecimientos de la carcinogénesis química. Obsérvese que los promotores producen expansión clonal de las células iniciadas, haciendo que aparezca un clon preneoplásico. La proliferación posterior inducida por el promotor o por otros factores provoca la acumulación de mutaciones adicionales y la aparición de un tumor maligno.

por lo que a veces se producen daños que son letales para la célula. Como es lógico, la interacción no es letal para las células iniciadas y, evidentemente, afecta fundamentalmente al DNA.

**Activación metabólica de los carcinógenos.** Salvo por algunos agentes alquilantes y acilantes de acción directa que son intrínsecamente electrofílicos, la mayoría de los carcinógenos requieren una activación metabólica para convertirse en carcinógenos definitivos. Existen otras vías metabólicas que pueden conducir a la inactivación (destoxificación) de un procarcinógeno o de sus derivados. Por tanto, *la potencia carcinógena de una sustancia química depende, no sólo de la reactividad inherente de sus derivados electrofílicos, sino también del equilibrio entre las reacciones de activación y de inactivación metabólicas*<sup>85</sup>.

El metabolismo de la mayoría de los carcinógenos conocidos se efectúa a través de monooxigenasas dependientes del citocromo P-450. Los genes que codifican estas enzimas son muy polimórfos, y se ha demostrado que la actividad e inducibilidad de las enzimas varía de unas personas a otras. Como estas enzimas son esenciales para la activación de los procarcinógenos, son los polimorfismos de los genes que codifican a

estas enzimas los que regulan, en parte, la susceptibilidad a la carcinogénesis. Algunos ejemplos bastan para ilustrar este importante concepto. El producto del gen P-450, CYP1A1, metaboliza a los hidrocarburos aromáticos policíclicos del tipo del benzopireno. En alrededor del 10 % de la población de raza blanca, esa enzima adopta una forma sumamente inducible que se asocia a un riesgo mayor de cáncer de pulmón en los fumadores<sup>86</sup>. Las personas que fuman poco pero que tienen un genotipo de CYP1A1 susceptible corren un riesgo siete veces mayor de desarrollar cáncer de pulmón que los fumadores sin este genotipo permisivo. Otro ejemplo es la enzima glutatión-S-transferasa (GST), que interviene en la destoxificación de los hidrocarburos aromáticos policíclicos y que también es polimorfa: en alrededor del 50 % de los blancos existe una delección completa de este *locus* y estos individuos corren mayores riesgos de desarrollar cáncer de pulmón y vejiga, pero sólo cuando se exponen el humo del tabaco. No todas las variaciones de la activación o destoxificación de los carcinógenos tienen una base genética. La edad, el sexo y el estado de nutrición influyen también en la dosis interna de toxicantes y, por tanto, determinan la probabilidad de que los carcinógenos químicos actúen<sup>85</sup>.

**Dianas moleculares de los carcinógenos químicos.** Dado que la transformación maligna se debe a mutaciones que

Tabla 8-10. PRINCIPALES CARCINÓGENOS QUÍMICOS

#### Carcinógenos de acción directa

##### Agentes alquilantes

$\beta$ -Propilolactona  
Dimetil sulfato  
Diepoxibutano  
Fármacos antineoplásicos (ciclofosfamida, clorambucilo, nitrosoureas y otros)

##### Agentes acilantes

1-Acetilimidazol  
Cloruro de dimetilcarbamil

#### Procarcinógenos que requieren activación metabólica

##### Hidrocarburos aromáticos policíclicos y heterocíclicos

Benzantraceno  
Benzopireno  
Dibenz(a,h)antraceno  
3-Metilcolantreno  
7,12-Dimetilbenz(a)antraceno

##### Aminas aromáticas, amidas, colorantes nitrogenados

2-Naftilamina ( $\beta$ -naftilamina)  
Benzidina  
2-Acetilaminofluoreno  
Dimetilaminoxobenceno (amarillo mantequilla)

##### Productos vegetales y microbianos naturales

Aflatoxina B<sub>1</sub>  
Grisofulvina  
Cicasina  
Safrol  
Nueces betel

##### Otros

Nitrosamina y amidas  
Cloruro de vinilo, níquel, cromo  
Insecticidas, fungicidas  
Bifenilos policlorados

afectan a oncogenes, genes supresores del cáncer y genes que regulan la apoptosis, no debe sorprender que la inmensa mayoría de los productos químicos iniciadores sean mutágenos. Su potencial para producir mutaciones se ha estudiado fundamentalmente mediante la *prueba Ames*, que mide la capacidad de un producto químico para inducir mutaciones en la bacteria *Salmonella typhimurium*. La inmensa mayoría (70 a 90 %) de los carcinógenos químicos conocidos dan resultados positivos con esta prueba y, a su vez, la mayoría (aunque no todos) de los productos químicos que son mutágenos *in vitro* son carcinógenos *in vivo*. Gracias a la elevada correlación entre mutagénesis y carcinogénesis, se recurre a menudo a la prueba de Ames para estudiar la capacidad carcinógena de las sustancias químicas.

Parece haberse establecido bastante bien que la diana primaria de los carcinógenos químicos es el DNA y que no existe una alteración única que se asocie a la iniciación de la carcinogénesis química. No obstante, la interacción de cada carcinógeno químico con el DNA no es completamente aleatoria y cada clase de carcinógenos tiende a producir un patrón limitado de lesión del DNA. Por tanto, la presencia de ciertos tipos de lesión del DNA en los tumores humanos puede proporcionar indicios moleculares sobre su causa. El estudio de las mutaciones de los genes *ras* y *p53* constituye un ejemplo de ello. Debe insistirse en que los cambios del DNA provocados por los carcinógenos no conllevan siempre la iniciación, ya que las enzimas celulares pueden reparar varias formas distintas de alteración del DNA. Es probable que las agresiones de origen ambiental del DNA sean mucho más frecuentes que el cáncer, como demuestra el caso de la enfermedad hereditaria *xeroderma pigmentosum*, en la que existe un defecto en la reparación del DNA, y a un gran aumento de la vulnerabilidad a los cánceres cutáneos causados por la luz UV y algunos productos químicos (véase Carcinogénesis por radiación).

Aunque los carcinógenos químicos pueden afectar a la práctica totalidad de los genes, las mutaciones de *ras* son especialmente frecuentes en varios de los tumores provocados por sustancias químicas en los ratones. El análisis molecular de los genes *ras* mutantes aislados en estas neoplasias revela que el cambio de la secuencia de nucleótidos es precisamente el previsible, según los lugares conocidos de reacción del carcinógeno con bases específicas del DNA. Por tanto, parece que cada carcinógeno produce una «huella dactilar» molecular que puede relacionar a cada producto químico con sus efectos mutágenos<sup>87</sup>. El estudio de los carcinomas hepatocelulares proporciona un claro ejemplo de este fenómeno. En algunas zonas de China y África, el carcinoma hepatocelular guarda relación con la ingestión del metabolito fúngico aflatoxina B1, mientras que en otras regiones del mundo este tipo de cáncer se asocia a la infección por el virus de la hepatitis B. En todos los casos, existe una mutación del gen *p53*. En las regiones en las que hay una gran exposición a la aflatoxina B1, el gen *p53* del tumor muestra una transversión característica G:C→T:A en el codón 249 (llamada mutación 249<sup>mut</sup>*p53*). Por el contrario, en los tumores hepáticos de las regiones en las que la contaminación de los alimentos por aflatoxina no es un factor de riesgo, la mutación 249<sup>mut</sup>*p53* es rara y, en su lugar, se encuentran otras mutaciones del mismo gen<sup>88</sup>. Estas observaciones y otras similares respaldan la idea de que las huellas dactilares moleculares del tumor pueden proporcionar indicios que permitan identificar a los agentes iniciadores.

**Célula iniciada.** En las secciones anteriores, se insistió en que las alteraciones no reparadas del DNA constituyen un primer paso esencial en el proceso de la iniciación. *Para que este cambio sea hereditario, es necesario que el molde de DNA dañado pueda ser replicado. Por tanto, para que se produzca la iniciación, las células alteradas por el carcinógeno deben sufrir al menos un ciclo de proliferación, de forma que el cambio del DNA pase a ser fijo o permanente.* En el hígado, son muchas las sustancias químicas que son activadas y pasan a electrófilas reactivas, pero la mayoría no producen cáncer, salvo que las células hepáticas proliferen en las 72 a 96 horas siguientes a la formación de los complejos con el DNA. Es posible que, en los tejidos normalmente quiescentes, sea el propio carcinógeno el que proporcione el estímulo mitógeno, ya que muchas células mueren a causa de sus efectos tóxicos, lo que estimula la regeneración de las células supervivientes. Otra posibilidad es que sea la exposición simultánea a diversos agentes biológicos, como virus y parásitos, factores dietéticos o influencias hormonales, lo que proporcione el estímulo para la proliferación celular<sup>89</sup>.

## PROMOCIÓN DE LA CARCINOGENÉNESIS

Ya se mencionó que la capacidad carcinógena de algunas sustancias químicas aumenta cuando posteriormente se administra un *promotor* (p. ej., ésteres de forbol, hormonas, fenoles o fármacos) que, por sí mismo, no es tumorigénico. La secuencia iniciación-promoción de la carcinogénesis química plantea una cuestión importante: *dado que los promotores no son mutágenos, ¿cómo contribuyen a la tumorigénesis?* Aunque los efectos de los promotores tumorales son pleiotropos, la inducción de la proliferación celular es una condición *sine qua non* para la promoción del tumor. TPA, un éster de forbol y el mejor estudiado de los promotores tumorales, es un potente activador de la proteína cinasa C, una enzima que fosforiliza varios sustratos que intervienen en las vías de transducción de señales, entre ellas las activadas por los factores de crecimiento. TPA también estimula la secreción de factores de crecimiento en algunas células. La capacidad de esta sustancia para activar a la proteína cinasa C radica en su similitud estructural con la diaclicerina, el activador fisiológico de ésta. El ácido octoico, otro promotor tumoral, influye en la transducción de la señal por un mecanismo parecido, pero distinto. Es un potente inhibidor de las proteínas fosfatasa y evita la desfosforilación de los sustratos que favorecen la transducción de la señal en su forma fosforilada.

Para que se produzca la transformación neoplásica no basta un solo cambio genético. Por tanto, aunque la aplicación de un iniciador pueden inducir la activación de un oncogén como *ras*, que sufre una mutación, en el peor de los casos lo más que puede provocar es una lesión preneoplásica o hiperplásica. La aplicación posterior de los promotores provoca la proliferación y la expansión clonal de las células iniciadas (mutadas). La respuesta de las células iniciadas a los promotores difiere de la de las células normales, ya que experimentan una expansión selectiva. Estas células (especialmente tras la activación de *ras*) tienen menos necesidades de factores de crecimiento y quizá respondan también menos a las señales inhibitorias del crecimiento presentes en el medio extracelular. Forzado a proliferar, el clon de células iniciadas sufre nuevas mutaciones, hasta que desarrolla el tumor maligno. Por tanto,



el proceso de promoción del tumor consta de varios pasos: proliferación de células preneoplásicas, conversión maligna y, por último, progresión del tumor (véase la página 321).

El concepto de que una proliferación mantenida de las células aumenta el riesgo de mutagénesis y, por tanto, de transformación neoplásica, se aplica también a la carcinogénesis humana. Por ejemplo, la hiperplasia patológica del endometrio (Capítulo 24) y la mayor actividad regenerativa que acompaña a la lesión hepatocelular crónica se asocian al desarrollo de cáncer en dichos órganos.

## CARCINÓGENOS QUÍMICOS

Antes de concluir esta exposición sobre la carcinogénesis química, se describirán brevemente algunos iniciadores (Tabla 8-10) y promotores químicos, insistiendo en los que se han relacionado con el desarrollo de cáncer en el ser humano.

**Agentes alquilantes de acción directa.** Estos agentes son independientes de la activación y, en general, su capacidad carcinógena es débil. No obstante, son importantes, pues muchos agentes terapéuticos (ciclofosfamida, clorambucilo, busulfán, melfalán y otros) pertenecen a esta categoría. Se usan como fármacos antineoplásicos, pero se ha confirmado que inducen neoplasias linfoides, leucemias y otras formas de cáncer. Además, algunos agentes alquilantes, como la ciclofosfamida, son potentes agentes inmunosupresores, por lo que se utilizan también en el tratamiento de diversos trastornos inmunológicos, como la artritis reumatoide o la granulomatosis de Wegener. Aunque el riesgo de inducir cáncer con estos agentes es bajo, su uso debe ser juicioso. Parece que las sustancias alquilantes ejercen sus efectos terapéuticos a través de interacciones con un DNA ya dañado, pero son precisamente estas acciones las que las hacen carcinógenas.

**Hidrocarburos aromáticos policíclicos.** Estas sustancias son algunos de los carcinógenos más potentes conocidos. Para actuar, necesitan pasar por una transformación metabólica y pueden inducir tumores en una amplia variedad de tejidos y especies. Aplicadas en la piel, provocan cánceres cutáneos, inyectadas por vía subcutánea dan lugar a sarcomas e introducidas en un órgano determinado, originan cánceres en el mismo. Los hidrocarburos policíclicos tienen un interés especial, ya que se producen durante la combustión del tabaco, sobre todo al fumar cigarrillos, y es muy posible que contribuyan a la producción de los cánceres de pulmón y vejiga<sup>90</sup>. También se producen a partir de las grasas animales en el proceso de preparación de las carnes, y se encuentran en las carnes y pescados ahumados.

**Aminas aromáticas y colorantes nitrogenados.** La capacidad carcinógena de la mayoría de las sustancias de estos dos grupos se ejerce fundamentalmente en el hígado, donde forman los «carcinógenos definitivos» cuando son metabolizados a través de los sistemas de la citocromo P450 oxigenasa. Así, la administración de acetilaminofluoreno y de colorantes nitrogenados con la dieta produce carcinomas hepatocelulares en las ratas, pero no causa cánceres del aparato gastrointestinal. Una excepción a esta regla es un agente implicado en los cánceres humanos, la  $\beta$ -naftilamina, que fue la responsable del aumento en 50 veces de la incidencia de cáncer de vejiga en los trabajadores que sufrían exposiciones fuertes a las anilinas o que trabajaban en la industria del caucho<sup>91</sup>. Tras su absorción, esta sustancia es hidroxilada a su forma activa y des-

pues detoxificada por conjugación con el ácido glucurónico. Cuando se excreta por la orina, la enzima urinaria glucuronidasa desdobla el conjugado no tóxico, lo que libera de nuevo el reactante electrófilo, inductor del cáncer de vejiga. Por desgracia, el hombre es una de las pocas especies que posee glucuronidasa urinaria. Algunos de los colorantes nitrogenados se desarrollaron para colorear alimentos (p. ej., el amarillo de mantequilla, para dar a la margarina el aspecto de mantequilla, y el rojo escarlata, para conferir una coloración seductora a determinados alimentos, como las cerezas al marrasquino). El temor de que puedan resultar peligrosos para el ser humano hizo que en países como EE.UU. se establecieran regulaciones federales sobre el uso de estos colorantes.

**Carcinógenos naturales.** Entre los distintos carcinógenos químicos conocidos producidos por plantas y microorganismos, el más importante es el potente carcinógeno hepático aflatoxina B1, producida por algunas cepas de *Aspergillus flavus*, que crece en cereales y frutos secos conservados en condiciones incorrectas. Existe una estrecha correlación entre el nivel dietético de este hepatocarcinógeno y la incidencia de carcinoma hepatocelular en determinadas regiones de África y el Lejano Oriente. También existe una estrecha relación entre el virus de la hepatitis B y este tipo de cáncer y, cuando se produce la exposición a los dos agentes, la aflatoxina y el virus colaboran en la producción de aquél.

**Nitrosaminas y amidas.** Estos carcinógenos son interesantes debido a la posibilidad de que se formen en el aparato gastrointestinal del ser humano y puedan así contribuir a la inducción de algunas formas de cáncer, en especial del carcinoma gástrico. Se producen en el estómago a partir de la reacción de las aminas nitroestables y los nitrosos usados como conservantes, que son convertidos en nitritos por las bacterias. El miedo a estos efectos hace que muchas personas rehúyan los alimentos que contienen nitrosos conservantes.

**Agentes diversos.** Son numerosos los agentes químicos que han sido tachados de carcinógenos. En la Tabla 8-3, sólo se incluyen algunos de los que representan peligros industriales importantes, mencionados también aquí brevemente. La exposición profesional al *amianto* se asocia a una mayor incidencia de carcinomas broncogénicos, mesoteliomas y cánceres gastrointestinales, tal como se verá en el Capítulo 16. El consumo simultáneo de tabaco multiplica por muchas cifras el riesgo de carcinoma broncogénico. El *cloruro de vinilo* es la forma monomérica de fabricación del polímero cloruro de polivinilo. Se identificó como carcinógeno por primera vez en animales, pero pronto se observó una incidencia salpicada de hemangiosarcomas, por lo demás tumores extraordinariamente raros, en los trabajadores expuestos a esta sustancia química. El *croto*, el *níquel* y otros metales, cuando se volatilizan e inhalan en ambientes industriales, provocan cánceres de pulmón. Otra asociación confirmada es la del arsénico y el cáncer de piel. De la misma forma, existen pruebas razonables de que muchos insecticidas, como la aldrina, la dieldrina, el clordano y los bifenilos policlorados, son carcinógenos para los animales (Capítulo 10).

**Promotores de la carcinogénesis química.** Determinados promotores podrían contribuir al desarrollo de cáncer en el hombre. Se ha defendido que la importancia de los promotores es al menos similar a la de los iniciadores químicos, ya que las células iniciadas por exposición a carcinógenos ambientales son inocuas salvo que sufran agresiones repetidas por parte

de los promotores. La promoción tumoral puede producirse tras la exposición a agentes exógenos, como el humo del cigarrillo o una infección viral, que produzcan una lesión física con hiperplasia reactiva. Quizá los más peligrosos, debido a la dificultad para controlarlos, sean los promotores endógenos, como las hormonas o las sales biliares. Ciertas hormonas, como los estrógenos, actúan como promotores de tumores hepáticos en los animales. El uso prolongado de dietilestilbestrol influye en el desarrollo del carcinoma endometrial posmenopáusico y de cáncer vaginal en las mujeres expuestas durante la vida intrauterina (Capítulo 24). La ingestión de grandes cantidades de grasa en la dieta se ha relacionado con un mayor riesgo de cáncer de colon, lo que podría depender del aumento de la síntesis de ácidos biliares, que se ha demostrado actúan como promotores en modelos experimentales de esa neoplasia.

## Carcinogénesis por radiación

La energía radiante, sea en forma de los rayos UV de la luz solar o como radiación ionizante de tipo electromagnético o de partículas, puede provocar transformación en prácticamente todos los tipos celulares *in vitro* y puede inducir neoplasias *in vivo* tanto en el hombre como en los animales de experimentación. La luz UV interviene claramente en la causa de los cánceres cutáneos y las radiaciones ionizantes de tipo médico, profesional o atómico han provocado distintas formas de neoplasias malignas. Aunque es probable que la contribución de la radiación a la carga total del cáncer humano sea pequeña, la latencia bien conocida de la energía radiante y sus efectos acumulativos hacen que se requieran períodos de observación extraordinariamente largos y dificultan la evaluación de su importancia real. Sólo en la actualidad, es decir, decenios después de la exposición a la bomba atómica, está observándose un aumento de la frecuencia del cáncer de mama en las mujeres que se vieron expuestas durante su niñez a la radiación<sup>92</sup>. Además, los posibles efectos aditivos y sinérgicos de otras influencias carcinógenas añaden aún otra dimensión al problema. Los efectos de la luz UV en el DNA son algo distintos de los causados por la radiación ionizante. Como los efectos celulares y moleculares de esta última se exponen en el Capítulo 10, en este momento nos centraremos sobre todo en los efectos carcinógenos de los rayos UV.

### RAYOS ULTRAVIOLETA

Los estudios epidemiológicos han aportado pruebas suficientes de que los rayos UV procedentes de sol incrementan la incidencia de carcinomas epidermoides, carcinomas basocelulares y, posiblemente, melanomas cutáneos<sup>93</sup>. La magnitud del riesgo depende del tipo de rayos UV, de la intensidad de la exposición y de la cantidad de «manto protector» absorbente de la radiación creado por la melanina en la piel. Las personas de origen europeo y de piel clara que sufren repetidas quemaduras solares pero que no se broncean y que viven en lugares donde reciben grandes dosis de luz solar (p. ej., Queensland, Australia, cerca del ecuador) son las que sufren la mayor incidencia de cánceres cutáneos. La porción UV del espectro solar puede dividirse en tres espectros de longitud de onda: UVA (320 a 400 nm), UVB (280 a 320 nm) y UVC (200 a 280 nm). De estos tres grupos, parece que el espectro UVB es el respon-

sable de la inducción de los cánceres cutáneos. El espectro UVC, aunque es un potente mutágeno, no parece significativo, ya que es filtrado por la capa de ozono que rodea la tierra (de ahí el temor a la pérdida del ozono).

Los rayos UV ejercen distintos efectos en las células, tales como inhibición de la división, inactivación de enzimas, inducción de mutaciones y, en dosis suficientes, muerte celular. *La capacidad carcinógena de la luz UVB se atribuye a la formación de dímeros de pirimidina en el DNA*. Este tipo de lesión del DNA se repara a través de la vía de la reparación de la excisión de nucleótidos (NER, *nucleotide excision repair*). En la NER se distinguen 5 pasos: 1) reconocimiento de la lesión del DNA, 2) incisión de la cadena dañada a ambos extremos de la lesión, 3) eliminación del oligonucleótido alterado, 4) síntesis de un parche de nucleótido y 5) unión de este parche al lugar indicado. Para que este proceso se lleve a cabo, se requieren los productos de al menos 20 genes. Se cree que una exposición al sol excesiva sobrepasa la capacidad de la vía NER y que una cierta parte del DNA dañado queda sin reparar. Esto conduce a grandes errores de la transcripción y, en algunos casos, al desarrollo de cáncer. La importancia de la vía NER en la reparación del DNA se ilustra gráficamente estudiando a los pacientes con la enfermedad hereditaria *xeroderma pigmentosum*, trastorno autosómico recesivo caracterizado por una fotosensibilidad extrema, con un aumento del riesgo de cáncer cutáneo de 2000 veces en las zonas de piel expuesta y, en algunos casos, con anomalías neurológicas. La base molecular de los cambios degenerativos de la piel expuesta al sol y el desarrollo de tumores cutáneos radica en una incapacidad hereditaria para reparar las lesiones del ADN provocadas por la luz UV. El *xeroderma pigmentosum* es genéticamente heterogéneo y existen al menos siete variantes distintas, cada una de ellas causada por una mutación en uno de los diversos genes que intervienen en la NER<sup>94</sup>.

Como sucede con otros carcinógenos, los rayos UVB producen también mutaciones en oncogenes y en genes supresores del cáncer, habiéndose detectado formas mutantes de los genes *ras* y *p53* tanto en los cánceres humanos como en los inducidos en ratones. Estas mutaciones afectan sobre todo a las secuencias de dipiridimina en el interior del DNA, lo que implica a la lesión genética provocada por los UVB en la causa de los cánceres cutáneos. En modelos animales, las mutaciones de *p53* se producen poco después de la exposición a los UVB, antes de que aparezcan los tumores y, por tanto, se ha propuesto que las mutaciones de *p53* podrían ser un marcador molecular de la exposición previa de la piel a la luz solar<sup>95</sup>.

### RADIACIÓN IONIZANTE

Todas las radiaciones electromagnéticas (rayos X, rayos  $\gamma$ ), y de partículas ( $\alpha$ ,  $\beta$ , protones, neutrones) son carcinógenas. Las pruebas son tan abundantes que bastan algunos ejemplos<sup>96</sup>. Muchos de los pioneros en el desarrollo de los rayos roentgen desarrollaron cánceres de piel. La incidencia de cáncer de pulmón en los mineros que extraían elementos radiactivos en Europa central y en las Montañas Rocosas de EE.UU. era 10 veces mayor que la de la población general. Los datos más significativos proceden del seguimiento de los supervivientes a las bombas atómicas que cayeron sobre Hiroshima y Nagasaki. Al principio, se produjo un notable aumento de la incidencia de leucemias (sobre todo, mieloides

agudas y crónicas) que aparecieron tras un período de latencia medio de unos 7 años. Más tarde, se observó un aumento de la incidencia de muchos tumores sólidos con períodos de latencia más prolongados (p. ej., de mama, colon, tiroides y pulmón).

Se sabe incluso que la radiación terapéutica puede ser carcinógena. Alrededor del 9 % de los pacientes expuestos a la radiación de la cabeza y cuello durante la lactancia y la niñez desarrollan cánceres de tiroides. La práctica antigua de tratar una forma de artritis de la columna denominada espondilitis anquilosante con radiación provocó un aumento de 10 a 12 veces en la incidencia de leucemia años después.

Por último, los habitantes de las islas Marshall se vieron expuestos accidentalmente en una ocasión a una prueba con una bomba de hidrógeno que contenía yodo radiactivo. En la isla Rongelap, hasta el 90 % de los niños menores de 10 años desarrollaron nódulos tiroideos que resultaron ser carcinomas de tiroides. También se observa un notable aumento de la incidencia de cáncer de tiroides en áreas expuestas a la radiación procedente del accidente nuclear de la planta de Chernobyl<sup>97</sup>. Es evidente que la energía radiante, ya se absorba en la placentera forma de baños de sol, como consecuencia de la mejor de las intenciones de un médico, o se deba a la trágica exposición a una explosión atómica, tiene un impresionante potencial carcinógeno.

En el ser humano existe una jerarquía en cuanto a la vulnerabilidad a los cánceres provocados por la radiación. Los más frecuentes son las leucemias, salvo la leucemia linfocítica crónica que, por razones desconocidas, casi nunca se halla relacionada con la lesión por radiación. Inmediatamente después, aparece el cáncer de tiroides, aunque éste se limita a las personas jóvenes. En la categoría siguiente se encuentran los cánceres de mama, pulmón y glándula salival. Por el contrario, la piel, el hueso y el aparato gastrointestinal son relativamente resistentes a las neoplasias inducidas por la radiación, incluso a pesar de que las células de la mucosa gastrointestinal son vulnerables a los efectos citotóxicos de la radiación y de que la piel se encuentra en el camino que ha de recorrer cualquier radiación externa para penetrar en el organismo. No obstante, el médico no debe olvidar que *cualquier* célula podrá transformarse en cancerosa si recibe una cantidad suficiente de energía radiante.

## Carcinógenos virales y microbianos

Se ha demostrado que un gran número de virus DNA y RNA son oncogénicos para una amplia variedad de animales, desde anfibios a primates, y cada vez existen más datos que apoyan que determinadas formas de cáncer humano son de origen viral. En la exposición siguiente se abordarán primero los virus oncogénicos humanos mejor caracterizados y que han sido objeto de mayores estudios. A continuación, se hará un breve comentario de la asociación entre la infección por la bacteria *Helicobacter pylori* y el linfoma gástrico.

### VIRUS DNA ONCOGÉNICOS

Son varios los virus DNA descritos como agentes causales de cánceres animales. Algunos, como los adenovirus, producen tumores sólo en animales de laboratorio, mientras que

otros, como los virus del papiloma bovino, dan lugar a neoplasias, tanto benignas como malignas, en sus huéspedes naturales. De los diversos virus DNA humanos, cuatro (virus del papiloma, virus de Epstein-Bar [VEB], virus de la hepatitis B [VHB] y virus herpes del sarcoma de Kaposi [VHSK]) tienen especial interés, debido a su implicación como causa de cáncer en el hombre. El VHSK se comentó en el Capítulo 7. Antes de exponer el papel que desempeñan los demás virus en la carcinogénesis, conviene hacer algunos comentarios generales sobre la transformación provocada por los virus DNA:

- Los virus DNA inductores de transformación forman asociaciones estables con el genoma de la célula huésped. El virus integrado no puede completar su ciclo de replicación porque, durante la integración del DNA viral, se produce una interrupción en los genes virales esenciales para llevarla a cabo.
- Los genes virales que se transcriben primero (genes precoces) en el ciclo vital del virus son importantes para la transformación y se expresan en las células transformadas.

**Virus del papiloma humano.** Se han identificado alrededor de 70 tipos genéticamente distintos de VPH, demostrándose claramente que algunos de ellos (p. ej., 1, 2, 4 y 7) producen papilomas escamosos benignos (verrugas) en el hombre. Los virus del papiloma humano intervienen en la génesis de varios cánceres, sobre todo del carcinoma epidermoide del cuello uterino y de la región anogenital. Además, han sido relacionados con el desarrollo de cánceres de la boca y la laringe<sup>98</sup>.

Los estudios epidemiológicos indican que el carcinoma del cuello uterino se debe a un agente transmitido por vía sexual y el primer sospechoso es un VPH. En el 85 % de los carcinomas epidermoides infiltrantes y, en sus presuntos precursores (displasia grave, carcinomas *in situ*), se encuentran secuencias de DNA de los tipos 16 y 18 del VPH y, con menos frecuencia, de los tipos 31, 33, 35 y 51. Al contrario que los cánceres cervicales, los condilomas genitales con escaso potencial maligno se asocian a tipos definidos del VPH, sobre todo el 6 y el 11 (tipo de «bajo riesgo»).

El análisis molecular de los carcinomas asociados al VPH y de los condilomas genitales benignos muestra diferencias que podrían estar relacionadas con la actividad transformadora de estos virus. En los condilomas benignos y en las lesiones preneoplásicas, el genoma del VPH se mantiene en una forma episómica (no integrada), mientras que en los cánceres, el DNA viral suele estar integrado en el genoma de la célula huésped. Esto indica que la integración del DNA viral es un hecho importante en la transformación maligna. Aunque la localización de la integración del virus en los cromosomas del huésped es aleatoria (el DNA viral se encuentra en localizaciones diferentes del genoma de cánceres distintos), el patrón de integración es clonal, es decir, el lugar de la integración es idéntico en todas las células de un cáncer determinado. Esto no sucedería si el VPH fuera un mero pasajero que infecta a las células después de la transformación. Además, el lugar en el que el DNA viral se interrumpe en el proceso de integración es bastante constante: casi siempre en el interior del marco de lectura abierto E1/E2 del genoma del virus. Como la región E2 del DNA viral inhibe normalmente la transcripción de los genes virales precoces E6 y E7, su interrupción conlleva una expresión excesiva de las proteínas E6 y E7 de los tipos 16

y 18 del VPH<sup>99</sup>. El potencial oncogénico de estos dos tipos de VPH podría estar relacionado con estos dos productos de los genes virales precoces<sup>100, 101</sup>. La proteína E7 se une a una forma hipofosforilada de la proteína supresora del cáncer pRB, y desplaza a los factores de transcripción E2F normalmente capturados por pRB; la proteína E6 se une al producto del gen *p53* y facilita su degradación. La afinidad de estas proteínas virales por los productos de los genes supresores del cáncer difiere en función del potencial oncogénico del VPH. Así, las proteínas E6 y E7 de los virus del papiloma humano de alto riesgo (tipo 16, 18 y 31) tienen una gran afinidad por pRB y *p53*, mientras que la afinidad por estas proteínas de los productos de los genes E6 y E7 de los virus de los tipos de bajo riesgo (6 y 11) es escasa. Parece, por tanto, que *las proteínas E6 y E7 de los VPH de alto riesgo alteran a dos importantes proteínas supresoras del cáncer que intervienen en la regulación del ciclo celular* (véase anteriormente). En los tumores inducidos por el VPH, las mutaciones de *p53* son muy raras, probablemente porque la pérdida de función de *p53* se debe a la oncoproteína E6.

Estudios recientes, en los que se investigó la relación entre los polimorfismos de *p53* y el riesgo de desarrollo de este tipo de cáncer, confirmaron la importancia de la interacción E6-*p53* en la patogenia del cáncer cervical. Se describió un alelo concreto de *p53*, que posee, en determinada posición, una arginina en lugar de una prolina y que es mucho más sensible a la degradación por parte de E6. Por tanto, las personas con la «forma arginina» de *p53* corren un riesgo 7 veces mayor de desarrollar cáncer cervical que las que no poseen este alelo de *p53*<sup>101</sup>.

Aunque todas estas observaciones implican a determinadas formas del VPH en la patogenia del cáncer humano, cuando se efectúa una transferencia *in vitro* con DNA de los tipos 16, 18 o 31 a queratinocitos humanos, éstos se hacen inmortales, pero no forman tumores en los animales de experimentación. La cotransferencia con un gen *ras* mutante sí provoca la transformación maligna completa. Por tanto, parece más probable que la infección por el VPH actúe como un iniciador, pero que para que se produzca la transformación maligna sean necesarias mutaciones somáticas adicionales. El consumo de cigarrillos, la coexistencia de infecciones microbianas, las deficiencias dietéticas y los cambios hormonales, todos ellos implicados como cofactores en la patogenia del cáncer cervical, podrían facilitar estas mutaciones.

**Virus de Epstein-Barr.** El VEB, un miembro de la familia herpes, se ha visto implicado en la patogenia de cuatro tipos de cánceres humanos: la forma africana del linfoma de Burkitt, los linfomas de células B de los pacientes inmunodeprimidos, sobre todo de los infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y los receptores de trasplantes de órganos, algunos casos de enfermedad de Hodgkin y los carcinomas nasofaríngeos<sup>102, 103</sup>. Todas estas neoplasias se estudian en otros lugares de este libro, por lo que aquí sólo se tratará de su asociación con el VEB.

El VEB infecta a las células epiteliales de la orofaringe y a los linfocitos B. En estos últimos, penetra a través de la molécula CD21, expresada en todos ellos. En los linfocitos B, el genoma lineal del VEB adopta una forma circular para producir un episoma en el núcleo de la célula. La infección de los linfocitos B es latente, es decir, el virus no se replica, y las células no mueren. Las células B infectadas de forma latente se immortalizan y adquieren la capacidad para propagarse *in vitro*

de manera indefinida. La base molecular de la immortalización de la célula B por la infección del VEB es compleja<sup>104</sup>. Al contrario de lo que sucede con el VPH, no existen pruebas convincentes de que la diana de la inactivación por el VEB sean los genes supresores del cáncer. Más bien parece que varios genes del virus alteran la regulación de las señales normales de proliferación y supervivencia de las células con infección latente<sup>104a</sup>. Por ejemplo, la proteína de membrana latente 1 (LMP-1) evita la apoptosis de las células B a través del estímulo de la expresión de *bcl-2*, y activa las vías de promoción del crecimiento normalmente puestas en marcha por las señales procedentes de las células T. Así, la LMP-1 puede inducir el crecimiento y asegurar la supervivencia de la célula. La observación de que la expresión de LMP-1 en líneas celulares de roedores puede immortalizarlas y, en algunos casos, provocar tumores respalda la importancia de esta proteína en la patogenia de los efectos del VEB; en los ratones transgénicos, la expresión de LMP-1 en la piel produce hiperplasia y da lugar a la expresión de queratinas anormales. De la misma forma, el gen EBNA-2 del VEB produce una transactivación de varios genes del huésped, entre ellos los de la ciclina D y de algunos miembros de la familia *src*<sup>105</sup>. EBNA-2 activa también la transcripción de LMP-1. Por tanto, parece que varios genes virales colaboran para convertir a las células B en inmortales. Tras esta breve revisión de la infección por el VEB, volvamos a considerar su papel causal en los tumores de células B.

El linfoma de Burkitt es una neoplasia de linfocitos B que afecta sobre todo a niños de África central y Nueva Guinea. En el resto del mundo se encuentra de forma esporádica un linfoma morfológicamente idéntico. La asociación entre el linfoma de Burkitt africano y el VEB es muy fuerte:

- Más del 90 % de los tumores africanos son portadores del genoma del VEB.
- El 100 % de los pacientes tienen títulos elevados de anticuerpos frente a los antígenos de la cápside viral.
- Los títulos séricos de anticuerpos frente a la cápside viral son proporcionales al riesgo de desarrollar el tumor.

Aunque estos datos apoyan fuertemente la idea de que existe una íntima relación causal entre el VEB y el linfoma de Burkitt, existen otras observaciones según las cuales podrían existir otros factores implicados. 1) La infección por el VEB no se limita a las regiones geográficas en las que ocurre el linfoma de Burkitt. El VEB es ubicuo e infecta de manera asintomática a casi todos los adultos de la población mundial. 2) Se sabe que el VEB produce la mononucleosis infecciosa, una enfermedad autolimitada (Capítulo 9) debida a la infección de las células B. 3) El genoma del VEB sólo se encuentra en el 15 al 20 % de los casos de linfoma de Burkitt extraafricano, pero tanto la forma endémica (africana) como los casos esporádicos de esta enfermedad tienen una translocación t(8;14) o, con menos frecuencia, varias translocaciones que provocan la expresión no regulada del oncogén *c-myc*. 4) Aunque la infección por el VEB immortaliza a las células B *in vitro*, estas células no forman tumores cuando se inyectan *in vivo* en ratones inmunodeprimidos. Existen diferencias significativas entre los patrones de expresión del gen viral en las líneas de células B transformadas por el VEB (pero no tumorigénicas) y las células del linfoma de Burkitt. Por ejemplo, las células tumorales no expresan varias proteínas de membrana codificadas por el virus que se sabe constituyen las dianas de las células T citotóxicas del huésped.

Parece, por tanto, que el VEB es sólo un factor en el desarrollo escalonado del linfoma de Burkitt (Fig. 8-43)<sup>106</sup>. Las personas normales controlan fácilmente la infección por el VEB gracias a sus respuestas inmunitarias eficaces dirigidas contra los antígenos virales expresados sobre las membranas celulares, por lo que la inmensa mayoría de los infectados permanecen asintomáticos o, a lo sumo, desarrollan una mononucleosis infecciosa autolimitada. En las regiones de África donde el linfoma de Burkitt es endémico, existirían otros cofactores mal conocidos (p. ej., paludismo crónico) que favorecerían la proliferación mantenida de las células B inmortalizadas por el VEB. La población de células B en división activa corre un riesgo mayor de sufrir mutaciones, como la translocación t(8;14), que yuxtapone *c-myc* con uno de los *locus* de los genes de las inmunoglobulinas. La consiguiente activación

de *c-myc* confiere a la célula afectada una ventaja para el crecimiento. Una de las proteínas codificadas por el VEB, EBNA-1, activa la maquinaria para la reordenación de los genes de las inmunoglobulinas. Esta actividad podría incrementar la probabilidad de que se produzca una translocación t(8;14), con la consiguiente activación de *c-myc*. La sobreexpresión del oncogén *c-myc* no basta por sí sola para dar lugar a la transformación maligna, sino que, con toda probabilidad, es uno de los múltiples pasos del proceso de la génesis del linfoma. En las células inmortalizadas por el VEB se producen otras mutaciones adicionales que posiblemente afectan al oncogén *N-ras*. El conjunto de estos cambios determina la aparición de una neoplasia monoclonal de células B. Según esta hipótesis, el VEB no tiene una capacidad oncogénica directa pero, al actuar como un mitógeno policlonal para las

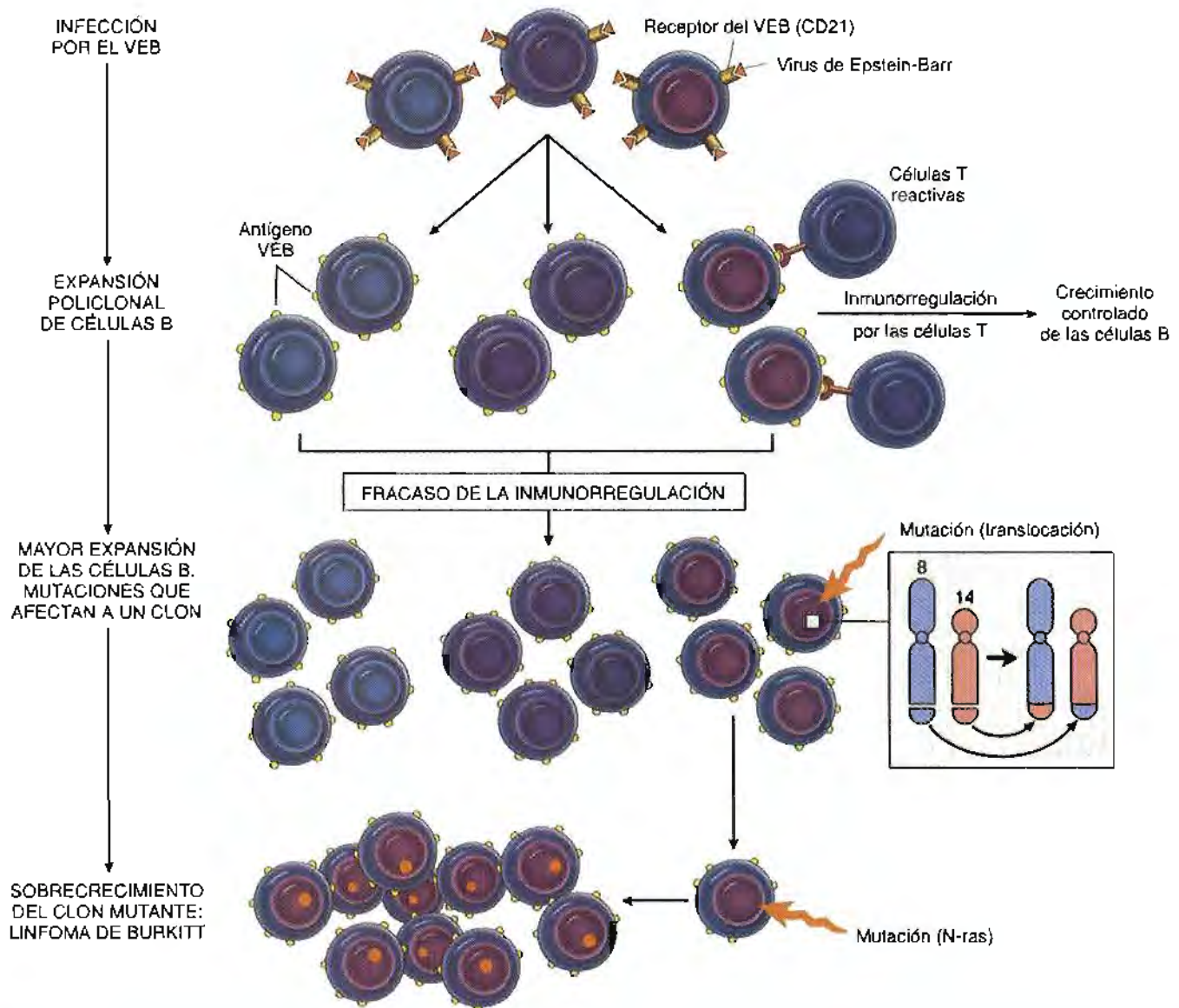


Figura 8-43

Esquema que muestra la posible evolución del linfoma de Burkitt inducido por el virus de Epstein-Barr (VEB).

células B, establece el escenario que facilita la adquisición de la translocación t(8;14) y de otras mutaciones, que en conjunto liberan a las células del control del crecimiento normal. Junto a estos cambios, también se produce una alteración de la expresión del gen viral, como una reducción en la exposición de antígenos que pueden ser reconocidos por las células T citotóxicas.

El desarrollo de linfomas de células B en pacientes inmunodeprimidos ilustra de manera espectacular el papel que desempeña la respuesta inmunitaria del huésped en el control de las células B transformadas por el VEB. Algunos pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y los que reciben un tratamiento inmunosupresor a largo plazo para evitar el rechazo de aloinjertos pueden presentar tumores multifocales de células B en los tejidos linfoides o en el sistema nervioso central. Estos tumores comienzan por ser policlonales, aunque pueden acabar siendo monoclonales. La expresión de antígenos virales como LMP-1 permanece elevada en estas células, por lo que parece que los tumores representan contrapartidas *in vivo* de las líneas de células B inmortalizadas *in vitro* por la infección por el VEB. La observación de que, en algunos casos, los tumores regresan cuando se reduce el tratamiento inmunosupresor demuestra que el crecimiento de las células, dirigido por el VEB, es sensible a la regulación inmunitaria.

El carcinoma nasofaríngeo es otro tumor asociado a la infección por el VEB. Se trata de un cáncer endémico en el sur de China, en algunas regiones de África y en los esquimales. Al contrario que el linfoma de Burkitt, en el 100 % de los carcinomas nasofaríngeos estudiados en cualquier parte del mundo se encuentra DNA del VEB<sup>107</sup>. La integración del virus en las células huésped es clonal, lo que descarta la posibilidad de que la infección por el virus se haya producido una vez desarrollado el tumor. Además, existe una intensa elevación de los anticuerpos frente a los antígenos de la cápside viral, y los pacientes de las áreas endémicas desarrollan anticuerpos IgA antes de la aparición del tumor. Esta correlación del 100 % entre el VEB y el carcinoma nasofaríngeo indica que el virus interviene en la génesis neoplásica, pero (lo mismo que sucede con el linfoma de Burkitt) lo limitado de su distribución geográfica señala también que existen otros cofactores genéticos, ambientales, o de ambos tipos, que contribuyen a su causa<sup>108</sup>. La relación entre el VEB y la patogenia de la enfermedad de Hodgkin se comentará en el Capítulo 15.

**Virus de la hepatitis B.** Los estudios epidemiológicos apoyan fuertemente la existencia de una estrecha asociación entre la infección por el VHB y el cáncer de hígado (Capítulo 19). Este virus es endémico en países del Lejano Oriente y África, regiones en las que la incidencia del carcinoma hepatocelular es máxima. Por ejemplo, en Taiwan, el riesgo de desarrollar cáncer hepático en las personas infectadas por el VHB es 200 veces mayor que el de las no infectadas en la misma zona. Los estudios realizados en animales de experimentación respaldan también la implicación del VHB en el desarrollo del cáncer hepático. Aunque la infección se limita al hombre y al chimpancé, otros hepadnavirus similares provocan cánceres hepatocelulares en las marmotas. A pesar de las convincentes pruebas epidemiológicas e instrumentales, se ignora cuál es el papel causal desempeñado por el VHB en el cáncer hepático humano. En la práctica totalidad de los casos de cáncer hepático relacionado con el virus, el DNA de éste se encuentra inte-

grado en el genoma de la célula huésped y, lo mismo que sucede con el VPH, los tumores son clonales en lo que se refiere a estas inserciones. Sin embargo, el genoma del VHB no codifica oncoproteína alguna y no existe un patrón constante de integración en la vecindad de ningún protooncogén conocido. Por tanto, es probable que el efecto del VHB sea indirecto y, posiblemente, multifactorial<sup>109</sup>. 1) A través de la lesión hepatocelular crónica, y de la consiguiente hiperplasia regenerativa, el VHB expande un conjunto de células que pueden sufrir posteriores alteraciones genéticas. En los hepatocitos con actividad mitótica, las mutaciones podrían ser espontáneas o inducidas por agentes ambientales, como las aflatoxinas de la dieta. 2) El VHB codifica un elemento regulador, llamado *proteína HBx*, que altera el control normal del crecimiento de los hepatocitos infectados mediante la activación de la transcripción de varios genes promotores del crecimiento, como son el factor de crecimiento de tipo insulínico II y los receptores para el factor de crecimiento de tipo insulínico I. 3) La proteína HBx se une a *p53*, alterando sus actividades supresoras del crecimiento<sup>110</sup>. La observación de que los ratones transgénicos para el gen HBx desarrollan cánceres hepáticos respalda el importante papel que desempeña en la patogenia de este tipo de tumores.

Otro virus no DNA, el virus de la hepatitis C, también se halla muy relacionado con la patogenia del carcinoma hepatocelular. Como sucede con el virus de la hepatitis B, las pruebas epidemiológicas de la asociación con el virus de la hepatitis C son convincentes. En este caso, la participación del virus en la patogenia del cáncer hepático parece limitarse a su capacidad para provocar una lesión hepatocelular crónica con su correspondiente regeneración. La actividad mitótica hepática aportaría un suelo fértil para el desarrollo de mutaciones.

## VIRUS RNA ONCOGÉNICOS

Aunque el estudio de los retrovirus animales ha permitido efectuar grandes progresos en el conocimiento de la base molecular del cáncer, sólo un retrovirus humano, el virus de la leucemia de células T humana tipo I (VLTH-I), está claramente implicado en el desarrollo de cáncer.

**Virus de la leucemia de células T humana tipo I.** El VLTH-I se asocia a una forma de leucemia/linfoma de células T endémico en determinadas zonas de Japón y la depresión del Caribe, aunque también ocurren casos esporádicos en todo el mundo, incluido Estados Unidos. Al igual que el virus del SIDA, el VLTH-I tiene tropismo por las células T CD4+, por lo que este subgrupo de células T es la diana principal de la transformación neoplásica. La infección humana requiere la transmisión de las células T infectadas a través de las relaciones sexuales, los derivados sanguíneos o la leche materna. La leucemia sólo aparece en alrededor del 1 % de las personas infectadas y lo hace después de un largo período de latencia de 20 a 30 años. Además de la leucemia, el VLTH-I produce una enfermedad neurológica desmielinizante llamada *paraparesia espástica tropical* (Capítulo 30) y, posiblemente, algunas formas de uveítis y artritis en áreas endémicas<sup>111</sup>.

Existen pocas dudas de que el desarrollo de la leucemia requiere la infección de los linfocitos T por el VLTH-I, pero no se conoce con exactitud cuál es el mecanismo molecular de la transformación. Al contrario de lo observado en varios retrovirus murinos, el VLTH-I no contiene un *v-onc* y no se ha

descubierta que se produzca una integración constante en la proximidad de un protooncogén. Sin embargo, la integración viral en las células leucémicas sigue un patrón clonal. La estructura genómica del VLTH-1 revela las regiones *gag*, *pol*, *env* y la repetición terminal larga (RTL), típicas de otros retrovirus, pero, al contrario que otros virus causantes de leucemias, contiene otra región conocida como *tax*. Parece que el secreto de su actividad inductora de la transformación se encuentra en el gen *tax*, cuyo producto es esencial para la replicación viral, ya que estimula la transcripción del mRNA viral actuando sobre la RTL 5'. Se sabe que la proteína *tax* puede activar también la transcripción de varios genes de la célula huésped, entre ellos *c-fos* y *c-myc*, genes que codifican la citocina IL-2 y su receptor, así como el gen del factor de crecimiento mielóide GM-CSF. Además, *tax* evita la formación del complejo entre CDK4 y su inhibidor p16<sup>INK</sup> (véase anteriormente), con la consiguiente alteración del ciclo celular. A partir de esta y de otras observaciones, puede llegarse a la siguiente conclusión (Fig. 8-44): la infección por el VLTH-1 estimula la proliferación de las células T a través de la acción del gen *tax*, que activa a los genes codificadores del factor de crecimiento de las células T, la IL-2, y a su receptor, estableciendo un sistema autocrino de proliferación. Al mismo tiempo,

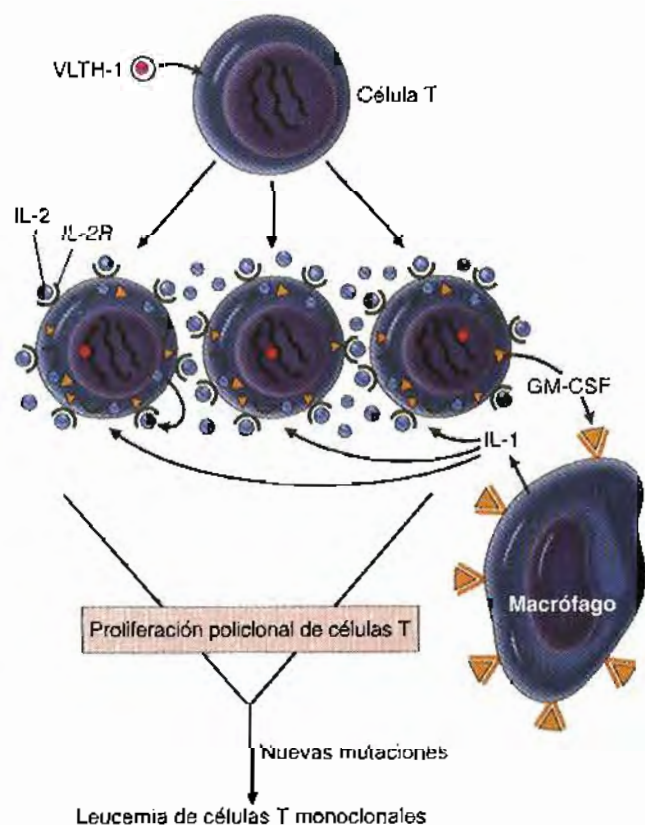


Figura 8-44

Patogénesis de la leucemia/linfoma de células T causada por el virus de la leucemia de células T humana tipo 1 (VLTH-1). El VLTH-1 infecta muchas células T y produce inicialmente una proliferación polyclonal a través de vías autocrinas y paracrinas. En último término, si una de las células T proliferantes sufre mutaciones adicionales, aparecerá una leucemia/linfoma de células monoclonales.

po, el aumento de producción de GM-CSF activa una vía paracrina. Este factor de crecimiento mielóide, actuando en los macrófagos vecinos, induce un aumento de la secreción de otros mitógenos de las células T, como IL-1. Inicialmente, la proliferación de las células T es policlonal, ya que el virus infecta a muchas células. Las células T proliferantes corren un riesgo mayor de sufrir episodios secundarios de transformación (mutaciones) que conducen finalmente al crecimiento no controlado por la IL-2 de una población monoclonal de células T neoplásicas<sup>112</sup>. La aparición de tumores en ratones transgénicos para *tax* confirma la función transformadora de este gen.

#### HELICOBACTER PYLORI

Existen pruebas cada vez más numerosas que relacionan la infección gástrica por la bacteria *H. pylori* con la aparición de linfomas y carcinomas de estómago. Esta asociación es más fuerte en el caso del linfoma de células B que en el de los carcinomas gástricos, y se observa tanto en estudios epidemiológicos como mediante la detección de infección por *H. pylori* en la inmensa mayoría de los casos de linfoma gástrico. Además, en la mayoría de los casos, el tratamiento de la infección por *H. pylori* con antibióticos conlleva la regresión del linfoma. Como los tumores surgen en el tejido linfóide asociado a las mucosas (MALT, *mucosa-associated lymphoid tissue*), a veces reciben el nombre de *MALTomas*. Las células B de las que proceden estos linfomas residen normalmente en las zonas marginales de los folículos linfoides, de donde deriva su nombre alternativo de *linfoma de la zona marginal* (Capítulo 15). Se cree que la infección crónica por *H. pylori* induce la producción de células T reactivas frente al microorganismo y que estas células activan a la población policlonal de células B a través de los factores solubles que secretan. Con el tiempo, surge una población monoclonal de células B proliferantes, pero que aún dependen de las células T. Es probable que esta proliferación monoclonal de células B ceda cuando el tratamiento con antibióticos elimine el estímulo antigénico para las células T. De lo contrario, las células B proliferantes comienzan a acumular mutaciones y se independizan de las células T<sup>113</sup>.

#### DEFENSAS DEL HUÉSPED FRENTE A LOS TUMORES: INMUNIDAD TUMORAL

Como se comentó anteriormente, la transformación neoplásica es el resultado de una serie de alteraciones genéticas, algunas de las cuales pueden dar lugar a la expresión de antígenos sobre la superficie celular que son considerados como extraños por el sistema inmunitario. La idea de que los tumores no son totalmente propios del paciente fue concebida por Ehrlich, quien propuso que el reconocimiento por los mecanismos inmunitarios de las células tumorales autólogas podría ser un mecanismo positivo capaz de eliminar a las células transformadas. Más tarde, Thomas y Burnet formalizaron este concepto acuñando el término de *vigilancia inmunitaria* para referirse al reconocimiento y destrucción de las células tumorales no propias cuando aparecen. El hecho de que se desarrollen cánceres indica que la vigilancia inmunitaria es imperfecta pero, aunque algunos tumores escapan, esta policía no anula

la posibilidad de que otros puedan haber sido eliminados. Por tanto, es necesario profundizar en algunos aspectos de la inmunidad tumoral: ¿Cuál es la naturaleza de los antígenos tumorales? ¿Qué sistemas efectores del huésped pueden reconocer a las células tumorales? ¿Es efectiva la inmunidad antitumoral frente a las neoplasias espontáneas? ¿Pueden aprovecharse las reacciones inmunitarias frente a los tumores para llevar a cabo una inmunoterapia?

## Antígenos tumorales

Muchos tumores inducidos experimentalmente y algunos cánceres humanos poseen antígenos capaces de provocar una respuesta inmunitaria, que pueden dividirse en dos grandes grupos: *antígenos específicos de tumores* (AET), existentes sólo en las células tumorales y en ninguna célula normal, y *antígenos asociados a tumores* (AAT), que se encuentran tanto en las células tumorales como en las normales.

Los AET se describieron por primera vez en los tumores provocados por sustancias químicas en los roedores. En los sistemas experimentales, las propiedades antigénicas de los tumores suele valorarse mediante: 1) la capacidad del animal para resistir un implante tumoral vivo tras la inmunización previa con células tumorales vivas o muertas, 2) la capacidad de los animales huéspedes sin tumor para resistir la inyección de células T sensibilizadas procedentes de un donante singénico inmunizado frente al tumor, y 3) la demostración *in vivo* de la destrucción de las células tumorales por las células T CD8+ citotóxicas procedentes de un animal inmunizado frente al tumor. Con estos métodos, se observa que muchos tumores inducidos por productos químicos expresan antígenos «privados» o «peculiares», no compartidos por otros tumores histológicamente idénticos inducidos por el mismo agente químico, incluso en el mismo animal.

La identidad de los AET en los tumores experimentales y su existencia en los tumores humanos permaneció oculta hasta que se conoció la base molecular del reconocimiento llevado a cabo por las células T. Cuando se supo que los receptores de las células T reconocen los péptidos captados en la hendidura de unión de los antígenos de las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) (Capítulo 7), se hizo evidente que *los AET capaces de desencadenar la respuesta de las células T citotóxicas deben derivar de péptidos que sólo existen en las células tumorales y que son presentados sobre la superficie celular por las moléculas de clase I del MHC*. ¿Cuál es la naturaleza de las proteínas que originan los antígenos específicos de los tumores? ¿Hasta qué punto son específicos los antígenos de los tumores humanos reconocidos por las células T? Las respuestas a estas preguntas están siendo conocidas en la actualidad. Se sabe ya que los tumores humanos expresan antígenos que pueden ser reconocidos por las células T autólogas. Algunos de estos antígenos son específicos del tumor, mientras que muchos otros se expresan también en algunas células normales. Los AET y los AAT reconocidos por las células T se ilustran en la Figura 8-45 y se comentan a continuación<sup>14</sup>.

**Antígenos compartidos específicos de los tumores.** Estos antígenos son codificados por genes silenciosos presentes en prácticamente todos los tejidos adultos, pero expresados por algunos tumores de distintos tipos histológicos. Los anti-

genos prototipo de este grupo son los codificados por la familia de genes *MAGE*. El testículo es el único órgano normal en el que existen proteínas *MAGE*; sin embargo, como las células germinales masculinas no expresan molécula HLA, es imposible que expresen los antígenos *MAGE* en su superficie celular. Por tanto, desde un punto de vista práctico, estos antígenos son específicos de los tumores. Al contrario que los AET de los tumores provocados mediante agentes químicos en los roedores, estos antígenos no son exclusivos de cada tumor, sino que muchos tipos de tumores distintos comparten el mismo antígeno. Por ejemplo, el antígeno *MAGE-1* (antígeno I del melanoma), descubierto inicialmente en los melanomas y que se encuentra en el 37 % de estas neoplasias, aparece también en carcinomas de pulmón, hígado, estómago, esófago y vejiga urinaria. En estos tumores se encuentra un péptido, derivado de la proteína *MAGE-1*, unido al HLA-A1 y presentado a las células T CD8+ específicas sobre la superficie del tumor. Por el momento, se han descubierto al menos 12 genes *MAGE* localizados en el cromosoma Xq. Se identifican asimismo antígenos similares, denominados *GAGE*, *BAGE* y *RAGE*, en diversos tumores humanos. Al igual que la familia de genes *MAGE*, los genes *BAGE* y *GAGE* sólo se expresan en el testículo, mientras que los genes *RAGE* se expresan sólo en las células retinianas que no poseen HLA. No se conoce la razón por la que estos genes se expresan selectivamente en las células tumorales. No existen en ellos mutaciones asociadas a los tumores. Dado que los antígenos *MAGE* se encuentran en muchos tipos distintos de tumores, resultan atractivos como dianas para una eventual inmunoterapia. Por ejemplo, es posible que puedan administrarse antígenos *MAGE* de forma inmunogénica a los pacientes con cáncer, con la idea de potenciar las células T específicas de estos antígenos.

Las mucinas son otro tipo de proteínas que pueden dar origen a AET. En algunos carcinomas pancreáticos, ováricos y mamarios, las células T citotóxicas son capaces de reconocer péptidos derivados de mucinas de la superficie celular anormalmente glucosiladas. En las células normales, la mucina está muy glucosilada, mientras que, en estos cánceres, algunas repeticiones de estos péptidos quedan al descubierto debido a la hipoglicosilación<sup>15</sup>. Desde un punto de vista práctico, las células T citotóxicas que reconocen a estos péptidos son específicas del tumor, ya que en las células normales estos epítopos están ocultos por la cubierta de carbohidratos.

**Antígenos específicos de los tejidos.** Los antígenos de este grupo se encuentran tanto en las células tumorales como en sus contrapartidas normales no transformadas. Por ejemplo, tanto los melanocitos normales como las células de los melanomas expresan tirosinasa. Las células T citotóxicas específicas pueden reconocer los péptidos derivados de esta enzima proteica que las moléculas HLA presentan sobre la superficie celular. Estas células T pueden destruir a las células tumorales así como a los melanocitos normales de la piel. En algunos pacientes, la regresión espontánea del melanoma va acompañada de áreas locales de despigmentación, como si las células T citotóxicas hubieran destruido tanto a las células tumorales como a los melanocitos sanos. Como tanto el ojo como el encéfalo contienen también melanocitos, es necesario considerar con cuidado la posibilidad de una inmunización activa frente a los péptidos derivados de la tirosinasa.

**Antígenos resultantes de mutaciones.** Este tipo de antígenos derivan de las regiones de protooncogenes y de genes



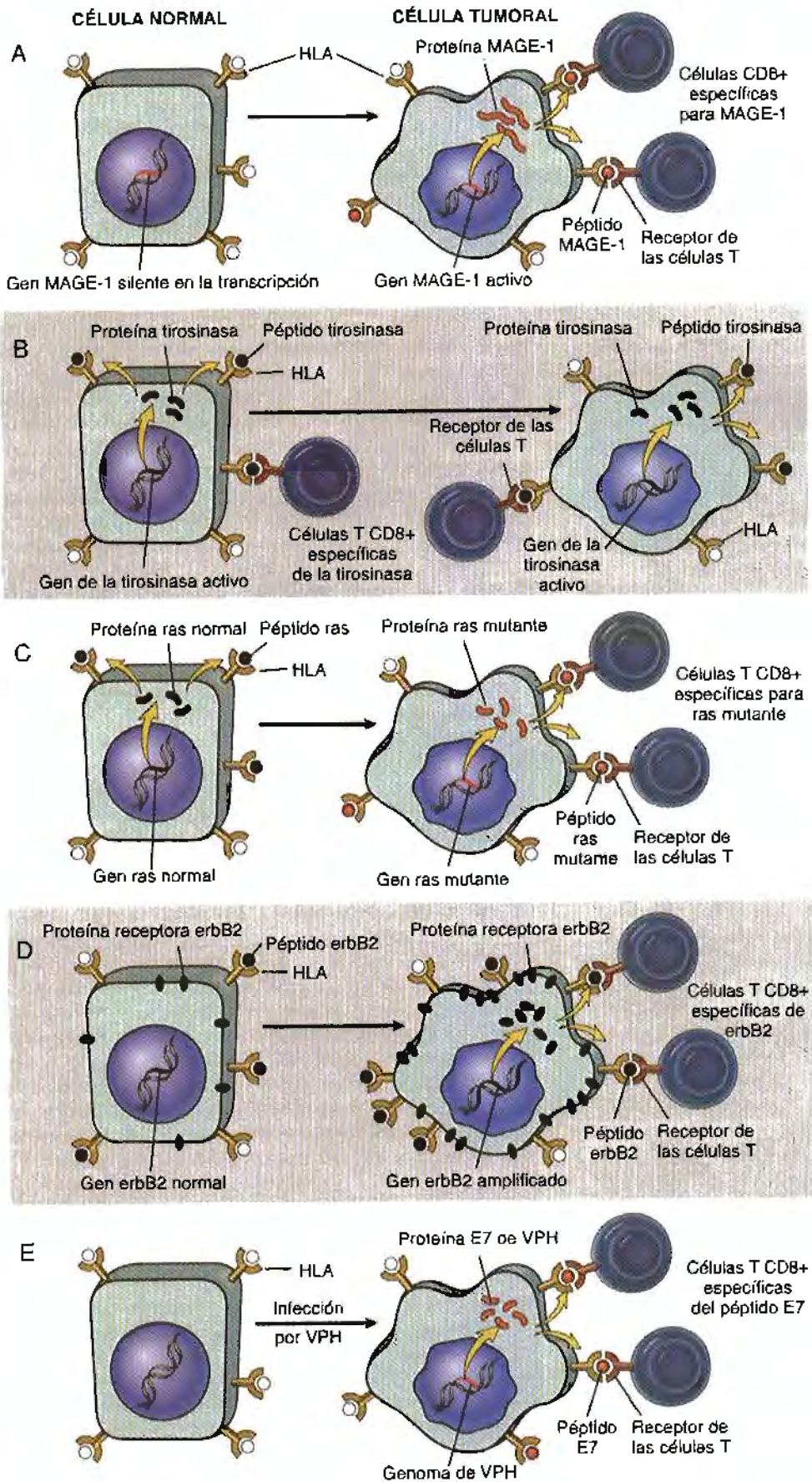


Figura 8-45

Mecanismos moleculares subyacentes a la formación de los antígenos tumorales reconocidos por las células T CD8+.

supresores del cáncer que sufren mutaciones en las células tumorales. Como estas mutaciones sólo existen en las células tumorales, las células T dirigidas contra los productos de las proteínas mutantes son muy específicas del tumor en cuestión. Se han generado células T citotóxicas frente a varios de estos antígenos, entre ellos péptidos derivados de los productos de los genes mutantes *p53*, *K-ras*, *CDK4* y *bc<sub>r</sub>-c-abl*. No existen pruebas de que se produzcan respuestas inmunitarias espontáneas *in vivo* frente a estos antígenos.

**Expresión excesiva de antígenos.** Esta clase de antígenos semiespecíficos del tumor está formada por proteínas codificadas por genes que no están mutados, pero cuya expresión por el tumor es excesiva. A esta categoría pertenece la proteína *c-erbB2* (o *neu*), expresada en exceso por el 30 % de los carcinomas de mama y ovario. Aunque dicha proteína también existe en las células ováricas y mamarias normales, su expresión suele hallarse por debajo del umbral necesario para que pueda ser reconocida por las células T citotóxicas.

**Antígenos virales.** Las células T también pueden reconocer antígenos derivados de virus oncogénicos. En el hombre, el mejor ejemplo es el de los péptidos procedentes de la proteína E7 del VPH-16. Como este virus se encuentra en muchos carcinomas del cuello uterino, las células T citotóxicas pueden lisar las células cancerosas.

**Otros antígenos tumorales.** Otros AAT son proteínas normales, propias del huésped, que no despiertan ninguna respuesta inmunitaria y que tienen escasa importancia funcional en el rechazo de los tumores. No obstante, la detección serológica de estos antígenos es útil para el diagnóstico de algunos tumores, y los anticuerpos producidos frente a ellos pueden ayudar a la inmunoterapia. A continuación, se citan algunos ejemplos.

Los **antígenos oncofetales**, o antígenos embrionarios, se expresan normalmente en los tejidos en desarrollo (embrionarios) pero no en los tejidos normales de los individuos adultos. Es probable que su expresión en algunos tipos de cánceres se deba a la pérdida de la represión de determinados programas genéticos. Los dos mejores ejemplos de antígenos oncofetales, la  $\alpha$ -fetoproteína (AFP) y el antígeno carcinoembrionario (CEA), se comentarán más adelante.

Los **antígenos de diferenciación** son peculiares del estado de diferenciación en el que el cáncer se detiene. Por ejemplo, CD10 (antígeno CALLA), un antígeno expresado en los linfocitos B durante sus primeras fases de diferenciación, aparece en las leucemias y linfomas de células B. De la misma forma, el antígeno prostático específico se expresa en el epitelio prostático tanto normal como canceroso. Ambos son marcadores de diferenciación útiles para el diagnóstico de los tumores linfoides y prostáticos.

## Mecanismos efectores antitumorales

Tanto la inmunidad celular como la humoral pueden ejercer actividad antitumoral. Los efectores celulares que intervienen en la inmunidad se describen en el Capítulo 7, por lo que aquí sólo será necesaria una breve mención de ellos (Fig. 8-46):

- **Linfocitos T citotóxicos.** Se conoce bien cuál es el papel que desempeñan las células T citotóxicas específicamente sensibilizadas en los tumores experimentales. En el ser hu-

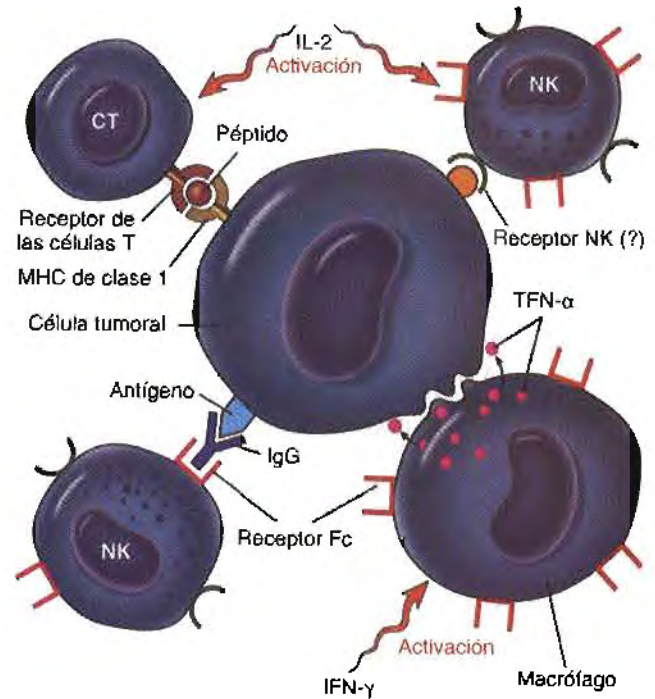


Figura 8-46

Efectores celulares de la inmunidad antitumoral y algunas citocinas que modulan las actividades antitumorales. En la Figura 8-45 se muestra la naturaleza de los antígenos reconocidos por las células T. CT = célula T; NK = célula citotóxica natural NK.

mano, ejercen una función protectora frente a las neoplasias asociadas a virus (p. ej., el linfoma de Burkitt provocado por el VEB o los tumores inducidos por el VPH). Además, la presencia de células T citotóxicas limitadas por el HLA en el interior de varios tumores humanos indica que la acción protectora de la inmunidad celular es más amplia. En muchos casos, estos linfocitos que infiltran los tumores están dirigidos contra los antígenos tumorales definidos por las células T y ya comentados. Es posible recolectar linfocitos que infiltran el tumor, cultivarlos y expandirlos *in vitro* y reinyectarlos al huésped autólogo. Este tipo de inmunoterapia adoptiva ha cosechado algunos éxitos. Entre los perfeccionamientos de esta técnica se encuentra la transferencia de genes de citocinas en los linfocitos que infiltran los tumores para potenciar sus efectos antitumorales.

- **Células citotóxicas naturales.** Las células citotóxicas naturales son linfocitos capaces de destruir células tumorales sin necesidad de sensibilización previa. Tras su activación por la IL-2, las células citotóxicas naturales lisar una amplia variedad de tumores humanos, entre ellos muchos que parecen no ser inmunogénicos para las células T. Por tanto, las células citotóxicas naturales podrían proporcionar la primera línea de defensa frente a muchos tumores. Se ha observado que, en animales de experimentación, estas células son efectivas frente a diversos tumores. Su actividad es máxima frente a los tumores con niveles reducidos de moléculas MHC de clase I, ya que este tipo de moléculas inhibe la citotoxicidad de las células citotóxicas naturales a través de

la ocupación de los receptores inhibitorios expresados en ellas (Capítulo 7). Por tanto, las células de los tumores deficientes en moléculas de clase I que escapan al reconocimiento de las células T podrían sucumbir a las células citolíticas naturales. Los resultados de la inmunoterapia adoptiva con células citolíticas naturales humanas expandidas y activadas *in vitro* son limitados. Además de la lisis directa de las células tumorales, las células citolíticas naturales pueden participar también en la citotoxicidad celular dependiente de los anticuerpos (ADCC) (Capítulo 7).

- **Macrófagos.** Los macrófagos activados muestran cierta citotoxicidad selectiva *in vitro* frente a las células tumorales. Las células T y citolíticas naturales podrían colaborar con los macrófagos en esta reactividad antitumoral, ya que el interferón  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), una citocina fabricada por las células T y citolíticas naturales, es un potente activador de los macrófagos. Éstos pueden destruir a las células tumorales por los mismos mecanismos aplicados a la destrucción de los microorganismos (es decir, producción de metabolitos reactivos del oxígeno) o secretando factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Además de sus muchos otros efectos, esta citocina ejerce efectos líticos para diversas células tumorales.
- Los mecanismos *humorales* también podrían participar en la destrucción de las células tumorales a través de dos mecanismos: activación del complemento e inducción de la ADCC por las células citolíticas naturales.

## INMUNOVIGILANCIA

Dada la variedad de mecanismos antitumorales posibles y potenciales, ¿existe alguna prueba de que funcionen *in vivo* para evitar la aparición de neoplasias? El mejor argumento a favor de la existencia de la inmunovigilancia es la mayor frecuencia de cánceres en los pacientes inmunodeprimidos. Alrededor del 5 % de las personas con inmunodeficiencias congénitas desarrollan cánceres, lo que equivale a una prevalencia 220 veces superior a la previsible. De igual forma, los receptores de trasplantes sometidos a un tratamiento inmunosupresor y los pacientes con SIDA sufren un número mayor de cánceres. La mayoría de estas neoplasias, aunque no todas, son linfomas, a menudo inmunoblásticos de células B. Resulta especialmente ilustrativo el caso de la rara inmunodeficiencia recesiva ligada al sexo denominada XLP<sup>116</sup>. Cuando los niños afectados desarrollan una infección por el VEB, ésta no se manifiesta en la forma habitual autolimitada de mononucleosis infecciosa, sino que en la inmensa mayoría de los casos evoluciona hacia una forma mortal de mononucleosis. Alrededor del 25 % de los pacientes con XLP desarrollan un linfoma maligno.

Casi todos los cánceres aparecen en personas que no tienen ninguna inmunodeficiencia clara. Es evidente, pues, que las células tumorales deben desarrollar mecanismos para escapar o evadirse del sistema inmunitario de los huéspedes inmunocompetentes. Entre estos mecanismos se encuentran los siguientes<sup>117</sup>.

- **Crecimiento selectivo de variantes sin antígenos:** durante la progresión del tumor, podrían resultar eliminados los subclones más inmunogénicos.
- **Pérdida o disminución de la expresión de los antígenos de histocompatibilidad:** las células tumorales pueden no expresar niveles normales de moléculas HLA de clase I, lo

que les permitiría escapar del ataque de las células T citotóxicas. No obstante, estas células podrían servir como diana a las células citolíticas naturales.

- **Ausencia de coestimulación:** recuérdese que la sensibilización de las células T requiere dos señales, una procedente de los péptidos extraños presentados por el MHC y la otra de las moléculas coestimulantes (Capítulo 7): aunque las células tumorales pueden expresar péptidos antigénicos con moléculas de clase I, a menudo no expresan moléculas coestimulantes, lo que no sólo impide la sensibilización, sino que también produce anergia en las células T o, lo que es aún peor, provoca su apoptosis. Para evitar este problema, se ha intentado inmunizar a los pacientes con células tumorales autólogas a las que se ha transferido el gen de la molécula coestimulante B7-1. Asimismo, se han infundido y expandido *in vitro* células dendríticas autólogas, puestas en contacto con antígenos tumorales (p. ej., MAGE-1) e inyectadas de nuevo a los pacientes. Como las células dendríticas expresan niveles elevados de moléculas coestimulantes, cabría esperar que esta inmunización despertara la formación de células T antitumorales.
- **Inmunosupresión:** muchos agentes oncogénicos (p. ej., sustancias químicas y la radiación ionizante) inhiben las respuestas inmunitarias del huésped. Los tumores o sus productos también podrían tener propiedades inmunosupresoras. Por ejemplo, el TGF- $\beta$ , secretado en grandes cantidades por muchos tumores, es un inmunosupresor potente. En algunos casos, la respuesta inmunitaria inducida por el tumor (p. ej., activación de las células T supresoras) podría inhibir por sí misma la inmunidad tumoral.
- **Apoptosis de las células T citotóxicas:** algunos melanomas y carcinomas hepatocelulares expresan el ligando Fas. Estos tumores eliminan a los linfocitos T que expresan Fas con los que entran en contacto, lo que supone la pérdida de las células T específicas frente al tumor<sup>118,119</sup>.

Por tanto, parece que no son pocos los mecanismos por los que las células tumorales pueden vencer al huésped y proliferar, aunque el sistema inmunitario esté intacto.

Aunque la mayor incidencia de tumores en huéspedes inmunodeficientes respalda la existencia de una inmunovigilancia, también el más fuerte de los argumentos en contra de su existencia procede del estudio de los pacientes inmunodeprimidos. La formas más frecuentes de cáncer de los pacientes inmunodeprimidos e inmunodeficientes son los linfomas, especialmente los inmunoblásticos de células B, lo que puede ser una consecuencia de las respuestas inmunoproliferativas anormales ante microorganismos como el VEB o ante los diversos agentes terapéuticos administrados a estos pacientes. Es importante señalar que, en estos enfermos, podría esperarse una incidencia mayor de las formas más frecuentes del cáncer, como los de pulmón, mama o aparato digestivo, que, sin embargo, no se produce.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LOS TUMORES

En esencia, las neoplasias son parásitos. Algunas sólo producen alteraciones triviales, pero otras resultan catastróficas. Todos los tumores, incluso los benignos, pueden dar lugar a

morbilidad y mortalidad. Además, cada nuevo crecimiento requiere un estudio cuidadoso para descartar que se trate de un cáncer. Este diagnóstico diferencial alcanza su máxima importancia en los bultos de la mama femenina, en la que tanto los cánceres como muchos trastornos benignos se manifiestan como masas palpables. De hecho, las lesiones benignas son más frecuentes que las malignas. Aunque la evaluación clínica puede apuntar hacia un tipo de lesión más que hacia otro, «la única masa mamaria que es inequívocamente benigna es la que ha sido extirpada y estudiada anatomopatológicamente». Esto es igualmente cierto para todas las neoplasias. Sin embargo, existen casos en los que el juicio clínico puede atemperar el seguimiento estricto de este aserto. Por ejemplo, los lipomas subcutáneos son muy frecuentes y fáciles de reconocer por su consistencia blanda y depresible. Salvo que resulten molestos, sean objeto de traumatismos o resulten antiestéticos, muchas veces puede optarse por vigilar las lesiones pequeñas para detectar cualquier posible aumento de tamaño significativo. Pueden citarse algunos otros ejemplos, pero basta decir que, *salvo algunas excepciones, todos los tumores deben ser objeto de estudio anatomopatológico*. No sólo pueden ser una neoplasia maligna, sino que incluso las benignas pueden tener muchos efectos adversos. En las secciones siguientes se considerarán: 1) los efectos del tumor en el huésped, 2) la gradación y estadificación clínica del cáncer y 3) el diagnóstico analítico de las neoplasias.

## Efectos del tumor en el huésped

Como es obvio, los cánceres suponen una amenaza mucho mayor para el huésped que los tumores benignos. No obstante, ambos tipos de neoplasias pueden causar problemas, debido a: 1) su localización y presión sobre las estructuras adyacentes, 2) su actividad funcional como, por ejemplo, la síntesis de hormonas, 3) las hemorragias e infecciones secundarias cuando se ulceran a través de superficies naturales adyacentes y 4) la aparición de síntomas agudos causados por su rotura o infarto. Cualquier metástasis puede producir también las mismas consecuencias. Además, los cánceres pueden ser los responsables de caquexia o de síndromes paraneoplásicos.

## EFFECTOS LOCALES Y HORMONALES

Un ejemplo de enfermedad relacionada con una localización crítica es el adenoma hipofisario. Aunque es un tumor benigno y posiblemente no produzca hormonas, su crecimiento expansivo puede destruir el resto de la hipófisis, provocando así una grave endocrinopatía. De la misma forma, los cánceres originados en una glándula endocrina o que metastatizan en ella pueden dar lugar a una insuficiencia hormonal por destrucción de la glándula. Las neoplasias intestinales, tanto benignas como malignas, pueden provocar una obstrucción cuando alcanzan un tamaño suficiente. En raras ocasiones, el peristaltismo tracciona de la neoplasia produciendo una invaginación obstructiva (Capítulo 18).

Los tumores de las glándulas endocrinas pueden producir manifestaciones secundarias a la producción de hormonas. Esta actividad funcional es más típica de los tumores benignos que de los malignos, cuyo grado de indiferenciación suele provocar la pérdida de esta capacidad. Un adenoma benigno

de las células  $\beta$  de los islotes pancreáticos de menos de 1 cm de diámetro puede producir insulina suficiente como para causar una hipoglucemia mortal. Además, los tumores no endocrinos pueden elaborar hormonas o productos de tipo hormonal, y dar lugar a síndromes paraneoplásicos (véase más adelante). El crecimiento erosivo y destructivo de los cánceres o la presión ejercida por la expansión de un tumor benigno sobre una superficie natural, como la piel o la mucosa gastrointestinal, pueden dar lugar a ulceraciones, infecciones secundarias y hemorragias. Así, la melena (sangre en las heces) y la hematuria son características de las neoplasias intestinales y de la vía urinaria. De esta forma, las neoplasias, tanto benignas como malignas, pueden causar problemas por múltiples mecanismos, aunque todos ellos son mucho menos frecuentes que la caquexia de la malignidad.

## CAQUEXIA DEL CÁNCER

Los pacientes con cáncer sufren una pérdida progresiva de grasa y de masa corporal magra, acompañada de debilidad, anorexia y anemia intensas. Este síndrome de emaciación recibe el nombre de *caquexia*. La causa de la caquexia del cáncer no está clara, pero apenas hay dudas de que no se debe a las demandas nutritivas del tumor. Es raro que un cáncer crezca con la rapidez de un feto y son muchas las mujeres que, cuando se pesan en el puerperio, lamentan no haber sufrido sólo un poco de «caquexia». Los escasos datos existentes indican que la caquexia se debe a la acción de factores solubles, como las citocinas producidas por el tumor o por el propio huésped en respuesta a aquél.

Clínicamente, la anorexia es un problema frecuente de los enfermos con cáncer, incluso en ausencia de una obstrucción mecánica producida por un tumor gastrointestinal. La disminución de la ingestión de alimentos se ha relacionado con alteraciones del gusto y del control central del apetito, pero la reducción de la ingestión no basta por sí sola para explicar la caquexia de la malignidad. En los pacientes con cáncer, a pesar de la reducción del aporte alimentario, el gasto calórico suele permanecer alto y el índice metabólico basal aumenta. Por el contrario, en la inanición se produce una reducción adaptativa de este índice<sup>120</sup>. Además, en la caquexia del cáncer, la pérdida afecta por igual a la grasa y al músculo, mientras que en la inanición la masa muscular permanece relativamente conservada a expensas de los depósitos de grasa. No se conocen las bases de estas alteraciones metabólicas. Muchos de los cambios asociados a la caquexia del cáncer, entre ellos la pérdida de apetito y las alteraciones del metabolismo de las grasas, pueden reproducirse administrando TNF- $\alpha$  a animales de experimentación. Por tanto, se ha sospechado que el TNF- $\alpha$ , producido por los macrófagos o posiblemente por algunas células tumorales, podría ser un mediador del síndrome de emaciación que acompaña al cáncer<sup>121</sup>. Otras citocinas, como la IL-1 y el IFN- $\gamma$ , actúan de manera sinérgica con el TNF- $\alpha$ . Además de estas citocinas, existen pruebas de la existencia de otros factores solubles que incrementan el catabolismo del músculo y del tejido adiposo, actuando directamente sobre la grasa y las proteínas musculares. En el suero de animales y pacientes con caquexia cancerosa se ha aislado un factor que moviliza las proteínas, y resulta muy notable que la administración de inyecciones de preparaciones purificadas de este factor a ratones sanos provoque en ellos una pérdida rápida de

peso, sin reducción de su ingestión de alimentos<sup>122</sup>. Por tanto, parece que son varios los factores solubles que colaboran en la malnutrición de los pacientes con cáncer. La identificación y neutralización de estos factores ayudaría a mejorar la caquexia del cáncer.

## SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS

Los *síndromes paraneoplásicos* son conjuntos de síntomas que afectan a los pacientes con cáncer y que no pueden explicarse por el efecto del tumor local, por el de las metástasis ni por la elaboración de hormonas propias del tejido del que procede el tumor. Estos síndromes afectan a alrededor del 10 % de los pacientes con enfermedades malignas. A pesar de su relativa infrecuencia, su diagnóstico es importante, ya que<sup>123</sup>:

- En primer lugar, pueden constituir la primera manifestación de una neoplasia oculta.
- En segundo lugar, pueden dar lugar a importantes problemas clínicos que incluso lleguen a ser mortales.
- Por último, pueden simular una enfermedad metastásica y, por tanto, confundir el enfoque terapéutico.

En la Tabla 8-11, se presenta una clasificación de los síndromes paraneoplásicos y de sus presuntos orígenes. A continuación, se comentan brevemente los síndromes más frecuentes e interesantes.

Las *endocrinopatías* constituyen algunos de los síndromes paraneoplásicos más frecuentes<sup>124</sup>. Como las células originales de las que procede el cáncer no son endocrinas, la actividad funcional del tumor recibe el nombre de *producción hormonal ectópica*. La endocrinopatía más frecuente es el síndrome de Cushing. Alrededor del 50 % de los pacientes con este tipo de endocrinopatía tienen un carcinoma de pulmón, especialmente de células pequeñas. El síndrome se debe a la producción excesiva de hormona adrenocorticotropa (ACTH) o de péptidos de tipo ACTH. El precursor de esta hormona es una gran molécula, conocida como proopiomelanocortina (POMC). Los pacientes con cáncer de pulmón y síndrome de Cushing tienen elevadas concentraciones séricas de POMC y ACTH. El primero no se encuentra en el suero de los enfermos con exceso de ACTH de origen hipofisario.

Probablemente, el síndrome paraneoplásico más frecuente es la *hipercalcemia* y, a la inversa, la hipercalcemia claramente sintomática está relacionada la mayor parte de las veces con alguna forma de cáncer, más que con un hiperparatiroidismo. En la asociación entre cáncer e hipercalcemia intervienen dos procesos generales: 1) la osteólisis inducida por el cáncer, ya sea éste primitivo del hueso, como sucede con el mieloma múltiple, o metastásico, y 2) la producción de sustancias con efecto hipercalcémico por los tumores extraóseos. *La hipercalcemia debida a las metástasis esqueléticas no constituye un síndrome paraneoplásico.*

Son varios los factores humorales asociados a la hipercalcemia paraneoplásica de los procesos malignos<sup>124</sup>. De ellos, quizá el más importante sea una molécula parecida, pero no idéntica, a la hormona paratiroidea (PTH). La llamada proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP) sólo se parece a la hormona natural en su porción amino terminal. Comparte varias de las funciones biológicas de la PTH y actúa uniéndose al receptor de la hormona. Al contrario que ésta, la PTHrP se produce en muchos tejidos, entre ellos la piel (que-

ratinocitos), el músculo, el hueso y el ovario. Sin embargo, las cantidades producidas por las células normales son pequeñas. Parece que regula el transporte del calcio en la mama lactante y a través de la placenta. Además de la PTHrP, otras sustancias, como la IL-1, el TGF- $\alpha$ , el TNF- $\alpha$  y la dihidroxivitamina D, podrían intervenir en la hipercalcemia de la malignidad. Los tumores que con mayor frecuencia se asocian a hipercalcemia paraneoplásica son los carcinomas de mama, pulmón, riñón y ovario. En el caso del pulmón, la hipercalcemia se observa más a menudo en los carcinomas epidermoides que en los de células pequeñas (que se asocian sobre todo a endocrinopatías).

Los *síndromes paraneoplásicos neuromiopáticos* adoptan formas diversas, entre ellas neuropatías periféricas, degeneración cortical cerebelosa, una polimiositis similar a una poliomiositis y un síndrome miasténico similar a la *miastenia grave*. No se conoce la causa de estos síndromes, aunque en algunos casos se han detectado anticuerpos presumiblemente dirigidos contra las células tumorales que establecen reacciones cruzadas con neuronas. Se ha propuesto que los cánceres viscerales podrían expresar ectópicamente algunos antígenos nerviosos. Por razones desconocidas, el sistema inmunitario reconoce a estos antígenos como extraños y desencadena una respuesta inmunitaria<sup>125</sup>.

La *acantosis nigricans* se caracteriza por parches de color negro-grisáceo de hiperqueratosis verrucosa de la piel. Esta alteración adopta raras veces la forma de una enfermedad de tipo genético en jóvenes o adultos. Junto a ella, alrededor del 50 % de los casos afectan a personas generalmente mayores de 40 años y se asocian a algún tipo de cáncer. En ocasiones, las alteraciones eutáneas aparecen antes de que se descubra la neoplasia<sup>126</sup>.

La *osteoartrropatía hipertrófica* afecta al 1 a 10 % de los pacientes con carcinomas broncogénicos, siendo más rara la asociación con otras formas de cáncer. Se caracteriza por 1) *neoformación perióstica*, sobre todo de los extremos distales de los huesos largos, los metatarsianos, los metacarpianos y las falanges proximales, 2) *artritis de las articulaciones adyacentes* y 3) *acropaquias*. Aunque la osteoartrropatía es rara en los pacientes sin cáncer, las acropaquias de los dedos de las manos pueden encontrarse en las hepatopatías, en las enfermedades pulmonares difusas, en las cardiopatías congénitas cianóticas, en la colitis ulcerosa y en otros trastornos. La causa de la osteoartrropatía hipertrófica se desconoce.

En asociación con distintas formas de cáncer pueden encontrarse varias *manifestaciones vasculares y hematológicas*. Como ya se mencionó al hablar de la trombosis (Capítulo 5), a veces aparece una *tromboflebitis migratoria* (síndrome de Trousseau) asociada a cánceres profundos, sobre todo carcinomas del páncreas o del pulmón. Existen diversos trastornos clínicos que pueden complicarse con una coagulación intravascular diseminada (Capítulo 14). La forma aguda de ésta se asocia sobre todo a la leucemia promielocítica y al adenocarcinoma prostático. Sobre las válvulas cardíacas (principalmente del lado izquierdo) se forman vegetaciones fibrinosas, no bacterianas, pequeñas y blandas, que afectan en especial a enfermos con adenocarcinomas secretores de moco en estadios avanzados. Estas lesiones, llamadas *endocarditis trombotica no bacteriana*, se describen con mayor detalle en el Capítulo 13 y constituyen una fuente potencial de émbolos que pueden complicar aún más la evolución del paciente.

Tabla 8-11. SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS

Síndromes clínicos	Formas principales de cáncer subyacente	Mecanismo causal
<b>Endocrinopatías</b>		
Síndrome de Cushing	Carcinoma de células pequeñas de pulmón Carcinoma de páncreas Tumores neurales	ACTH o sustancia similar a la ACTH
Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética	Carcinoma de células pequeñas de pulmón; neoplasias intracraneales	Hormona antidiurética u hormonas natriuréticas auriculares
Hipercalcemia	Carcinoma epidermoide de pulmón Carcinoma de mama Carcinoma renal Leucemia/linfoma de células T del adulto Carcinoma de ovario	Péptido relacionado con la hormona paratiroidea, TGF- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , IL-1
Hipoglucemia	Fibrosarcoma Otros sarcomas mesenquimales Carcinoma hepatocelular	Insulina o sustancia similar a la insulina
Síndrome carcinoide	Adenoma bronquial (carcinoide) Carcinoma de páncreas Carcinoma gástrico	Serotonina, bradíciclinina, histamina?
Policitemia	Carcinoma renal Hemangioma cerebeloso Carcinoma hepatocelular	Eritropoyetina
<b>Síndromes nerviosos y musculares</b>		
Miastenia	Carcinoma bronquial	Inmunitario
Trastornos del sistema nervioso central y periférico	Carcinoma de mama	
<b>Trastornos dermatológicos</b>		
Acantosis nigricans	Carcinoma gástrico Carcinoma de pulmón Carcinoma uterino	¿Inmunitario? ¿Secreción de factor de crecimiento epidérmico?
Dermatomositis	Carcinoma bronquial, de mama	¿Inmunitario?
<b>Cambios óseos, articulares y de tejidos blandos</b>		
Osteoartropatía hipertrófica y acropaquias	Carcinoma bronquial	Desconocido
<b>Cambios vasculares y hematológicos</b>		
Trombosis venosa (fenómeno de Trousseau)	Carcinoma pancreático Carcinoma bronquial Otros cánceres.	Productos tumorales (mucinas que activan la coagulación)
Endocarditis trombótica no bacteriana	Carcinomas avanzados	Hipercoagulabilidad
Anemia	Neoplasias tímicas	Desconocido
<b>Otros</b>		
Síndrome nefrótico	Varios cánceres	Antígenos tumorales, complejos inmunitarios

ACTH, hormona adrenocorticotropa; TGF, factor transformador del crecimiento; TNF, factor de necrosis tumoral; IL, interleucina.

## Gradación y estadificación de los tumores

Para que sea posible comparar los resultados finales de las distintas formas de tratamiento del cáncer, especialmente entre centros hospitalarios distintos, debe haber cierto grado de comparabilidad entre las neoplasias a estudiar. Debido a ello, se han desarrollado sistemas para expresar, al menos en términos semicuantitativos, el nivel de diferenciación, o *grado*, y la magnitud de la extensión del cáncer en el paciente, o *estadio*, como parámetros de la gravedad clínica de la enfermedad.

La gradación de un cáncer se realiza mediante el grado de diferenciación de las células tumorales y por el número de mitosis existentes en el tumor, ya que se admite que estos dos factores son proporcionales a la agresividad de la neoplasia. De esta forma, los cánceres se clasifican como grados I a IV, según aumenta su anaplasia. Los criterios para definir cada uno de los grados varían con cada forma de tumor, por lo que no se detallarán aquí, pero en esencia todos intentan juzgar hasta qué punto las células del tumor son parecidas o no a sus contrapartidas normales. Aunque el grado histológico es útil,

la correlación entre el aspecto microscópico y el comportamiento biológico no es, ni mucho menos, perfecta. Por tanto, reconociendo este problema y con objeto de evitar una cuantificación falsa, resulta habitual caracterizar a las neoplasias en términos descriptivos, por ejemplo, adenocarcinoma de estómago secretor de moco, bien diferenciado, o tumor maligno retroperitoneal muy indiferenciado, probablemente sarcoma. En general y con pocas excepciones, como son los sarcomas de los tejidos blandos, el valor clínico de la gradación de los tumores es inferior al de la estadificación.

*La estadificación de los cánceres se establece según el tamaño de la lesión primaria, la magnitud de la propagación a los ganglios linfáticos regionales, y la existencia o no de metástasis.* En la actualidad existen dos sistemas principales en uso, uno desarrollado por la Union Internationale Contre Cancer (UICC) y el otro por el American Joint Committee (AJC) on Cancer Staging. La UICC utiliza el llamado sistema *TNM*: *T* para el tumor primario, *N* para los ganglios linfáticos regionales y *M* para las metástasis. La estadificación *TNM* varía con cada forma específica de cáncer, aunque se basa siempre en unos principios generales. A medida que la lesión aumenta de tamaño, pasa de T1 a T4. Se añade T0 para indicar la lesión *in situ*. N0 significa que no hay afectación ganglionar, y N1 a N3 denotan afectación de un número progresivo de ganglios. M0 significa que no hay metástasis a distancia, y M1 o, a veces, M2 indican la presencia de metástasis hematógenas así como cierta cuantificación de su número.

El sistema AJC recurre a una nomenclatura algo distinta y divide a todos los cánceres en estadios 0 a IV, incorporando a cada uno de estos estadios el tamaño de la lesión primaria y la presencia de extensión ganglionar y de metástasis a distancia. El uso de estos sistemas de estadificación, así como otros detalles, se describen más adelante, con cada uno de los distintos tumores. Sin embargo, merece la pena insistir aquí en que la estadificación de la enfermedad neoplásica ha adquirido gran importancia en la selección de la forma óptima de tratamiento de cada paciente. De hecho, se ha demostrado que el valor clínico de la estadificación es superior al de la gradación.

## Diagnóstico analítico del cáncer

Cada año, el enfoque del diagnóstico analítico se hace más complejo y especializado. Los expertos dividen en varios subgrupos a la práctica totalidad de las neoplasias mencionadas en este texto; sin embargo, antes de comenzar a cortar debemos aprender a andar. En las secciones siguientes, se intenta presentar el estado actual del tema, evitando detalles sobre los métodos.

**Métodos histológico y citológico.** En la mayoría de los casos, el diagnóstico de cáncer no es difícil. Los dos extremos del espectro malignidad-benignidad no crean ningún tipo de problema; sin embargo, en los casos intermedios se encuentra una «tierra de nadie», en la que hay que tomar precauciones. Este aspecto ha sido ya suficientemente subrayado, por lo que aquí nos centraremos en los papeles que deben desempeñar los clínicos (a menudo cirujanos) y los anatomopatólogos en el establecimiento de un diagnóstico correcto.

Los clínicos tienden a minusvalorar la importante contribución que hacen al diagnóstico de las neoplasias. Los datos clínicos son imprescindibles para llegar al diagnóstico anatomo-

patológico. Así, las alteraciones producidas en la piel o en las mucosas por la radiación pueden ser similares al cáncer. Los cortes tomados de una fractura en fase de consolidación pueden ser muy parecidos a un osteosarcoma. Además, el estudio de una lesión sólo será tan bueno como lo permita la muestra sobre la que se hace. Ésta debe ser adecuada y representativa y estar bien conservada. Existen varias formas de obtener el material: 1) extirpación o biopsia, 2) aspiración con aguja y 3) extensiones citológicas. Cuando no es posible extirpar una lesión pequeña, la selección del lugar adecuado para hacer una biopsia en un tumor grande debe hacerse teniendo en cuenta que los bordes pueden no ser representativos y que el centro puede estar muy necrótico. En la búsqueda de los linfomas diseminados (que afectan a muchos ganglios linfáticos), los de la región inguinal que drenan grandes áreas del cuerpo suelen mostrar cambios reactivos que pueden enmascarar la afectación neoplásica. Es obvio que la conservación de la muestra es importante, y ello implica acciones tales como su rápida inmersión en un fijador (p. ej., formol), conservación de una parte en fijadores especiales (p. ej., glutaraldehído) para microscopía electrónica o congelación rápida, que permite un estudio óptimo de hormonas o receptores. A veces, es deseable solicitar «biopsias intraoperatorias», por ejemplo, para establecer la naturaleza de una lesión mamaria, o para valorar los márgenes de un cáncer operado y confirmar que se ha extirpado la totalidad de la neoplasia. Con ese método pueden hacerse cortes de una muestra congelada que permiten llegar a un diagnóstico en cuestión de minutos. En manos expertas y competentes, el diagnóstico en congelación es muy exacto, aunque existen algunos ejemplos concretos en los que es necesario contar con el mejor detalle histológico aportado por los métodos habituales, por ejemplo, cuando se plantea la indicación de una cirugía extraordinariamente radical como la amputación de una extremidad. A pesar de los inconvenientes que ello trae consigo, es mejor esperar uno o dos días que efectuar una intervención inadecuada o innecesaria.

Otro método ampliamente utilizado para el diagnóstico de los tumores es la *aspiración con aguja fina*. El procedimiento consiste en aspirar células y líquido, con una aguja de pequeño calibre, y estudiar el material extraído en una extensión citológica teñida. Este método se utiliza sobre todo para valorar lesiones fácilmente palpables de localizaciones como la mama, el tiroides, los ganglios linfáticos y, con ayuda de agujas especiales, la próstata. Las técnicas modernas de imagen permiten ampliar el método a lesiones de estructuras profundas, por ejemplo, los ganglios linfáticos pélvicos. La aspiración con aguja fina es menos agresiva y más rápida de llevar a cabo que las biopsias con aguja. En manos expertas, es una técnica extraordinariamente fidedigna, rápida y útil.

Las *extensiones citológicas (Pap)* constituyen otro método para la detección del cáncer (Capítulo 24). Esta técnica se utiliza ampliamente para detectar el carcinoma del cuello uterino, a menudo en estadio *in situ*, así como en muchas otras formas de sospecha de malignidad, como, por ejemplo, el carcinoma endometrial, el broncogénico, los tumores de próstata y vejiga, o los carcinomas gástricos, para la identificación de células tumorales en los líquidos abdominal, pleural, articular o cefalorraquídeo y, con menos frecuencia, en otras formas de neoplasia.

Como ya se indicó, las células cancerosas son menos cohesivas y muestran distintas alteraciones morfológicas agrupadas bajo el término de *anaplasia*. Por tanto, en las células des-

camadas pueden valorarse las características de anaplasia que indican su origen canceroso (Figs. 8-47 y 8-48). Al contrario que en el estudio histológico, en este caso el juicio diagnóstico depende de la citología celular individual o, quizá en el mejor de los casos, de un grupo de pocas células, sin el apoyo de las alteraciones arquitectónicas, la falta de orientación de unas células en relación a las otras y (quizá lo más importante) sin pruebas de la capacidad infiltrante de las células. No obstante, este método permite diferenciar entre células normales, displásicas y cancerosas y, además, reconocer las alteraciones celulares características del carcinoma *in situ*. El control del cáncer cervical es el mejor testimonio del valor del método citológico.

Aunque la histología y la citología exfoliativa siguen siendo los métodos más utilizados en el diagnóstico del cáncer, constantemente se añaden nuevas técnicas al arsenal de los anatomopatólogos quirúrgicos. Algunas, como la inmunohistoquímica, son ya métodos bien establecidos y ampliamente utilizados; otras, como los métodos moleculares, están abriéndose camino con rapidez hacia la categoría de «habitual». Sobre estas modalidades diagnósticas sólo se expondrán algunas nociones.

**Inmunocitoquímica.** La disponibilidad de anticuerpos monoclonales específicos ha facilitado enormemente la identificación de productos celulares y de marcadores de superficie. A continuación, se exponen ejemplos de la utilidad de la inmunohistoquímica en el diagnóstico o el tratamiento de las neoplasias malignas<sup>127</sup>.

- **Clasificación de tumores malignos indiferenciados:** en muchos casos, la falta de diferenciación de tumores malignos de orígenes distintos hace que sean muy parecidos, lo que dificulta su diferenciación en los cortes teñidos con hematoxilina y eosina. Por ejemplo, algunos carcinomas anaplásicos, linfomas malignos, melanomas y sarcomas pueden tener un aspecto muy similar, pero es necesario identificarlos con exactitud ya que su pronóstico y tratamiento son



Figura 8-47

Una extensión citológica cervicovaginal normal que muestra células pavimentosas grandes y aplanadas y grupos de células metaplásicas; entre ellas existen neutrófilos. No se observan células malignas. (Cortesía del Dr. P. K. Gupta, Departamento de Anatomía Patológica y Laboratorio, Centro Médico de la Universidad de Pennsylvania, Filadelfia, PA.)

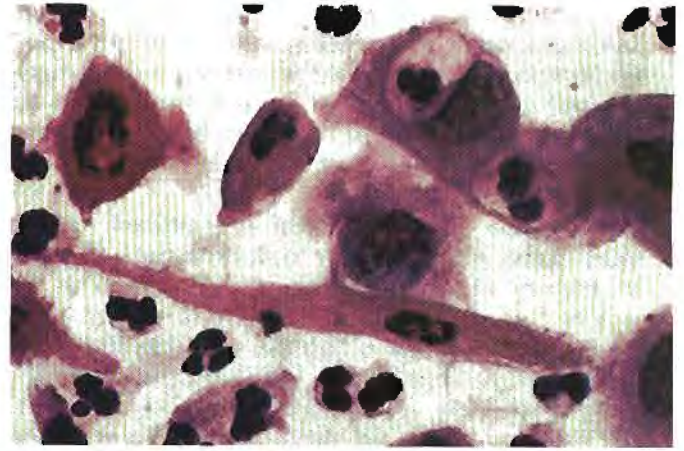


Figura 8-48

Extensión cervicovaginal anormal en la que se observan numerosas células malignas con núcleos hiper cromáticos y pleomorfos; entre ellas existen algunos leucocitos polimorfonucleares normales. (Cortesía del Dr. P. K. Gupta, Departamento de Anatomía Patológica y Laboratorio, Centro Médico de la Universidad de Pennsylvania, Filadelfia, PA.)

distintos. Para estos casos, resultan útiles los anticuerpos monoclonales dirigidos contra los filamentos intermedios, ya que las células tumorales contienen a menudo los que son característicos de su estirpe. Por ejemplo, la presencia de queratina, detectada por inmunohistoquímica, indica que se trata de un tumor de origen epitelial (carcinoma) (Fig. 8-49), mientras que la desmina es específica de las neoplasias de origen muscular.

- **Clasificación de leucemias y linfomas:** la inmunocitoquímica (en unión con la inmunofluorescencia) resulta también útil para la identificación y clasificación de los tumores surgidos de las células T y B y de las del sistema mononuclear-fagocitario. En el Capítulo 15 se enumeran los distintos anticuerpos monoclonales dirigidos contra los diferentes tipos de células linfohematopoyéticas.

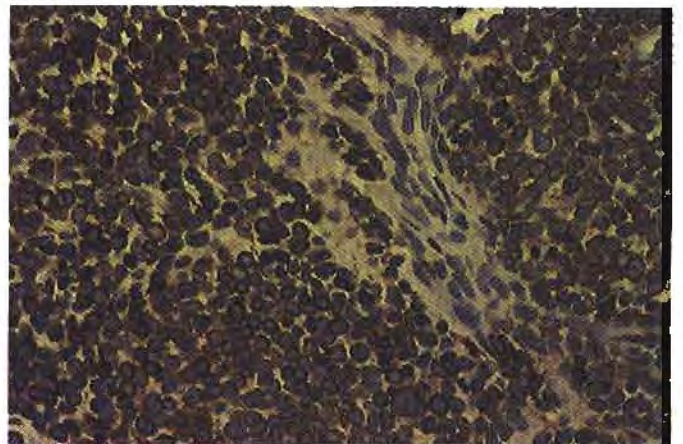


Figura 8-49

Tinción de un tumor indiferenciado con inmunoperoxidasa antiqueratina. La tinción marrón oscura de la queratina indica la naturaleza epitelial (carcinoma) del tumor.



- **Determinación del lugar de origen de los tumores metastásicos:** en muchos pacientes, la primera manifestación del cáncer son las metástasis. En algunos de estos casos, la localización primaria es evidente o resulta fácil de descubrir por sus manifestaciones clínicas o radiológicas. Sin embargo, cuando el origen no está claro, la detección inmunohistoquímica de antígenos específicos de tejidos u órganos en una muestra de la biopsia de un depósito metastásico permitirá identificar el origen del tumor. Por ejemplo, el antígeno prostático específico y la tiroglobulina son marcadores de los tumores de la próstata y el tiroides, respectivamente.
- **Detección de moléculas con significado pronóstico o terapéutico:** la detección inmunohistoquímica de receptores hormonales (estrógenos/progesterona) en las células del cáncer de mama tiene valor pronóstico y terapéutico, ya que estos cánceres pueden responder a un tratamiento con antiestrógenos (Capítulo 25). En general, el pronóstico es mejor en los cánceres de mama provistos de receptores hormonales. También pueden detectarse con inmunohistoquímica los productos proteicos de oncogenes como *c-erbB2*, siendo de peor pronóstico los cánceres de mama con una expresión excesiva.

**Diagnóstico molecular.** Son varias las técnicas moleculares (algunas establecidas, otras aún en fase de investigación) que se aplican al diagnóstico o, en algunos casos, al pronóstico de los tumores<sup>128</sup>.

- **Diagnóstico de las neoplasias malignas.** Aunque los métodos moleculares no son fundamentales en el diagnóstico del cáncer, en determinados casos tienen un valor considerable a este respecto. Estas técnicas son útiles para diferenciar las proliferaciones benignas (policlonales) de células T o B de las malignas (monoclonales). Como se expuso en el Capítulo 7, es posible identificar las proliferaciones monoclonales de las células T o B según los reordenamientos clonales de sus genes de receptores de antígenos. Muchas neoplasias hematopoyéticas (leucemias y linfomas) se asocian a translocaciones específicas que activan a los oncogenes. La detección de estas translocaciones, generalmente mediante el análisis citogenético o con la técnica FISH (Capítulo 6), suele ayudar mucho al diagnóstico. En algunos casos, las técnicas moleculares revelan translocaciones u otros reordenamientos no detectables en el estudio citogenético. Así, por ejemplo, la detección de las transcripciones *bcr-c-abl* mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) permite hacer el diagnóstico de leucemia mieloide crónica, incluso en casos en los que los resultados de la citogenética son negativos. La detección molecular de las translocaciones es también muy útil en el diagnóstico de algunos sarcomas (Capítulo 28), ya que, a menudo, resulta difícil obtener preparaciones cromosómicas de los tumores sólidos. Por ejemplo, muchos sarcomas de la infancia, llamados tumores de células redondas (Capítulo 11) pueden ser difíciles de diferenciar entre sí sólo mediante el estudio morfológico. Utilizando análisis sensibles de translocaciones específicas, basados en la PCR, es fácil llegar al diagnóstico de uno de estos tumores, el sarcoma de Ewing  $[t(11;22)(q24;q12)]$ <sup>129</sup>.
- **Pronóstico de los tumores malignos.** Algunas alteraciones genéticas se asocian a un mal pronóstico, por lo que su de-

tección permite estratificar a los pacientes en relación con el tratamiento. Como ejemplo, puede citarse que la amplificación del gen *N-myc* y las deleciones de 1p constituyeron factores de mal pronóstico en los pacientes con neuroblastoma. Estas alteraciones pueden detectarse mediante el análisis citogenético habitual en el 30 % de los casos; en el resto, hay que recurrir a los métodos FISH o PCR.

- **Detección de la enfermedad residual mínima.** Tras el tratamiento de un paciente con leucemia o linfoma, la monitorización de las secuencias peculiares de ácido nucleico generadas por la translocación pueden amplificarse con una técnica de PCR, lo que permite detectar una enfermedad residual mínima o el inicio de una reactivación. Por ejemplo, la detección de las transcripciones *bcr-c-abl* con PCR proporciona una medida de las células leucémicas residuales en los pacientes con leucemia mieloide crónica tratados. De igual modo, la detección de las mutaciones específicas de *K-ras* en las muestras de heces de los pacientes tratados de carcinoma de colon permite detectar la posible recidiva del tumor. No se conoce cuál es la importancia clínica de la enfermedad mínima detectada sólo con PCR, pero en este momento se están llevando a cabo varios estudios a este respecto.
- **Diagnóstico de la predisposición hereditaria al cáncer.** Como se comentó anteriormente, las mutaciones de varios genes supresores del cáncer en la línea germinal, entre ellos BRCA1, BRCA2 y el protooncogén RET, se asocian a un riesgo extraordinariamente alto de desarrollo de determinados tipos de cánceres. Por tanto, la detección de los portadores de estas mutaciones en las familias de pacientes afectados o entre las personas con alto riesgo de ser portadores de mutaciones se ha convertido en una medida preventiva importante. En general, estos análisis suelen requerir la detección de una mutación específica (p. ej., del gen RET) o la secuenciación del gen completo (p. ej., BRCA1) en los casos en que se sabe que son varias las mutaciones que pueden asociarse al cáncer. Aunque la detección de las mutaciones es relativamente directa, los aspectos éticos que rodean a este tipo de diagnósticos de presunción son complejos.

Al comentar cada uno de los tumores específicos, se citarán algunas otras aplicaciones diagnósticas de la tecnología del DNA recombinante.

**Citometría de flujo.** La citometría de flujo permite medir, rápidamente y de manera cuantitativa, varias características de las células, como los antígenos de membrana y el contenido en DNA. La identificación de los antígenos de la superficie celular mediante la citometría de flujo se utiliza ampliamente en la clasificación de las leucemias y los linfomas (Capítulo 15). La detección de la ploidía con este tipo de técnica se aplica a muestras procedentes de diversas fuentes, como biopsias quirúrgicas congeladas (de las que puede extraerse el núcleo), derrames pleurales o peritoneales asociados al cáncer, aspirados de médula ósea y células obtenidas por irrigación de la vejiga urinaria. Se sabe que existe una relación entre el contenido anormal de DNA y el pronóstico de distintos tipos de neoplasias malignas. En general, parece que la aneuploidía se asocia a un peor pronóstico en el cáncer de mama en estadios precoces, en el carcinoma de vejiga urinaria, de pulmón, de próstata y colorrectal.

Tabla 8-12. ALGUNOS MARCADORES TUMORALES

Marcadores	Cánceres asociados
<b>Hormonas</b> Gonadotropina coriónica humana Calcitonina Catecolamina y metabolitos Hormonas cetólicas	Tumores trofoblásticos, tumores no seminomatosos del testículo Carcinoma medular del tiroides Feocromocitoma y tumores aórticos Véase Síndromes paraneoplásicos, Tabla 8-11
<b>Antígenos oncofetales</b> $\alpha$ -fetoproteína Antígeno carcinoembrionario	Carcinoma hepatocelular, tumores germinales no seminomatosos del testículo Carcinomas de colon, páncreas, pulmón, estómago y mama
<b>Isoenzimas</b> Fosfatasa ácida prostática Enolasa neuronal específico	Cáncer de próstata Carcinoma de células pequeñas del pulmón, neuroblastoma
<b>Proteínas específicas</b> Inmunoglobulinas Antígeno específico prostático	Mieloma múltiple y otras gammopatías Cáncer de próstata
<b>Mucinas y otras glucoproteínas</b> CA-125 CA-19-9 Ca-15-3	Cáncer de ovario Cáncer de colon, cáncer de páncreas Cáncer de mama

**Marcadores tumorales.** Los marcadores tumorales son indicadores bioquímicos de la presencia de un tumor. Entre ellos se encuentran: antígenos de la superficie celular, proteínas citoplasmáticas, enzimas y hormonas. Sin embargo, en la práctica clínica, el término suele aplicarse a las moléculas que pueden detectarse en el plasma u otros líquidos orgánicos<sup>130</sup>. *No puede considerarse que los marcadores tumorales constituyan un método fundamental para el diagnóstico del cáncer.* Su utilidad principal en la medicina clínica es la de una prueba analítica que apoya el diagnóstico. Algunos de ellos son también útiles para establecer la respuesta al tratamiento y para indicar las recidivas durante el período de seguimiento.

Se han descrito muchos marcadores tumorales y cada año aparecen otros nuevos. Sin embargo, sólo algunos resisten la prueba del tiempo y demuestran ser útiles en la clínica. La aplicación específica de distintos marcadores, recogidos en la Tabla 8-12, se considerará con cada una de las formas concretas de tumores estudiadas en otros capítulos; aquí sólo se comentarán dos ejemplos de ellos ampliamente utilizados.

El *antígeno carcinoembrionario (CEA)*, normalmente producido por los tejidos embrionarios del intestino, el páncreas y el hígado, es una glucoproteína compleja que elaboran muchas neoplasias distintas. Dependiendo de la concentración sérica que se considere elevación significativa, se describe como positivo en el 60 a 90 % de los carcinomas colorrectales, en el 50 a 80 % de los pancreáticos y en el 25 a 50 % de los gástricos y mamarios. Se han comunicado elevaciones mucho menos constantes del CEA en otras muchas formas de cáncer. Además, esta sustancia también asciende en muchas enfermedades no tumorales, como la cirrosis alcohólica, la hepatitis, la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn y otras. En ocasiones, incluso se detectan elevaciones del antígeno en personas aparentemente sanas. Por tanto, *la determinación del CEA no tiene ni la sensibilidad ni la especificidad requeridas para la*

*detección precoz del cáncer.* Los niveles preoperatorios del CEA tienen cierta influencia en el pronóstico, ya que su valor es proporcional a la carga tumoral existente en el organismo. En el cáncer de colon, los niveles son proporcionales al sistema de gradación de Dukes (Capítulo 18), de uso muy difundido. En los pacientes con cánceres de colon y CEA positivo, la presencia de niveles elevados de éste a las 6 semanas del tratamiento indican la presencia de enfermedad residual. Una nueva elevación del CEA anuncia una recidiva de la enfermedad, de manera que a menudo la elevación del marcador precede a la aparición de enfermedad clínicamente detectable. El CEA sérico es útil también para el control del tratamiento del cáncer de mama metastásico.

La  *$\alpha$ -fetoproteína (AFP)* es otro marcador tumoral bien conocido (Capítulos 19 y 23). Se trata de una glucoproteína sintetizada normalmente, al comienzo de la vida fetal, en el saco vitelino y en el hígado e intestino fetales. En los adultos con cáncer hepático o con tumores de células germinales del testículo, suelen encontrarse cifras plasmáticas anormalmente elevadas. Lo mismo que sucede con el CEA, ciertas enfermedades no neoplásicas, como la cirrosis, la lesión hepática tóxica, la hepatitis y el embarazo (sobre todo, en caso de sufrimiento o muerte fetales), pueden producir elevaciones plasmáticas mínimas o moderadas de la AFP. Sin embargo, a pesar de estos problemas de especificidad, la elevación importante de la AFP plasmática resulta de gran utilidad como indicador de los carcinomas hepatocelulares y de los tumores de células germinales del testículo. Estos niveles declinan rápidamente tras la extirpación quirúrgica del cáncer hepático o tras el tratamiento de los tumores de células germinales. Las determinaciones sucesivas posttratamiento de la AFP (y de la gonadotropina coriónica humana) en los pacientes con tumores de células germinales del testículo es un índice sensible de la respuesta al tratamiento y del desarrollo de recidivas.

## REFERENCIAS

1. Landis SH, et al: Cancer statistics, 1998. *Cancer J Clin* 48:6, 1998.
2. Willis RA: *The Spread of Tumors in the Human Body*. London, Butterworth & Co, 1952.
3. Ponder BAJ: Genetic predisposition to cancer. In Holland JF, et al (eds): *Cancer Medicine*, 4th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1997, p 245.
4. Weinberg RA: How cancer arises. *Sci Am* 275:62, 1996.
5. Hunter T: Oncoprotein networks. *Cell* 88:333, 1997.
6. Puzsaz L, et al: Growth factors: Regulation of normal and neoplastic growth. *J Pathol* 169:191, 1993.
7. Komminoth P: The RET protooncogene in medullary and papillary thyroid carcinoma: molecular features, pathophysiology and clinical implications. *Virchov Arch* 431:1, 1997.
8. Salomon DS, et al: Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. *Crit Rev Hematol Oncol* 19:183, 1995.
9. deVries JE, et al: p21<sup>ras</sup> in carcinogenesis. *Pathol Res Pract* 192:658, 1996.
10. Waldmann V, Robes HM: What's new in Ras genes? *Pathol Res Pract* 192:883, 1996.
11. McCormick F: Ras signalling and NF-1. *Curr Opin Genet Dev* 5:51, 1995.
12. Leone G, et al: Myc and Ras collaborate in inducing accumulation of active cyclin E/cdk2 and E2F. *Nature* 387:422, 1997.
13. Baringo M: News. From benchtop to bedside. *Science* 278:1036, 1997.
14. Brown L, McCarty N: A sense-able response. *Nature* 387:450, 1997.
15. Sánchez-García I, Martín-Zanca D: Regulation of *hcl-2* gene expression by *ber-e-abl* is mediated by *ras*. *J Mol Biol* 267:225, 1997.
16. Koskinen PJ, Alitalo K: Role of *myc* amplification and overexpression in cell growth, differentiation, and death. *Semin Cancer Biol* 4:3, 1993.
17. Desborats L, et al: Myc: a single gene controls both proliferation and apoptosis in mammalian cells. *Experientia* 52:1123, 1996.
18. Grandori C, Eisenman RN: Myc target genes. *Trends Biochem Sci* 22:177, 1997.
19. Green DR: A myc-induced apoptosis pathway surface. *Science* 278:1246, 1997.
20. Sherr CJ: Cancer cell cycle. *Science* 274:1672, 1996.
21. Look A: Oncogenic transcription factors in human acute leukemias. *Science* 278:1059, 1997.
22. Sorenson PBH, Triche JJ: Gene fusions encoding transcription factors in solid tumors. *Semin Cancer Biol* 7:3, 1996.
23. Schwab M: Amplification of *N-myc* as a prognostic marker for patients with neuroblastoma. *Semin Cancer Biol* 4:13, 1993.
24. Kaeflin WG: Recent insights into the functions of the retinoblastoma susceptibility gene product. *Cancer Invest* 15:243, 1997.
25. Lin S-CJ: Genes in the *Rb* pathway and their knockout in mice. *Semin Cancer Biol* 7:279, 1996.
26. DePinho RA: The cancer-chromatin connection. *Nature* 391:533, 1998.
- 26a. Clurman BE, Groudine M: The CDKN2A tumor suppressor locus—a tale of two proteins. *N Engl J Med* 338:910, 1998.
27. Evans SC, Lozano G: The Li-Fraumeni syndrome: an inherited susceptibility to cancer. *Mol Med Today* 3:390, 1997.
28. Levine AJ: *p53*, the cellular gatekeeper for growth and division. *Cell* 88:323, 1997.
29. Graeber AJ, et al: Hypoxia-mediated selection of cells with diminished apoptotic potential in solid tumors. *Nature* 379:88, 1996.
30. Haupt Y, et al: Mdm2 promotes the rapid degradation of *p53*. *Nature* 387:296, 1997.
31. Chresta CM, Hickman JA: Oddball *p53* in testicular tumors. *Nat Med* 2:745, 1996.
32. Oren M: Lonely no more: *p53* finds its kin in a tumor-suppressor haven. *Cell* 90:829, 1997.
33. Jost CA, et al: *p73* is a human *p53*-related protein that can induce apoptosis. *Nature* 389:191, 1997.
34. Gayther SA, Ponder AJ: Mutations of the BRCA-1 and BRCA-2 genes and possibilities for predictive testing. *Mol Med Today* 3:168, 1997.
35. Brugurolos J, Jacks T: Double indemnity: *p53*, BRCA and cancer. *Nat Med* 3:721, 1997.
36. Somasundaram K, et al: Arrest of the cell cycle by the tumor-suppressor BRCA-1 requires the CDK inhibitor *p21<sup>WAF-1/CIP1</sup>*. *Nature* 389:187, 1997.
37. Shibata H, et al: Rapid colorectal adenoma formation initiated by conditional targeting of the APC gene. *Science* 278:120, 1997.
38. Gumbiner BM: Carcinogenesis: A balance between  $\beta$ -catenin and APC. *Curr Biol* 7:R443, 1997.
39. Fearon ER: Human cancer syndromes: Clues to the origin and nature of cancer. *Science* 278:1043, 1997.
40. Peifer M:  $\beta$ -catenin as oncogene: The smoking gun. *Science* 275:1752, 1997.
41. Side L, et al: Homozygous inactivation of the NF-1 gene in bone marrow cells from children with neurofibromatosis type-1 and malignant myeloid disorders. *N Engl J Med* 336:1713, 1997.
42. Heldin CH, et al: TGF- $\beta$  signaling from cell membrane to nucleus through SMAD proteins. *Nature* 390:465, 1997.
43. Shiozaki H, et al: E-cadherin mediated adhesion system in cancer cells. *Cancer* 77(suppl):1605, 1996.
- 43a. Perl A-K, et al: A causal role for E-cadherin in transition from adenoma to carcinoma. *Nature* 392:190, 1998.
- 43b. Guilford P, et al: E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. *Nature* 392:402, 1998.
44. Fazeli A, et al: Phenotype of mice lacking functional Deleted in colorectal cancer (DCC) gene. *Nature* 386:796, 1997.
45. Zwarthoff EC: Neurofibromatosis and associated tumor-suppressor genes. *Pathol Res Pract* 192:647, 1996.
46. Li J, et al: PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer. *Science* 275:1943, 1997.
- 46a. Tamura M, et al: Inhibition of cell migration, spreading, and focal adhesions by tumor suppressor PTEN. *Science* 280:1614, 1998.
47. Wyllie AH: Apoptosis and carcinogenesis. *Eur J Cell Biol* 73:189, 1997.
48. McDonnell TJ, et al: Importance of the *bcl-2* family in cell death regulation. *Experientia* 52:1008, 1996.
49. Reed JC: Double indemnity for proteins of the *bcl-2* family. *Nature* 387:773, 1997.
50. Hengartner MO: Death cycle and Swiss army knives. *Nature* 391:441, 1998.
51. Kroemer G: The protooncogene *bcl-2* and its role in regulating apoptosis. *Nat Med* 3:614, 1997.
52. Reed JC: Cytochrome C: can't live with it—can't live without it. *Cell* 91:559, 1997.
53. Yin C, et al: Bax suppresses tumorigenesis and stimulates apoptosis in vivo. *Nature* 385:637, 1997.
54. Marra G, Boland CR: DNA repair and colorectal cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 25:755, 1996.
55. Papadopoulos N, Lindblom A: Molecular basis of HNPCC: mutations of MMR genes. *Hum Mut* 10:89, 1997.
56. Friedberg EC, et al: *DNA Repair and Mutagenesis*. Washington, ASM Press, 1995, p 663.
57. Lavin MF, Shiloh Y: The genetic defect in ataxia-telangiectasia. *Ann Rev Immunol* 15:177, 1997.
58. Bodnar AG, et al: Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells. *Science* 279:349, 1998.
59. Bacchetti S, Counter CM: Telomeres and telomerase in human cancer. *Int J Oncol* 7:423, 1995.
60. Bryan TM, et al: Evidence for an alternative mechanism for maintaining telomere length in human tumors and tumor-derived lines. *Nat Med* 3:1271, 1997.
61. Kinzler KW, Vogelstein B: Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell* 87:159, 1996.
62. Hoops TC, Traber PG: Molecular pathogenesis of colorectal cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 11:609, 1997.
63. Kinzler KW, Vogelstein B: Gatekeeper and caretakers. *Nature* 386:761, 1997.
64. Tannock JF: Cell proliferation. In Tannock JF, Hill RP (eds): *The Basic Science of Oncology*, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 1992, p 154.
65. Rak J, et al: Reciprocal paracrine interaction between tumor cells and endothelial cells: the 'angiogenesis progression' hypothesis. *Eur J Cancer* 32A:2438, 1996.
66. Pluda JM: Tumor-associated angiogenesis: mechanisms, clinical implications, and therapeutic strategies. *Semin Oncol* 24:203, 1997.
67. Folkman J: Angiogenesis. In Holland JF, et al (eds): *Cancer Medicine*, 4th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1997, p 181.
68. Hanahan D, Folkman J: Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell* 86:353, 1996.
69. Baringo M: Designing therapies that target tumor blood vessels. *Science* 275:482, 1997.
70. Boehm T, et al: Antiangiogenic therapy of experimental cancer does not induce acquired drug resistance. *Nature* 390:404, 1997.

71. Jiang WG: E-cadherin and its associated proteins, catenins, cancer invasion and metastasis. *Br J Surg* 83:437, 1996.
72. Price JT, et al: Biochemistry of cancer dissemination. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 32:175, 1997.
73. Ziober BL, et al: Laminin-binding integrins in tumor progression and metastasis. *Semin Cancer Biol* 7:119, 1996.
74. Liotta LA, Kohn EC: Invasion and metastasis. In Holland JF, et al (eds): *Cancer Medicine*, 4th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1997, p 165.
75. Chambers AP, Matrisian LM: Changing view of the role of matrix metalloproteinases in metastasis. *J Natl Cancer Inst* 89:1260, 1997.
76. Andreasen PA, et al: The serine-type plasminogen activator system in cancer metastasis: a review. *Int J Cancer* 72:1, 1997.
77. García M, et al: Biologic and clinical significance of cathepsin D in breast cancer metastasis. *Stem Cells* 14:642, 1996.
78. Bao L, et al: Thymosin  $\beta$ 15: a novel regulator of tumor cell motility upregulated in metastatic prostatic cancer. *Nat Med* 2:1322, 1996.
79. Tuszyński GP: Adhesive proteins and hematogenous spread of cancer. *Acta Hematol* 97:29, 1997.
80. Sy M-S, et al: CD44 as a marker in human cancers. *Curr Opin Oncol* 9:108, 1997.
81. Rusciano D, Burger M: Why do cancer cells metastasize into particular organs. *Bioessays* 14:185, 1992.
82. Fidler IJ, Radinsky R: Search for genes that suppress cancer metastasis. *J Natl Cancer Inst* 88:1700, 1996.
83. Tennant R, et al: Chemical carcinogenesis. In Franks LM, Teich NM (eds): *An Introduction to the Cellular and Molecular Biology of Cancer*, 3rd ed. Oxford, Oxford University Press, 1997, p 106.
84. Weston A, Harris CC: Chemical carcinogenesis. In Holland JF, et al (eds): *Cancer Medicine*, 4th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1997, p 261.
85. Perera FP: Environment and cancer: who are susceptible? *Science* 278:1068, 1997.
86. Vineis P: Molecular epidemiology: low dose carcinogens and genetic susceptibility. *Int J Cancer* 71:1, 1997.
87. Yuspa SH, Shields PG: Etiology of cancer: chemical factors. In DeVita VT, et al (eds): *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 5th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997, p 185.
88. Montesano R, et al: Hepatocellular carcinoma: from gene to public health. *J Natl Cancer Inst* 89:1844, 1997.
89. Cohen SM, Ellwein LB: Genetic errors, cell proliferation, and carcinogenesis. *Cancer Res* 51:6493, 1991.
90. Mastrangelo G, et al: Polycyclic aromatic hydrocarbons and cancer in man. *Environ Health Perspect* 104:1166, 1996.
91. Kleinfeld M, et al: Bladder tumors in a coal tar dye plant. *In Med Surg* 35:570, 1966.
92. Rauh AM: Radiation carcinogenesis. In Tannock DF, Hill RP (eds): *The Basic Science of Oncology*, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 1992, p 119.
93. Cleaver JE, Mitchell DL: Ultraviolet radiation carcinogenesis. In Holland JF, et al (eds): *Cancer Medicine*, 4th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1997, p 307.
94. Boulikas T: Xeroderma pigmentosum and molecular cloning of DNA repair genes. *Anticancer Res* 16:693, 1996.
95. Ananthaswamy HN, et al: Sunlight and skin cancer: inhibition of p53 mutations in UV-irradiated mouse skin by sunscreens. *Nat Med* 3:510, 1997.
96. Adams GE, Cox R: Radiation carcinogenesis. In Franks LM, Teich NM (eds): *Introduction to the Cellular and Molecular Biology of Cancer*, 3rd ed. Oxford, Oxford University Press, 1997, p 130.
97. Susjatzko VA, et al: Childhood thyroid cancer since accident at Chernobyl. *BMJ* 310:801, 1995.
98. zur Hausen H: Papillomavirus infections—a major cause of human cancers. *Biochim Biophys Acta* 1288:F55, 1996.
99. Vousden K: Interaction of HPV transforming proteins with products of tumor-suppressor genes. *FASEB J* 7:872, 1993.
100. Huibregtse JM, Beaudenon SL: Mechanism of HPV E6 protein in cellular transformation. *Semin Cancer Biol* 7:317, 1996.
101. zur Hausen H: Papillomavirus and p53. *Nature* 393:217, 1998.
102. Purtillo DT, et al: Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders. *Lab Invest* 67:5, 1992.
103. Straus SE, et al: Epstein-Barr virus infections: biology, pathogenesis, and management. *Ann Intern Med* 118:45, 1993.
104. Oudejans JJ, et al: Epstein-Barr virus and its possible role in the pathogenesis of B cell lymphomas. *Crit Rev Oncol Hematol* 25:127, 1997.
- 104a. Rickinson AB: Epstein Barr virus action in vivo. *N Engl J Med* 338:1461, 1998.
105. Knecht H, et al: Epstein-Barr virus oncogenesis. *Crit Rev Oncol Hematol* 26:177, 1997.
106. Su J-J: The role of Epstein-Barr virus in lymphoid malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 26:25, 1997.
107. Vasef MA: Nasopharyngeal carcinoma with emphasis on its relationship to Epstein-Barr virus. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 106:348, 1997.
108. Raab-Traub N: Epstein-Barr virus and nasopharyngeal carcinoma. *Semin Cancer Biol* 3:297, 1992.
109. Sung MW: Hepatitis viruses. In Holland JF, et al (eds): *Cancer Medicine*, 4th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1997, p 375.
110. Feitelson MA, Duan L-X: Hepatitis B virus x antigen in the pathogenesis of chronic infections and development of hepatocellular carcinoma. *Am J Pathol* 150:1141, 1997.
111. Uchiyama T: Human T Cell leukemia virus type I (HTLV-1) and human disease. *Ann Rev Immunol* 15:15, 1997.
112. Ressler S, et al: Cellular transformation by human T-cell leukemia virus type I. *FEMS Microb Lett* 140:99, 1996.
113. Vanaganas A: Eradication of *Helicobacter pylori* and regression of B-cell lymphoma. *Biomed Pharmacother* 51:156, 1997.
114. Van den Eynde BJ, van der Bruggen P: T cell-defined tumor antigens. *Curr Opin Immunol* 9:684, 1997.
115. Taylor-Papadimitriou J, Finn OJ: Biology, biochemistry and immunology of carcinoma-associated mucins. *Immunol Today* 18:105, 1997.
116. Purtillo DT, et al: Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders. *Lab Invest* 67:5, 1992.
117. Shu S, et al: Tumor immunology. *JAMA* 278:1972, 1997.
118. Hahne M, et al: Melanoma cell expression of Fas (Apo-1/CD95) ligand: implications of tumor immune escape. *Science* 274:1363, 1996.
119. Strand S, et al: Lymphocyte apoptosis induced by CD95 (Apo-1/Fas) ligand-expressing tumor cells—a mechanism of immune evasion? *Nat Med* 2:1361, 1996.
120. Tisdale MJ: Biology of cachexia. *J Natl Cancer Inst* 89:1763, 1997.
121. Beutler B: Cytokines and cancer cachexia. *Hosp Pract* 28:45, 1993.
122. Todorov P, et al: Characterization of a cancer cachectic factor. *Nature* 379:739, 1996.
123. Nathanson L, Hall TC: Introduction: paraneoplastic syndromes. *Semin Oncol* 24:265, 1997.
124. Odell WD: Endocrine/metabolic syndromes of cancer. *Semin Oncol* 24:299, 1997.
125. Dalmau JO, Posner JB: Paraneoplastic syndromes affecting the nervous system. *Semin Oncol* 24:318, 1997.
126. Cohen PR, Kurzock R: Mucocutaneous paraneoplastic syndromes. *Semin Oncol* 24:334, 1997.
127. Connolly JL, et al: Principles of cancer pathology. In Holland J, et al (eds): *Cancer Medicine*, 4th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1997, p 533.
128. Sklar JL, Costa JC: Principles of cancer management: molecular pathology. In DeVita VT, et al (eds): *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 5th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997, p 259.
129. Sheer D, Squire J: Clinical application of genetic rearrangements in cancer. *Semin Cancer Biol* 7:25, 1996.
130. Parnies RJ, Crawford DR: Tumor markers: an update. *Med Clin North Am* 80:185, 1996.



# Enfermedades infecciosas

John Samuelson

## PRINCIPIOS GENERALES DE PATOGENIA MICROBIANA

### HISTORIA

### ENFERMEDADES INFECCIOSAS NUEVAS Y EMERGENTES

### CATEGORÍAS DE AGENTES INFECCIOSOS

- Priones
- Virus
- Bacteriófagos, plásmidos, transposones
- Bacterias
- Clamidias, rickettsias, micoplasmas
- Hongos
- Protozoos
- Helmintos
- Ectoparásitos

### TRANSMISIÓN Y DISEMINACIÓN DE LOS MICROORGANISMOS

- Barreras del huésped frente a la infección
- Expansión y diseminación de los microorganismos
- Liberación y transmisión de los microorganismos

### CÓMO PRODUCEN ENFERMEDAD LOS MICROORGANISMOS

- Mecanismos de lesión viral
- Mecanismos de la lesión inducida por bacterias

### EVASIÓN INMUNITARIA DE LOS MICROORGANISMOS

### TÉCNICAS ESPECIALES PARA EL DIAGNÓSTICO DE LOS AGENTES INFECCIOSOS

### ESPECTRO DE RESPUESTAS INFLAMATORIAS FRENTE A LA INFECCIÓN

- Inflamación supurativa (polimorfonuclear)
- Inflamación mononuclear y granulomatosa

- Inflamación citopática-citoproliferativa
- inflamación necrotizante
- Inflamación crónica y cicatrización

## INFECCIONES RESPIRATORIAS

### INFECCIONES RESPIRATORIAS VIRALES

- Rinovirus
- Virus de la gripe

### INFECCIONES RESPIRATORIAS BACTERIANAS

- Infección por *Haemophilus influenzae*
- Tuberculosis (*Mycobacterium tuberculosis*)

### INFECCIONES RESPIRATORIAS POR HONGOS

- Histoplasmosis
- Coccidioidomicosis

## INFECCIONES GASTROINTESTINALES

### BARRERAS FRENTE A LA INFECCIÓN EN EL APARATO DIGESTIVO

### ENTERITIS VIRAL Y DIARREA

### ENTERITIS BACTERIANA

- Disentería bacilar por *Shigella*
- Enteritis por *Campylobacter*
- Enteritis por *Yersinia*

### SALMONELOSIS Y FIEBRE TIFOIDEA

### CÓLERA

## INFECCIONES PARASITARIAS INTESTINALES

- AMEBIASIS
- GIARDIASIS

## ENFERMEDADES DE TRANSMISIÓN SEXUAL

- INFECCIONES POR VIRUS HERPES
- INFECCIONES POR CLAMIDIAS
- GONORREA
- SÍFILIS
- TRICOMONIASIS

## INFECCIONES BACTERIANAS POR GRAMPOSITIVOS PIÓGENOS

- INFECCIONES ESTAFILOCÓCICAS
- INFECCIONES ESTREPTOCÓCICAS
- INFECCIONES POR CLOSTRIDIOS
- INFECCIONES POR ANAEROBIOS NO FORMADORES DE ESPORAS
- Aborto séptico, salpingitis y abscesos periodontales (*Prevotella*)

## INFECCIONES DE LA INFANCIA Y LA ADOLESCENCIA

- SARAMPIÓN
- PAROTIDITIS
- MONONUCLEOSIS INFECCIOSA (VIRUS DE EPSTEIN-BARR)
- INFECCIÓN POR POLIOVIRUS
- INFECCIÓN POR VIRUS VARICELA-ZÓSTER
- TOS FERINA
- DIFTERIA

## INFECCIONES OPORTUNISTAS Y RELACIONADAS CON EL SIDA

- INFECCIONES ASOCIADAS CON NEUTROPENIA Y AGOTAMIENTO DE CÉLULAS T COLABORADORAS

## ENFERMEDAD DE INCLUSIONES CITOMEGÁLICAS

- INFECCIÓN POR *PSEUDOMONAS*
- ENFERMEDAD DEL LEGIONARIO
- LISTERIOSIS
- CANDIDIASIS
- CRUPTOCOCOSIS
- ASPERGILOSIS
- MUCORMICOSIS
- NEUMONÍA POR *PNEUMOCYSTIS*
- INFECCIONES POR *CRYPTOSPORIDIUM* Y *CYCLOSPORA*
- TOXOPLASMOSIS

## INFECCIONES TROPICALES, ZONOSIS E INFECCIONES TRANSMITIDAS POR VECTORES

- FIEBRE DEL DENGUE
- INFECCIONES POR RICKETTSIAS
- TRACOMA
- LEPRA
- PESTE
- FIEBRE RECURRENTE
- ENFERMEDAD DE LYME
- PALUDISMO
- BABESIOSIS
- LEISHMANIASIS
- TRIPANOSOMIASIS AFRICANA
- ENFERMEDAD DE CHAGAS
- TRIQUINOSIS
- ANCILOSTOMIASIS
- CISTICERCOSIS Y ENFERMEDAD HIDATÍDICA
- ESQUISTOSOMIASIS
- FILARIASIS LINFÁTICA
- ONCOCERCOSIS

## PRINCIPIOS GENERALES DE PATOGENIA MICROBIANA

A pesar de la mejoría en las condiciones de vida, de la difusión de las vacunas y de la disponibilidad de antibióticos eficaces, las enfermedades infecciosas siguen siendo muy frecuentes en Estados Unidos en las personas con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), pacientes debilitados por enfermedades crónicas y pacientes tratados con fármacos inmunosupresores. En los países en vías de desarrollo, las condiciones de vida con escaso nivel sanitario y la malnutrición contribuyen a la enorme incidencia de las enfermedades infecciosas, que causan más de 10 millones de fallecimientos al año<sup>1</sup>. La mayor parte de estos fallecimientos se producen en niños que sufren infecciones respiratorias y diarreicas causadas por virus y bacterias.

### Historia

En la Tabla 9-1 se recogen, en secuencia cronológica, 12 hitos importantes en el conocimiento de las enfermedades infecciosas y sus causas, seleccionados con el objetivo de proporcionar una perspectiva histórica de los conceptos de patogenia microbiana que serán expuestos más adelante en este capítulo. El descubrimiento de Jenner, en 1796, de que las mujeres que trabajaban con vacas presentaban resistencia a la viruela inició el camino del conocimiento de la inmunidad por reacción cruzada. El virus de la vacuna induce reacciones inmunitarias que neutralizan la infección posterior con el virus mucho más agresivo de la viruela. Debido a la heroica campaña de vacunación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), *la viruela es la primera y única enfermedad del ser humano que ha sido erradicada de la Tierra*. En la actualidad, la OMS está llevando a cabo una campaña de vacunación mundial para eliminar el virus de la polio, que fue cultivado por primera vez por Enders en 1949.

Oliver Wendell Holmes, que dio nombre a la anestesia (y fue el padre del renombrado juez de la Corte Suprema), observó que las infecciones puerperales de las mujeres tras el parto («la muerte negra del parto») estaban en relación con los médicos concretos que asistían al parto. Este primer ejemplo de infección iatrogénica, que ahora sabemos se debe a *Staphylococcus*, dio lugar a las recomendaciones de que los médicos se lavaran las manos *antes y después* del parto, y convenció a la mayoría de las mujeres de clase media para dar a luz en su casa. Pasteur demostró que las enfermedades infecciosas estaban producidas por bacterias concretas, muchas de las cuales podían ser eliminadas mediante un calentamiento de grado moderado (pasteurización) de la leche y de otros líquidos.

Los postulados de Koch establecen criterios para relacionar cada microorganismo con una enfermedad específica: 1) el microorganismo se puede demostrar normalmente en las lesiones de la enfermedad, 2) el microorganismo puede ser aislado en forma de colonias en un medio sólido, 3) la inoculación de este cultivo induce la aparición de las lesiones en animales de experimentación y 4) el microorganismo se puede cultivar a partir de las lesiones de los animales. El sistema de Lancefield para clasificar las bacterias según sus antígenos de superficie facilitó en gran medida la relación entre bacterias

Tabla 9-1. DOCE DESCUBRIMIENTOS PRINCIPALES EN LA PATOGENIA DE LOS MICROORGANISMOS

Año	Investigador	Descubrimiento
1796	Jenner	Vacunación contra la viruela
1843	Holmes	Descubrimiento de la naturaleza iatrogénica de la «muerte negra del parto»
1865	Pasteur	Demostración de la teoría de los gérmenes e inicio de la biología moderna
1882	Koch	Criterios para la demostración de la causalidad en las enfermedades infecciosas
1884	Mechnikov	Descripción de la fagocitosis por los macrófagos
1902	Ross	Identificación del mosquito vector en el paludismo por <i>Plasmodium falciparum</i>
1906	Ehrlich	Descripción de los fármacos antimicrobianos
1908	Ellerman y Bang	Oncogénesis viral en el pollo
1933	Lancefield	Serotipificación de microorganismos y asociación de clones bacterianos con enfermedad
1945	Avery	Identificación del DNA como material genético e inicio de la revolución de la biología molecular
1949	Enders	Cultivo de virus y producción de la vacuna frente a la poliomielitis
1983	Montagnier y Gallo	Identificación del VIH como causa del SIDA

concretas y enfermedades específicas. Durante el último decenio, la revolución en la biología molecular ha dado lugar a una variante molecular de los postulados de Koch, que permite establecer la relación entre un rasgo concreto de un microorganismo y un proceso patológico particular<sup>2</sup>: 1) el fenotipo o rasgo se debe asociar a las cepas virulentas del microorganismo y no a las cepas avirulentas; 2) la inactivación específica del gen relacionado con la virulencia, como, por ejemplo, al sustituir el gen normal (denominado el tipo natural) por un gen modificado o mutante, debe dar lugar a una disminución cuantificable en la patogenicidad; 3) la sustitución del gen mutante por el gen de tipo natural debe restablecer la patogenicidad completa del microorganismo.

El descubrimiento de Mechnikov (1884) del proceso de fagocitosis, en el que los leucocitos ingieren partículas extrañas, inició el estudio de los leucocitos y de la inmunidad celular en la protección frente a la infección<sup>3</sup>. La demostración de Ross en Egipto de que el mosquito es el vector del paludismo dio lugar a una serie de intervenciones sanitarias contra estos insectos, entre ellas el drenaje de los pantanos, la utilización extendida de los insecticidas y la colocación en las camas de redes impregnadas de insecticida; estas intervenciones son defendidas en la actualidad por la OMS. Ehrlich describió las «balas de plata» antimicrobianas, entre las que se incluía la emetina contra las amebas, mucho tiempo antes del descubrimiento de la penicilina por Fleming, en 1928, y del desarrollo de los antibióticos durante y después de la Segunda Guerra Mundial. Ellerman y Bang identificaron las causas virales del

cáncer, como la relación entre el virus de la hepatitis B (VHB) y el cáncer hepático, el virus de Epstein-Barr (EBV) y el linfoma, el virus linfotrópico de células T humanas tipo I (HTLV-I) y la leucemia, y el herpesvirus humano 8 (HHV-8) y el sarcoma de Kaposi. Estas relaciones se describen en el Capítulo 8.

La demostración por Avery de que el DNA representa el material genético que determina la cápsula de los neumococos virulentos inició la revolución de la biología molecular. La identificación del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) como causa del SIDA, la devastadora pandemia de finales del siglo XX, dio lugar a la introducción de métodos eficaces de detección de donantes de sangre, a numerosos nuevos conceptos en patología viral y a avances espectaculares en la terapéutica farmacológica antiviral. Recientemente, se ha conseguido la secuenciación de todo el genoma de numerosos microorganismos, como *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Helicobacter pylori* y *Saccharomyces cerevisiae* (el hongo de los panaderos)<sup>4-5</sup>. Estas secuencias genómicas revelan todas las posibles proteínas que puede elaborar cada microorganismo, demuestran la manera con que algunos genes se organizan en grupos de expresión u operones, y sugieren posibles objetivos para los nuevos fármacos antimicrobianos. Sin embargo, en sí mismas, estas secuencias genéticas no pueden revelar los mecanismos de la patogenia, que se deben identificar mediante experimentación, ni tampoco permiten identificar las proteínas de superficie que podrían ser útiles como candidatos a vacunas.

## Enfermedades infecciosas nuevas y emergentes

Aunque enfermedades infecciosas como la lepra se conocen desde los tiempos bíblicos y parasitosis como la esquistosomiasis han sido demostradas en las momias egipcias, cada año se describe un número sorprendente de nuevos agentes infecciosos<sup>6</sup> (Tabla 9-2). Las causas de algunas infecciones con morbilidad y mortalidad importantes (p. ej., gastritis por *Helicobacter*, hepatitis B y hepatitis C, diarrea por rotavirus y neumonía en la enfermedad del legionario) eran casi desconocidas debido a que el agente infeccioso era difícil de cultivar<sup>7</sup>. Algunos agentes infecciosos nuevos (p. ej., virus de Ébola, Hantavirus y «bacterias comedoras de carne» que causan el síndrome del shock tóxico) son importantes por su elevada mortalidad, aunque son infrecuentes o afectan a personas de zonas remotas<sup>8</sup>. Otros agentes infecciosos pueden ser genuinamente nuevos para el ser humano (p. ej., el VIH, que causa el SIDA, y *Borrelia burgdorferi*, que da lugar a la enfermedad de Lyme), o bien pueden ser secundarios a la grave inmunodepresión producida por el SIDA (p. ej., citomegalovirus [CMV], HHV-8, *Mycobacterium avium-intracellulare*, *Pneumocystis carinii* y *Cryptosporidium parvum*).

Los patrones de enfermedad producidos por los nuevos agentes infecciosos pueden presentar variaciones espectaculares que dependen de la geografía: el SIDA ha sido, predominantemente (pero no de manera exclusiva), una enfermedad de homosexuales y drogadictos en Estados Unidos y los países occidentales, mientras que el SIDA en África afecta sobre todo a personas heterosexuales y es mucho más frecuente en las zonas geográficas en las que los hombres no son circuncida-

**Tabla 9-2. ALGUNOS AGENTES INFECCIOSOS RECONOCIDOS RECIENTEMENTE**

1973	Rotavirus	Diarrea infantil
1975	<i>Cryptosporidium parvum</i>	Diarrea aguda y crónica
1977	Virus Ébola	Fiebre epidémica hemorrágica
	Virus Hantaan	Fiebre hemorrágica con nefropatía
	<i>Legionella pneumophila</i>	Neumonía del legionario
	<i>Campylobacter jejuni</i>	Enteritis
1980	HTLV-I	Linfoma o leucemia de células T
1981	<i>Staphylococcus aureus</i>	Síndrome del shock tóxico
1982	HTLV-II	Leucemia de células peludas
	<i>Escherichia coli</i> O157:H7	Colitis hemorrágica y síndrome hemolítico-urémico
	<i>Borrelia burgdorferi</i>	Enfermedad de Lyme
1983	VIH	SIDA
	<i>Helicobacter pylori</i>	Gastritis crónica
1985	<i>Enterocytozoon bieneusi</i>	Diarrea crónica
1988	HHV-6	Roseola subitum
	Hepatitis E	Hepatitis de transmisión entérica
1989	Hepatitis C	Hepatitis no-A, no-B
	<i>Ehrlichia chaffeensis</i>	Erliquiosis humana
1992	<i>Vibrio cholerae</i> O139	Nueva cepa epidémica de cólera
	<i>Bartonella henselae</i>	Enfermedad por arañazo de gato
1993	<i>Encephalitozoon cuniculi</i>	Infecciones oportunistas
1995	HHV-8	Sarcoma de Kaposi en el SIDA

Adaptado de Lederberg J: Infectious disease as an evolutionary paradigm. *Emerg Infect Dis* 3:417, 1997.

dos. Las modificaciones del medio ambiente inciden en ocasiones de manera importante en la frecuencia de las enfermedades infecciosas: la reforestación en la zona este de Estados Unidos ha dado lugar a un incremento masivo en la población de ciervos y ratones, que son portadores de las garrapatas que transmiten la enfermedad de Lyme, la babesiosis y la erliquiosis (Fig. 9-1). El fracaso del DDT para controlar los mosquitos que transmiten el paludismo, junto a la aparición de parásitos resistentes a la farmacoterapia, ha incrementado de manera espectacular la morbilidad y mortalidad de *Plasmodium falciparum* en Asia, África y América del sur. De la misma forma, la aparición de cepas resistentes a fármacos de *Mycobacterium tuberculosis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus faecium* ha modificado el tratamiento de estas infecciones.

Al exponer los mecanismos patogénicos de las enfermedades infecciosas, se deben considerar dos aspectos diferentes aunque relacionados: 1) las propiedades específicas de los microorganismos que causan las infecciones y 2) la respuesta del huésped frente a los agentes infecciosos. Este capítulo se inicia con una revisión de las diferentes categorías de agentes infecciosos y con una exposición de los mecanismos a través de los cuales estos microorganismos causan enfermedad. Más adelante, se ilustran los principios generales con una selección de las principales enfermedades infecciosas que afectan al ser humano, organizadas según el órgano o sistema implicado, o bien según los distintos grupos de pacientes que presentan las



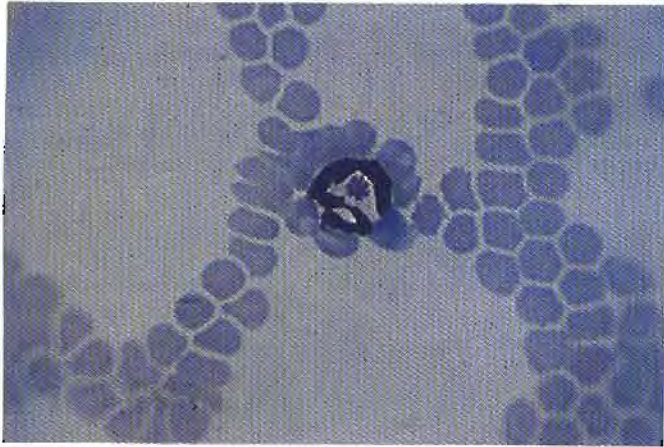


Figura 9-1

Cuerpo de inclusión con forma de asterisco correspondiente a *Ehrlichia*, causante de la erliquiosis granulocítica humana, en el interior de un neutrófilo. (Cortesía del Dr. Sam Telford, Harvard School of Public Health.)

infecciones con mayor frecuencia, e incluyendo la descripción de las lesiones causadas por cada microorganismo<sup>9,10</sup>. La exposición detallada de otras muchas enfermedades infecciosas se recoge en otros apartados de este libro (p. ej., la hepatitis viral en el Capítulo 19; la neumonía neumocócica en el Capítulo 16, y la infección por VIH y el SIDA en el Capítulo 7).

## Categorías de agentes infecciosos

Los agentes infecciosos que pueden afectar al huésped humano (endoparásitos) pertenecen a una amplia gama de clases

y presentan un tamaño que va desde el de los priones que carecen de ácidos nucleicos, hasta los poliovirus de 2 nm y hasta las tenías de 10 m (Tabla 9-3). Además, existen varias clases de artrópodos que actúan como ectoparásitos, es decir, producen lesión únicamente a través de la piel.

## PRIONES

Los priones, que aparentemente están constituidos solamente por proteína modificada del huésped, son la causa de las encefalopatías espongiformes transmisibles como el kuru (asociado al canibalismo humano), la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (asociada a los trasplantes corneales)<sup>11</sup>, la encefalopatía espongiforme bovina (más conocida como enfermedad de las vacas locas) y una variante atípica de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob transmitida al ser humano a partir de animales con encefalopatía espongiforme bovina. Estas enfermedades se exponen con detalle en el Capítulo 30.

## VIRUS

Todos los virus dependen del metabolismo de la célula del huésped para su replicación, es decir, son parásitos intracelulares obligados (Tabla 9-4). Se clasifican por su contenido de ácido nucleico (DNA o RNA) y por la forma de su cubierta proteica o cápside, que puede ser esférica, si las proteínas de la cápside forman un icosaedro, o cilíndrica, si forman una hélice. La mayor parte de las más de 400 especies virales conocidas que habitan en el hombre no producen ninguna enfermedad, aunque algunas son causa frecuente de procesos agudos (p. ej., catarros, gripe). Otras son capaces de tener prolongados períodos de latencia y reactivaciones tardías (virus del herpes) o pueden dar lugar a una enfermedad crónica (p. ej., HVB). En conjunto, los patógenos virales dan lugar a una gran parte de todas las infecciones humanas. Diferentes

Tabla 9-3. CLASES DE ENDOPARÁSITOS HUMANOS Y SUS HÁBITAT

Clase taxonómica	Tamaño	Lugar de propagación	Especies y su enfermedad
Virus	20-30 nm	Intracelular obligado	Poliovirus Poliomielitis
Clamidias	200-1000 nm	Intracelular obligado	<i>C. trachomatis</i> Tracoma
Rickettsias	300-1200 nm	Intracelular obligado	<i>R. prowazekii</i> Tifus
Micoplasmas	125-350 nm	Extracelular	<i>M. pneumoniae</i> Neumonía atípica
Bacterias, espiroquetas, micobacterias	0.8-15 μm	Piel Mucosas Extracelular Intracelular facultativo	<i>Staphylococcus epidermidis</i> Infección de heridas <i>Vibrio cholerae</i> Cólera <i>Streptococcus pneumoniae</i> Neumonía <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Tuberculosis
Hongos imperfectos	2-200 μm	Piel Mucosas Extracelular Intracelular facultativo	<i>Trichophyton</i> sp. Tiña del pie (pie de atleta) <i>Candida albicans</i> Muguet <i>Sporothrix schenckii</i> Esporotricosis <i>Histoplasma capsulatum</i> Histoplasmosis
Protozoos	1-50 μm	Mucosas Extracelular Intracelular facultativo Intracelular obligado	<i>Giardia lamblia</i> Giardiasis <i>Trypanosoma gambiense</i> Enfermedad del sueño <i>Trypanosoma cruzi</i> Enfermedad de Chagas <i>Leishmania donovani</i> Kala-azar
Helmintos	3 mm-10 m	Mucosas Extracelular Intracelular	<i>Enterobius vermicularis</i> Oxioniasis <i>Wuchereria bancrofti</i> Filariasis <i>Trichinella spiralis</i> Triquinosis

**Tabla 9-4. ENFERMEDADES VIRALES HUMANAS Y SUS PATÓGENOS**

Patógeno viral	Familia viral	Tipo genómico	Expresión de la enfermedad
<b>Respiratorias</b>			
Adenovirus	Adenovirus	DNA BC	Infecciones de vías respiratorias superiores e inferiores, conjuntivitis, diarrea
Echovirus	Picornavirus	RNA MC*	Infecciones de vías respiratorias superiores, faringitis, exantema cutáneo
Rinovirus	Picornavirus	RNA MC*	Infecciones de vías respiratorias superiores
Virus Cocksackie	Picornavirus	RNA MC*	Pleurodinia, herpangina, enfermedad mano-pie-boca
Coronavirus	Coronavirus	RNA MC*	Infecciones de vías respiratorias superiores
Virus de la gripe A, B	Orthomyxovirus	RNA MC†,‡	Gripe
Virus parainfluenza 1-4	Paramyxovirus	RNA MC†	Infecciones de vías respiratorias superiores e inferiores, laringitis
Virus respiratorio sincitial	Paramyxovirus	RNA MC†	Bronquiolitis, neumonía
<b>Digestivos</b>			
Virus de la parotiditis	Paramyxovirus	RNA MC†	Parotiditis, pancreatitis, orquitis
Rotavirus	Reovirus	RNA BC‡	Diarrea infantil
Agente Norwalk	Calicivirus	RNA MC	Gastroenteritis
Virus de la hepatitis A	Picornavirus	RNA MC*	Hepatitis viral aguda
Virus de la hepatitis B	Hepadnavirus	DNA BC	Hepatitis aguda o crónica
Virus de la hepatitis D	Tipo viroide	RNA MC	Con VHB, hepatitis aguda o crónica
Virus de la hepatitis C	Flavivirus	RNA MC	Hepatitis aguda o crónica
Virus de la hepatitis E	Similar a Norwalk	RNA MC	Hepatitis de transmisión entérica
<b>Sistémicas con erupciones cutáneas</b>			
Virus del sarampión	Paramyxovirus	RNA MC‡	Sarampión
Virus de la rubéola	Togavirus	RNA MC*	Rubéola
Parvovirus	Parvovirus	DNA MC	Eritema infeccioso, anemia aplásica Anemia aplásica
Virus de la vacuna	Poxvirus	DNA BC	Vacuna de la viruela
Virus de la varicela zóster	Herpesvirus	DNA BC	Varicela, herpes zóster
Virus del herpes simple I	Herpesvirus	DNA BC	Herpes labial («calentura»)
Virus del herpes simple II	Herpesvirus	DNA BC	Herpes genital
<b>Sistémicas con alteraciones hematopoyéticas</b>			
Citomegalovirus (CMV)	Herpesvirus	DNA BC	Enfermedad de inclusiones citomegálicas
Virus de Epstein-Barr (VEB)	Herpesvirus	DNA BC	Mononucleosis infecciosa
Virus HTLV I	Retrovirus	RNA MC§	Leucemia de células T del adulto; paraparesia espástica tropical
Virus HTLV II	Retrovirus	RNA MC§	Papel incierto
Virus VIH-1 y VIH-2	Retrovirus	RNA MC§	SIDA
<b>Febres por arbovirus y hemorrágicas</b>			
Virus del Dengue 1-4	Togavirus	RNA MC*	Dengue, fiebre hemorrágica
Virus de la fiebre amarilla	Togavirus	RNA MC*	Fiebre amarilla
Virus de la fiebre por garrapata de Colorado	Reovirus (Orbivirus)	RNA MC‡	Fiebre por garrapatas de Colorado
Virus de la fiebre hemorrágica regional	Arenavirus	RNA MC†,‡	Fiebre de Bolivia, Argentina, Lassa
	Bunyavirus	RNA MC†,‡	Fiebre de Crimea, Congo, Hantuan, por flebotómidos
	Filovirus	RNA MC	Ébola, enfermedad de Marburg
	Hantavirus	RNA MC	Corea, neumonía USA
<b>Proliferaciones verrugosas</b>			
Papilomavirus (VPH)	Papovavirus	DNA BC	Condilomas; carcinoma cervical
Virus del molluscum	Poxvirus	DNA BC	Molusco contagioso
<b>Sistema nervioso central</b>			
Poliovirus	Picornavirus	RNA MC*	Poliomielitis
Virus de la rabia	Rhabdovirus	RNA MC†	Rabia
Virus JC	Papovavirus	DNA BC	Leucoencefalopatía multifocal progresiva (oportunistas)
Virus de la encefalitis por arbovirus	Togavirus	RNA MC*	Grupos del Este, Oeste, Venezuela, St. Louis, California
	Bunyavirus	RNA MC†,‡	

HTLV, virus de la leucemia de células T humanas; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

\* Genoma de sentido positivo (traducción directa de las secuencias de nucleótidos).

† Genoma de sentido negativo (complementario de la dirección positiva).

‡ Genoma segmentado.

§ Para la replicación retroviral es necesario el paso por DNA.

MC, monocatenario; BC, bicatenario.

Tabla 9-5. ENFERMEDADES POR BACTERIAS, ESPIROQUETAS Y MICOBACTERIAS

Grupo clínico o microbiológico	Especies	Presentaciones frecuentes
Infecciones por cocos piógenos	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> , $\beta$ -hemolítico  <i>Streptococcus pneumoniae</i> (neumococo) <i>Neisseria meningitidis</i> (meningococo) <i>Neisseria gonorrhoeae</i> (gonococo)	Abscesos, celulitis, neumonía, septicemia Infección de vías respiratorias superiores, erisipela, escarlatina, septicemia Neumonía lobar, meningitis Meningitis cerebroespinal Gonococia
Infecciones por gramnegativos, frecuentes	* <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Enterobacter (Aerobacter) aerogenes</i> * <i>Proteus</i> spp. ( <i>P. mirabilis</i> , <i>P. morgani</i> ) * <i>Serratia marcescens</i> * <i>Pseudomonas</i> spp. ( <i>P. aeruginosa</i> ) <i>Bacteroides</i> sp. ( <i>B. fragilis</i> ) <i>Legionella</i> spp. ( <i>L. pneumophila</i> )	Infección urinaria, infección de heridas, abscesos, neumonía, septicemia, endotoxemia, endocarditis  Infecciones por anaerobios Enfermedad del legionario
Infecciones por gramnegativos, raras	<i>Klebsiella rhinoscleromatis</i> , <i>K. ozenae</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Calymmatobacterium donovani</i> <i>Bartonella bacilliformis</i>	Rinoscleroma, ozena Chancroide (chanero blando) Granuloma inguinal Enfermedad de Carrion (fiebre Oroya)
Enfermedades bacterianas contagiosas de la infancia	<i>Haemophilus influenzae</i>  <i>Bordetella pertussis</i> <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Meningitis, infecciones de la vías respiratorias superiores e inferiores Tos ferina Difteria
Infecciones enterohepáticas	<i>E. coli</i> enteropatógeno <i>Shigella</i> sp. <i>Vibrio cholerae</i> <i>Campylobacter fetus</i> , <i>C. jejuni</i> <i>Yersinia enterocolitica</i> <i>Salmonella</i> spp. (1000 cepas) <i>Salmonella typhi</i>	Gastroenterocolitis invasora o no invasora, en ocasiones con septicemia  Fiebre tifoidea
Infecciones por clostridios	<i>Clostridium tetani</i> <i>Clostridium botulinum</i> <i>Clostridium perfringens</i> , <i>C. septicum</i> * <i>Clostridium difficile</i>	Tétanos (opistótonos) * Botulismo (intoxicación alimentaria paralizante) Gangrena gaseosa, celulitis necrotizante Colitis pseudomembranosa
Infecciones bacterianas zoonóticas	<i>Bacillus anthracis</i> * <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Yersinia pestis</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Brucella melitensis</i> , <i>B. suis</i> , <i>B. abortus</i> <i>Pseudomonas mallei</i> , <i>P. pseudomallei</i> <i>Leptospira</i> spp. (muchos grupos) <i>Borrelia recurrentis</i> <i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Bartonella henselae</i> <i>Spirillum minus</i> , <i>Streptobacillus moniliformis</i>	Carbunco (pústula maligna) Meningitis por listeria, listeriosis Peste bubónica Tularemia Brucelosis Muermo, melioidosis Leptospirosis, enfermedad de Weil Fiebre recurrente Borreliosis de Lyme Enfermedad por arañazo de gato, angiomasosis bacilar Fiebre por mordedura de rata
Infecciones por treponemas	<i>Treponema pallidum</i> <i>Treponema parvum</i> <i>Treponema carateum (T. herrejoni)</i>	Sífilis venérea y endémica (bejel) Pian (frambesía) Pinta (carate, mal del pinto)
Infecciones por micobacterias	* <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>M. bovis</i> (bacilo de Koch) <i>M. leprae</i> (bacilo de Hansen) * <i>M. kansasii</i> , <i>M. avium</i> , <i>M. intracellulare</i> <i>M. ulcerans</i>	Tuberculosis Lepra Infecciones por micobacterias atípicas Úlcera buruli
Actinomicetales	* <i>Nocardia asteroides</i> <i>Actinomyces israelii</i>	Nocardiosis Actinomicosis

\* Infecciones oportunistas importantes.

especies virales pueden ocasionar el mismo cuadro clínico (p. ej., infección de vías respiratorias superiores; véase el apartado sobre infecciones respiratorias virales); por el contrario, un único virus puede producir lesiones distintas según la edad del paciente o su estado inmunitario (p. ej., CMV). Además, el mismo virus puede causar de manera clara una enfermedad (p. ej., virus coxsackie B y enfermedad cardíaca inflamatoria) y estar implicado en otra (diabetes tipo I)<sup>12</sup>.

## BACTERIÓFAGOS, PLÁSMIDOS, TRANSPONESONES

Son elementos genéticos móviles que codifican factores de virulencia bacteriana (p. ej., adhesinas, toxinas o enzimas que confieren resistencia antibiótica). Pueden infectar bacterias e incorporarse ellos mismos a su genoma (p. ej., los genes de las toxinas de *Vibrio cholerae* y *Shigella flexneri*), transformando de esta forma una bacteria inofensiva en virulenta o un microorganismo sensible a un antibiótico en uno resistente. Por tanto, el intercambio de estos elementos entre cepas y especies bacterianas proporciona a los receptores mejores condiciones para sobrevivir, la capacidad para producir enfermedades, o ambas posibilidades.

## BACTERIAS

Las células bacterianas son procariotas que carecen de núcleo y retículo endoplásmico. Sus paredes celulares son relativamente rígidas, formadas por dos capas de fosfolípidos con una capa de peptidoglucanos entre ellas (especies gramnegativas) o por una sola bicapa recubierta por peptidoglucanos (bacterias grampositivas) (Tabla 9-5 y Fig. 9-2). Las bacterias sintetizan sus propios DNA, RNA y proteínas, pero dependen del huésped para encontrar condiciones de crecimiento favorables. Algunas se localizan fundamentalmente en la superficie corporal; las personas normales transportan en su piel  $10^{12}$  bacterias, entre ellas *Staphylococcus epidermidis* y *Propionibacterium acnes*, el agente responsable del acné juvenil. Normalmente, en el interior del aparato digestivo viven  $10^{14}$  bacterias, de las cuales el 99.9 % son anaero-

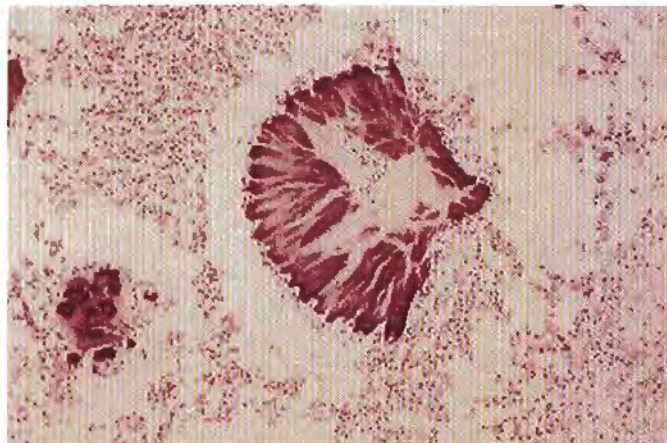


Figura 9-2

*Acetomyces*, una bacteria filamentososa, en el interior de la vía respiratoria (tinción del ácido peryódico de Schiff [PAS]).

bias, entre ellas especies de *Bacteroides*. Muchos patógenos bacterianos invaden los tejidos del huésped y son capaces de sufrir una división extracelular (p. ej., neumococo) o una división tanto extracelular como intracelular (p. ej., *Mycobacterium tuberculosis*). Después de los virus, las bacterias son los patógenos más frecuentes y variados del ser humano, y a su grupo pertenecen muchos de los principales patógenos comentados en este capítulo.

## CLAMIDIAS, RICKETTSIAS, MICOPLASMAS

Estos agentes infecciosos se agrupan debido a que son similares a las bacterias porque se dividen por fisión binaria y son susceptibles a los antibióticos aunque carecen de determinadas estructuras (p. ej., los micoplasmas no tienen pared celular) o capacidades metabólicas (p. ej., las clamidias no pueden sintetizar adenosina trifosfato [ATP]). Las clamidias, causa frecuente de infecciones genitourinarias, conjuntivitis e infecciones respiratorias en recién nacidos, se exponen con las enfermedades de transmisión sexual.

La mayor parte de las rickettsias se transmiten a través de insectos vectores, como piojos (tifus endémico), garrapatas (fiebre manchada de las Montañas Rocosas [FMRR], fiebre Q y erliquiosis) y ácaros (tifus de los matorrales)<sup>13</sup>. Las rickettsias son parásitos intracelulares obligados que se replican en el citoplasma de las células endoteliales (véase el apartado de infecciones transmitidas por vectores). Al lesionar las células endoteliales, las rickettsias producen una vasculitis hemorrágica que suele ser visible en forma de exantema cutáneo, aunque también pueden producir una neumonía transitoria o hepatitis (fiebre Q), o lesionar el sistema nervioso central produciendo la muerte (FMRR y tifus epidémico).

Los micoplasmas y el género *Ureaplasma*, estrechamente relacionado con ellos, son los microorganismos con vida independiente más pequeños que se conocen (125 a 300 nm). *Mycoplasma pneumoniae* se contagia de persona a persona por aerosoles, se une a la superficie de las células epiteliales de las vías respiratorias mediante una adhesina denominada P1 y produce una neumonía atípica, caracterizada por infiltrados peribronquiolares de linfocitos y células plasmáticas (Capítulo 16). Los ureaplasmas se transmiten por vía sexual y pueden producir uretritis no gonocócica.

## HONGOS

Los hongos poseen paredes celulares gruesas con ergosterol y crecen como formas perfectas con reproducción sexual *in vitro* y como formas imperfectas *in vivo*, con células levaduriformes con yemas y tubos delgados (hifas) (Figs. 9-3 y 9-4). Algunos producen esporas, resistentes a condiciones ambientales extremas, mientras que de las hifas pueden salir brotes denominados *conidios*. Algunas especies de hongos, por ejemplo los del grupo de las *tiñas* que producen «pie de atleta», están confinadas en las capas superficiales de la piel humana; otros «dermatofitos» lesionan de manera preferente las vainas del pelo o las uñas. Ciertas especies de hongos invaden el tejido subcutáneo dando lugar a abscesos o granulomas, como ocurre en la esporotricosis y en las micosis tropicales. Las infecciones fúngicas profundas se pueden generalizar destruyendo órganos vitales en pacientes inmunodeprimidos, mientras que estas mismas lesiones fúngicas se curan de ma-

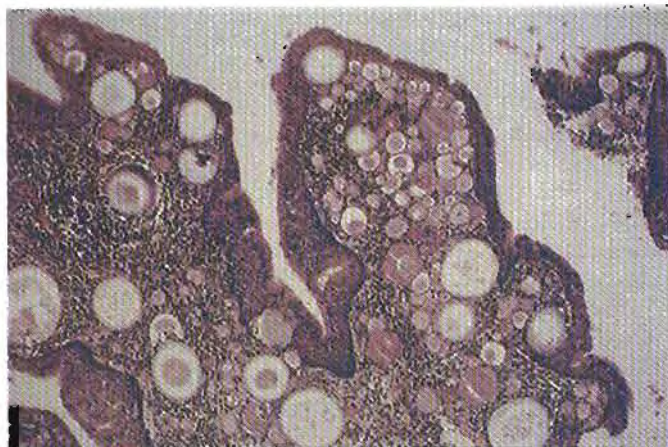


Figura 9-3

Corte histológico correspondiente a piel con infiltración masiva por *Rhizopus*, un hongo tropical.

nera espontánea o permanecen en fase latente en huéspedes normales. Algunas especies de micosis profundas se limitan a determinadas regiones geográficas (p. ej., *Coccidioides*, *Histoplasma* y *Blastomyces*). Por el contrario, los hongos oportunistas (*Candida*, *Aspergillus*, *Mucor*) son contaminantes ubicuos que colonizan la piel normal o el aparato digestivo sin producir enfermedad. Sólo en individuos inmunodeprimidos aparecen estas infecciones oportunistas que ponen en peligro la vida. Además, los pacientes con SIDA, en las últimas fases de su evolución, frecuentemente son víctimas de microorganismos oportunistas similares a hongos, como *Pneumocystis carinii*.

## PROTOZOOS

Los protozoos parásitos son microorganismos unicelulares dotados de movilidad, membranas plasmáticas flexibles y complejas organelas citoplásmicas (Tabla 9-6). El flagelado *Trichomonas vaginalis* se transmite sexualmente de persona a persona. Los protozoos intestinales (p. ej., *Entamoeba histolytica* y *Giardia lamblia*) se contagian por vía fecal-oral. Los protozoos de la sangre (p. ej., especies de *Plasmodium*, especies de *Trypanosoma* y *Leishmania*) se transmiten a través de insectos chupadores, en el interior de los cuales pasan por una serie de estadios vitales complejos antes de volver a nuevos huéspedes humanos (Fig. 9-5). *Toxoplasma gondii* se adquiere por contacto con quistes en residuos de gatos o al comer quistes presentes en la carne poco cocinada.

## HELMINTOS

Los gusanos parásitos son microorganismos multicelulares muy diferenciados. Tienen complejos ciclos vitales; la mayoría alternan entre reproducción sexual en el huésped definitivo y multiplicación asexual en un huésped o vector intermedio. Por tanto, según las especies del parásito, los seres humanos pueden ser portadores de gusanos adultos (p. ej., *Ascaris*), de formas inmaduras (p. ej., *Toxocara canis*) o de formas larvarias asexuadas (p. ej., *Echinacoccus*). Los gusanos adultos,

cuando residen en el ser humano, no se multiplican en número, pero eliminan huevos o larvas destinados a la siguiente fase del ciclo. Una excepción la constituye *Strongyloides*, larva que se puede hacer infecciosa en el interior del aparato digestivo y producir una autoinfección masiva en pacientes inmunodeprimidos. Esta ausencia de replicación de los gusanos adultos tiene dos consecuencias importantes: 1) la enfermedad suele estar producida por las respuestas inflamatorias a los huevos o larvas más que a los adultos (p. ej., esquistosomiasis) y 2) la enfermedad está en relación con el número de microorganismos que infectan al individuo (p. ej., 10 ancilostomas ocasionan escasa patología, mientras que 1000 ancilostomas producen anemia grave al consumir 100 mL de sangre al día). Afortunadamente, la mayor parte de los habitantes de regiones endémicas son portadores de un número escaso de gusanos y permanecen libres de enfermedad, y sólo una minoría tiene una infección importante y enferman.

Los gusanos parásitos son de tres clases. El primer grupo, los *nematodos*, se caracteriza por un tegumento colágeno y una estructura no segmentada. A este grupo pertenecen *Ascariis*, *Ancylostomas* y *Strongyloides*, entre los gusanos intestinales, y las filarias y *Trichinella* entre los invasores tisulares. Al segundo grupo, los *cestodos*, pertenecen los gusanos intestinales, de cuya cabeza (escólex) brota una franja de segmentos planos (proglótidos) recubiertos por un tegumento absorbivo. A este grupo pertenecen las tenias del cerdo, vaca y pescado, y las larvas de tenias quísticas (cisticercos y quistes hidaúdicos). El tercer grupo, los *trematodos*, gusanos prinitivos con forma de hoja y un tegumento siocital, comprende los trematodos orientales hepáticos y pulmonares, y los esquistosomas de la sangre, que se comentarán más adelante.

## ECTOPARÁSITOS

Los ectoparásitos son artrópodos (piojos, garrapatas, chinches, pulgas) que se fijan a la piel y viven en ella. Además, existen lesiones cutáneas producidas por picaduras de mosquitos y abejas. La sarna es un ejemplo de dermatitis grave desencadenada por ácaros que labran sus túneles en el interior del estrato córneo (Capítulo 27). Los nódulos cutáneos producidos por las larvas depositadas en los túneles están muy inflamados y muestran abundantes eosinófilos. Además, los artrópodos pueden ser vectores de otros patógenos que dan lugar a lesiones cutáneas características, por ejemplo, la placa eritematosa de crecimiento centrífugo producida por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi* en la enfermedad de Lyme está transmitida por garrapatas del ciervo (Fig. 9-6).

## Transmisión y diseminación de los microorganismos

### BARRERAS DEL HUÉSPED FRENTE A LA INFECCIÓN

Las primeras y más importantes barreras frente a la infección son la piel y mucosas indemnes del huésped y sus productos de secreción-excreción<sup>14</sup>. Por ejemplo, la lisozima secretada por las glándulas lagrimales degrada los peptidoglucanos de las paredes de las células bacterianas y protege a los

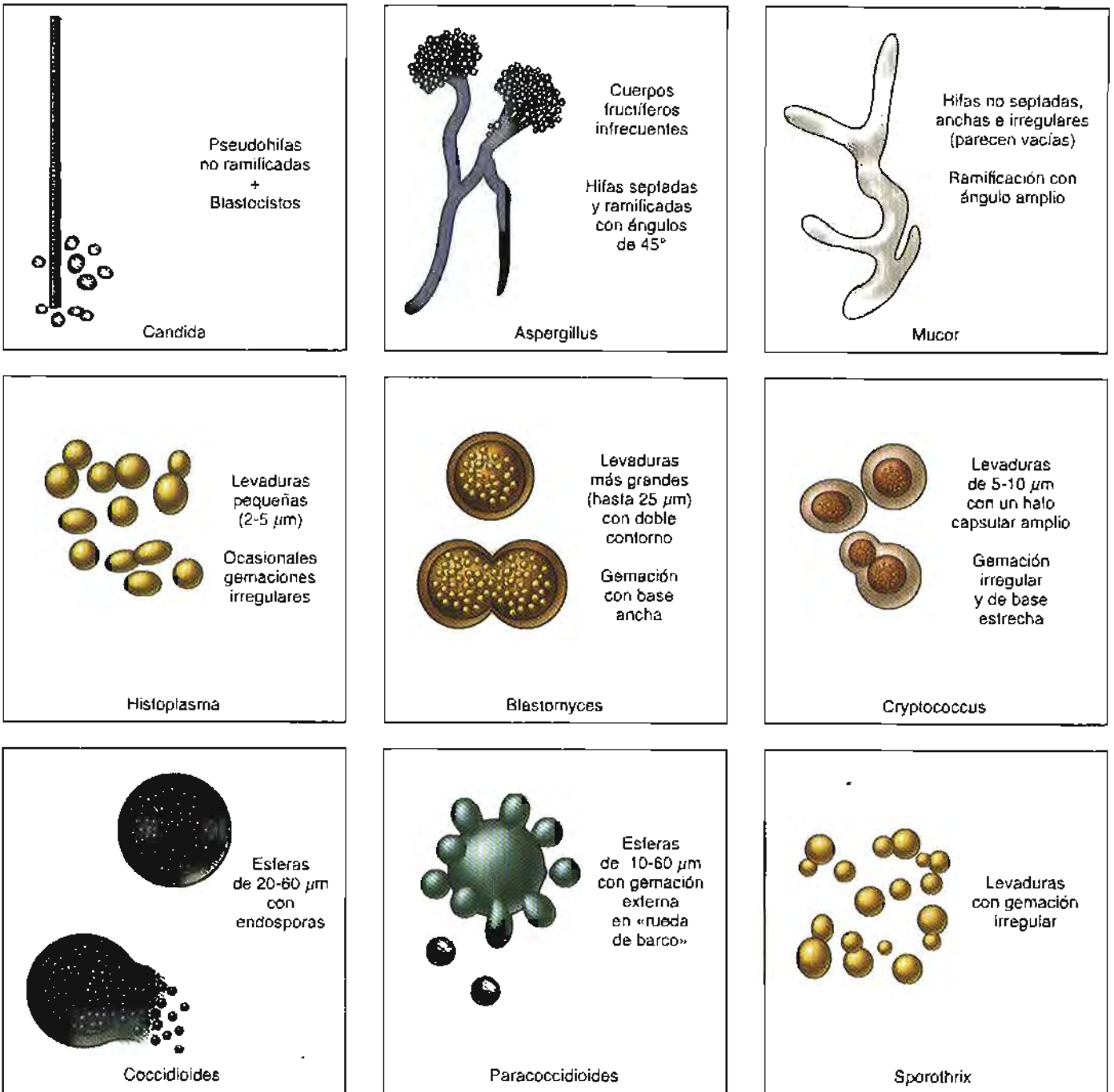


Figura 9-4

Formas tisulares características de los hongos.

ojos frente a la infección. El jugo gástrico ácido es mortal para algunos patógenos entéricos; por ejemplo, un grupo de voluntarios no sufrió infección por *Vibrio cholerae* hasta que no ingerió  $10^{11}$  microorganismos. Por el contrario, *Shigella* y *Giardia* son relativamente resistentes al ácido y basta un inóculo de menos de 100 microorganismos de cada especie para que se produzca infección. En términos generales, las infecciones cutáneas en personas normales tienden a aparecer en zonas le-

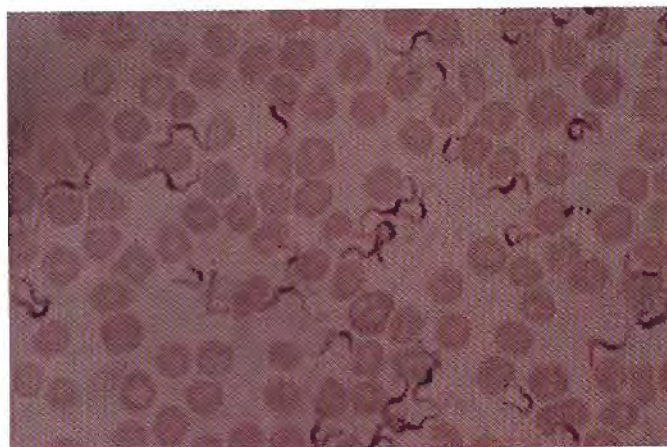
sionadas, es decir, heridas, cortes o quemaduras, y están producidas por bacterias saprofitas de virulencia escasa. Por el contrario, las infecciones transmitidas por vía respiratoria, digestiva o genitourinaria suelen requerir microorganismos virulentos capaces de lesionar o atravesar las barreras mucosas normales. Las barreras del huésped frente a la infección de los sistemas respiratorio, gastrointestinal y piel se exponen en los apantados dedicados a estos órganos.

**Tabla 9-6. PROTOZOOS PATÓGENOS PARA LOS SERES HUMANOS**

Especies	Orden	Forma, tamaño	Enfermedad
<b>Luminal o epitelial</b>			
<i>Entamoeba histolytica</i>	Amebas	Trofozoito 15-50 $\mu\text{m}$	Disenteria amebiana, absceso hepático
<i>Balantidium coli</i>	Ciliados	Trofozoito 50-100 $\mu\text{m}$	Colitis
<i>Naegleria fowleri</i>	Ameboflagelados	Trofozoito 10-20 $\mu\text{m}$	Meningoencefalitis
<i>Acanthamoeba</i> sp.	Ameboflagelados	Trofozoito 15-30 $\mu\text{m}$	Meningoencefalitis u oftalmítis
<i>Giardia lamblia</i>	Mastigóforos	Trofozoito 11-18 $\mu\text{m}$	Enfermedad diarreica, malabsorción
<i>Isoospora belli</i>	Coccidios	Quiste 10-20 $\mu\text{m}$	Enterocolitis crónica o malabsorción, o ambas
<i>Cryptosporidium</i> sp.	Coccidios	Quiste 5-6 $\mu\text{m}$	
<i>Enterocytozoon bieneusi</i>	Microsporidios	Esporas	Diarrea en pacientes con SIDA
<i>Trichomonas vaginalis</i>	Mastigóforos	Trofozoito 10-30 $\mu\text{m}$	Uretritis, vaginitis
<b>Torrente circulatorio</b>			
<i>Plasmodium vivax</i>	Hemosporidios	Trofozoitos, esquizontes, gametos (todos ellos pequeños e intraeritrocitarios)	Paludismo terciario benigno
<i>Plasmodium ovale</i>	Hemosporidios		Paludismo terciario benigno
<i>Plasmodium malariae</i>	Hemosporidios		Paludismo cuartano
<i>Plasmodium falciparum</i>	Hemosporidios		Paludismo terciario benigno
<i>Babesia microti</i> , <i>B. bovis</i>	Hemosporidios	Trofozoitos intraeritrocitarios	Babesiosis
<i>Trypanosoma brucei</i> , <i>T. rhodesiense</i> , <i>T. gambiense</i>	Hemoflagelados	Tripanomastigoto 14-33 $\mu\text{m}$	Enfermedad del sueño africana
<b>Intracelular</b>			
<i>Trypanosoma cruzi</i>	Hemoflagelados	Tripanomastigoto 20 $\mu\text{m}$	Enfermedad de Chagas
<i>Leishmania donovani</i>	Hemoflagelados	Amastigoto 2 $\mu\text{m}$	Kala-azar
<i>Leishmania tropica</i> , <i>L. mexicana</i> , <i>L. braziliensis</i>	Hemoflagelados	Amastigoto 2 $\mu\text{m}$	Leishmaniasis cutánea y mucocutánea
<i>Toxoplasma gondii</i>	Coccidios	Taquizoito 4-6 $\mu\text{m}$ (quistes mayores)	Toxoplasmosis

## EXPANSIÓN Y DISEMINACIÓN DE LOS MICROORGANISMOS

Una vez implantados, la expansión de los microorganismos en las superficies húmedas y tibias de las mucosas es más rápida que sobre la piel seca y fría. Algunos de los patógenos superficiales quedan confinados en la luz de vísceras huecas (p. ej.,



**Figura 9-5**

Parásitos delgados en el torrente sanguíneo, en la enfermedad del sueño africana.

cólera); otros se adhieren o proliferan exclusivamente en el interior o en la superficie de las células epiteliales (p. ej., papilomavirus, dermatofitos). Diversas bacterias, hongos y helmintos son patógenos invasores, es decir, tienen la capacidad de invadir el intersticio en virtud de su movilidad o la producción de enzimas líticas (p. ej., hialuronidasa estreptocócica, proteasas del esquistosoma). La expansión microbiana sigue inicialmente los planos úsulares de menor resistencia, como por ejemplo los compartimientos aponeuróticos. La extensión en las cavidades serosas (pleura, peritoneo, meninges) es especialmente rápida y peligrosa. Los microorganismos también pueden ascender por los linfáticos desde su punto de entrada hasta los ganglios regionales y de ahí alcanzar el torrente circulatorio (Fig. 9-7). De este modo, las infecciones estafilocócicas no tratadas pueden evolucionar desde un absceso o furúnculo localizados a una linfadenitis regional, seguida de bacteriemia, endocarditis o formación de múltiples abscesos piémicos en localizaciones metastásicas distantes (cerebro, riñón, hueso). Según las especies microbianas, los focos secundarios de infección hematógena adoptan la forma de abscesos o granulomas. Pueden ser únicos y grandes (absceso o tuberculoma solitario) o múltiples y pequeños, con el tamaño de granos de mijo (p. ej., tuberculosis miliar o microabscesos por *Candida*). Los virus se pueden propagar entre las células por fusión o transporte axonal (p. ej., poliovirus), pero al igual que otros patógenos intracelulares (p. ej., bacilos tuberculosos) pueden penetrar en el torrente circulatorio y ser transportados a localizaciones distantes por la migración de los macrófagos (VIH-1) o por los eritrocitos circulantes (virus de la fiebre por garrapatas de Colorado).



Figura 9-6 ■

Pequeña garrapata del ciervo (*abajo*), que transmite la enfermedad de Lyme, *Babesia* y los microorganismos *Ehrlichia*, en contraste con la garrapata del perro de mayor tamaño (*arriba*) que no parece transmitir infecciones al ser humano. (Cortesía del Dr. F. R. Matuszka, Free University of Berlin, Alemania.)

- Las principales manifestaciones de una enfermedad infecciosa pueden aparecer en puntos distantes de aquéllos en los que se produjo la penetración del parásito. Por ejemplo, los virus del sarampión y la varicela se introducen por las vías respiratorias, pero se manifiestan mediante exantemas cutáneos; el poliovirus se ingiere y se multiplica en el interior de la pared del aparato digestivo antes de iniciar la invasión virémica y la destrucción de las neuronas motoras. Algunos helmintos parásitos (p. ej., ancilostomas) atraviesan la piel en forma de larvas, pero completan su ciclo migratorio y su maduración en el interior del aparato digestivo.
- La invasión del torrente circulatorio por microbios de escasa virulencia o no virulentos es un hecho frecuente y rápidamente reprimido por las defensas del huésped normal. Por el contrario, la invasión mantenida y la diseminación por el torrente circulatorio de patógenos, es decir, la viremia, bacteriemia, fungemia o parasitemia, constituye una agresión grave que se manifiesta por fiebre, hipotensión y numerosos signos y síntomas «sépticos» generalizados. La invasión masiva del torrente circulatorio por bacterias o sus toxinas puede tener una evolución rápidamente mortal, incluso en individuos previamente sanos.

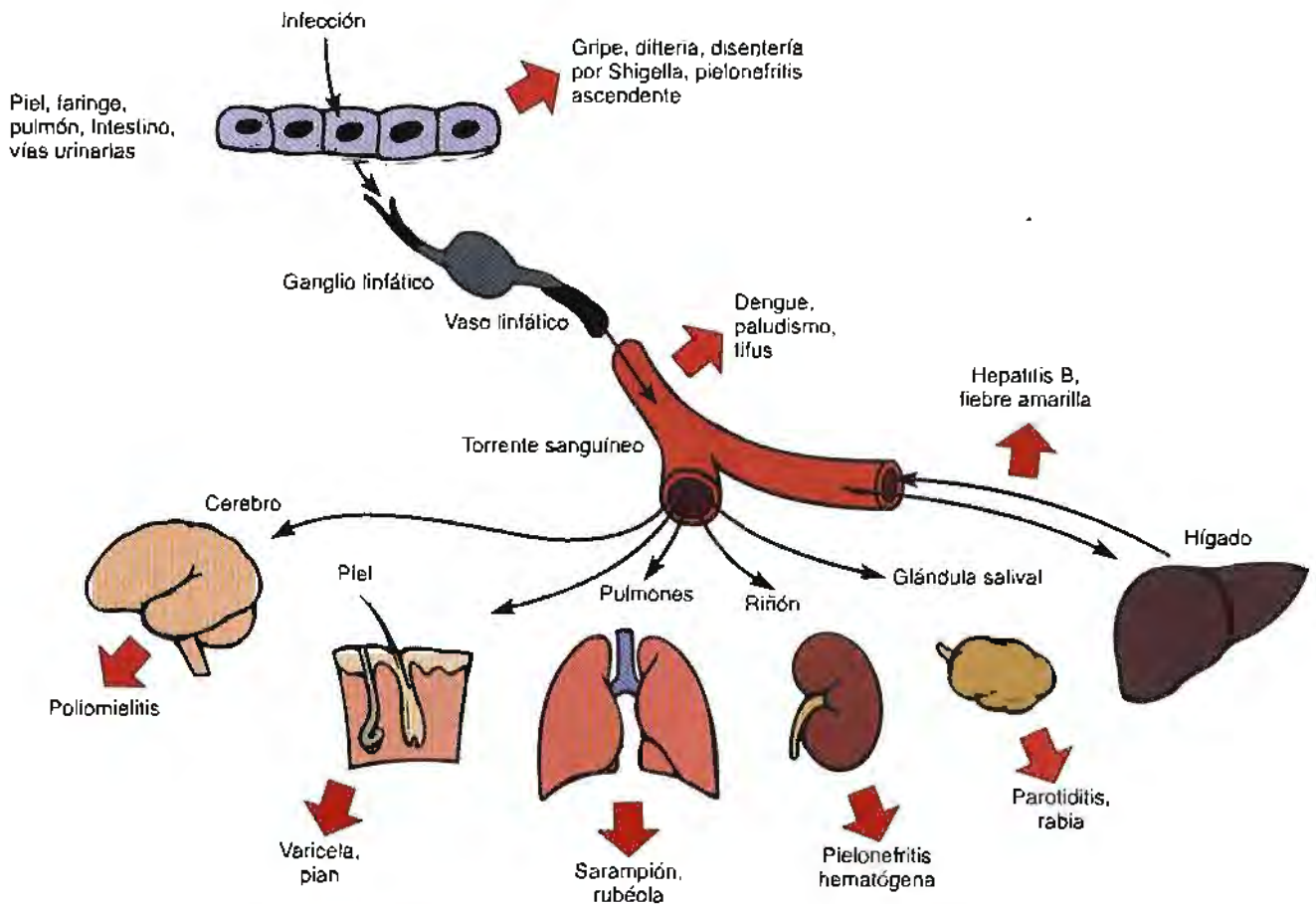


Figura 9-7 ■

Vías de entrada, diseminación y liberación o salida de los microorganismos. (Adaptado de Mims CA: The Pathogenesis of Infectious Disease, 4th ed. San Diego, CA, Academic Press, 1996.)



■ La vía placentaria-fetal representa una forma importante de transmisión (Capítulo 11). Cuando los microorganismos infecciosos alcanzan un útero gestante a través del orificio cervical o del torrente circulatorio y son capaces de atravesar la placenta pueden producir daño fetal grave. La placentitis bacteriana o por micoplasmas da lugar a un parto prematuro o a la muerte fetal. Cuando *Treponema pallidum* infecta a una madre, alcanza la placenta al final del segundo trimestre y da lugar a las manifestaciones de sífilis congénita en el niño, que van desde alteraciones dentales hasta la muerte fetal. Por el contrario, la transmisión de los virus maternos o de infecciones por *Toxoplasma* es más peligrosa al principio de la gestación y puede dar lugar a enfermedades sistémicas fetales importantes (p. ej., CMV), alteraciones en el desarrollo fetal, sordera y cardiopatías congénitas (p. ej., rubéola). La afectación del sistema nervioso central es especialmente frecuente en las denominadas infecciones TORCH (*Toxoplasma*, rubéola, CMV, virus herpes y otros) (Capítulo 11). Los mismos agentes también pueden dar lugar a retraso mental leve o dificultades para el aprendizaje durante la infancia. Los fetos infectados al final del embarazo o en el canal del parto y los lactantes que reciben los virus por la leche materna suelen tener una evolución más favorable que los infectados durante los primeros estadios de la vida embrionaria; sus lesiones son parecidas a las de los pacientes adultos. La transmisión materna del VIH da lugar a infecciones oportunistas en el 50 % de los niños no tratados, durante su primer año de vida. La transmisión materna del virus de la hepatitis B (VHB) es frecuente en los países del Tercer Mundo y en drogadictos. Estos niños tienen un riesgo elevado de sufrir un cáncer hepático en la edad adulta.

## LIBERACIÓN Y TRANSMISIÓN DE LOS MICROORGANISMOS

Para que tenga lugar la transmisión, los microorganismos patógenos deben ser capaces de abandonar el organismo huésped. Según la localización de la infección, la liberación puede tener lugar por contacto con piel o mucosas, tos, estornudos, gritos o emisión de orina o heces. Los microorganismos transmisibles directamente de persona a persona por contacto o vía respiratoria (p. ej., sarampión o varicela) se denominan *contagiosos*. Los virus que infectan las glándulas salivales (p. ej., virus del herpes, virus de la parotiditis) se transmiten fundamentalmente al besar o escupir. Otros patógenos infectan fundamentalmente por un contacto íntimo prolongado, como sucede con la transmisión sexual (p. ej., VIH-1, virus del herpes simple [VHS-2], papilomavirus, clamidias, sífilis). Las bacterias y hongos transmitidos por vía respiratoria sólo son infecciosos cuando las lesiones están abiertas a las vías respiratorias (p. ej., tuberculosis pulmonar). Muchos patógenos, desde virus a helmintos, se transmiten por vía fecal-oral, es decir, por ingestión de alimentos o agua contaminados con heces. Los virus transmitidos por el consumo de agua e implicados en brotes epidémicos son los de la hepatitis A y E, los virus de la polio y los rotavirus<sup>15</sup>. Para asegurar su transmisión, estos microorganismos pueden formar esporas bacterianas, quistes de protozoos o huevos de helmintos de pared gruesa, que pueden sobrevivir en un medio frío y seco. Por otro lado, algunos patógenos entéricos son eliminados durante períodos prolongados por portadores asintomáticos (p. ej., *Salmonella*).

Para que la transmisión de microorganismos desde la piel a un insecto tenga lugar durante su picadura, el patógeno debe circular en la sangre o residir en la piel. Algunos helmintos parásitos que eliminan sus huevos a través de las heces acceden a nuevos huéspedes por la penetración cutánea de las larvas más que por la ingestión oral (p. ej., acelostomas, esquistosomas). Los parásitos superiores, es decir, protozoos y helmintos, han evolucionado hacia ciclos de transmisión complejos, con una cadena de huéspedes intermedios y vectores que transportan sucesivos estadios del desarrollo del parásito.

La transmisión de patógenos a través de las diversas rutas comentadas no sólo tiene lugar entre seres humanos, sino también desde animales a personas (p. ej., los ratones de campo son el «reservorio» de la enfermedad de Lyme) y viceversa. Este tipo de enfermedades se denomina *zoonosis*. Por el contrario, la transmisión de VHB y VIH por la sangre y derivados frecuentemente tiene un origen humano, es decir, a través de agujas compartidas por toxicómanos, transfusiones de sangre contaminada por el virus, cortes, pinchazos con agujas y otros accidentes.

## Cómo producen enfermedad los microorganismos

Los agentes infecciosos ocasionan infecciones y lesionan los tejidos de tres formas:

- Pueden ponerse en contacto o penetrar en las células del huésped y causarles la muerte directamente.
- Pueden liberar endotoxinas y exotoxinas que destruyen células a distancia, liberar enzimas que degradan componentes tisulares, o lesionar los vasos sanguíneos y producir una necrosis isquémica.
- Pueden inducir respuestas celulares en el huésped que, aunque van dirigidas directamente contra el invasor, producen lesiones tisulares adicionales, como supuración, cicatrización y reacciones de hipersensibilidad. Por tanto, las respuestas defensivas del huésped son un arma de doble filo: son necesarias para vencer la infección, pero al mismo tiempo pueden contribuir directamente a la lesión tisular.

A continuación se describirán algunos de los mecanismos particulares a través de los cuales virus y bacterias lesionan los tejidos del huésped.

## MECANISMOS DE LESIÓN VIRAL

Los virus lesionan las células del huésped al entrar en la célula y replicarse a expensas del huésped. El tropismo viral, o tendencia a infectar unas células pero no otras, se debe en parte a que los virus tienen en su superficie proteínas virales específicas que se unen a proteínas específicas del receptor de superficie del huésped, muchas de ellas con funciones conocidas. Por ejemplo, el virus de Epstein-Barr (VEB) se une al receptor del complemento de los macrófagos (CD2), el virus de la rabia lo hace al receptor de acetilcolina de las neuronas y los rinovirus a la proteína de adhesión ICAM-1 de las células mucosas. El VIH, causante del SIDA, se une a dos proteínas diferentes que presentan las células diana<sup>16, 17</sup>, la proteína CD34 en los linfocitos (y también en los macrófagos y las células gliales) y los receptores de quimiocina en los macrófagos

y la microglia: CCR5, CCR3 o CCR2b (véase la exposición del VIH en el Capítulo 7).

La segunda causa importante de tropismo viral es la capacidad del virus para replicarse en el interior de algunas células y no en el de otras. Por ejemplo, el papovavirus JC, que causa la leucoencefalopatía multifocal progresiva (Capítulo 30), se limita a la oligodendroglia del sistema nervioso central, ya que las secuencias de DNA promotoras y potenciadoras del virus JC localizadas en el genoma viral son activas en las células de la glía y no en las neuronas ni en las células endoteliales.

Una vez unido, el virión entero o una porción del mismo que contiene el genoma y las polimerasas esenciales *penetra* en el citoplasma celular por alguna de las tres vías siguientes: 1) translocación de todo el virus a través de la membrana plasmática; 2) fusión de la cubierta viral con la membrana celular, o 3) endocitosis del virus, mediada por el receptor, y fusión de las membranas endosomales. En el interior de la célula, el virus se desprende de su envoltura, separando su genoma de los componentes estructurales y perdiendo su infectividad. Posteriormente, se replica utilizando enzimas características de cada familia viral. Por ejemplo, la RNA polimerasa es empleada por los virus RNA de sentido negativo para generar mRNA de sentido positivo, mientras que la transcriptasa inversa es utilizada por los retrovirus para generar DNA a partir de su molde RNA e integrar este DNA en el genoma del huésped. Los virus también utilizan para la síntesis viral enzimas del huésped que pueden existir en algunos tejidos diferenciados y no en otros. Los genomas virales recién sintetizados y las proteínas de la cápside son posteriormente ensamblados en el núcleo o citoplasma de los viriones, y son liberados directamente (virus no encapsulados) o por gemación de la membrana plasmática (virus encapsulados). En algunos casos (p. ej., el virus del sarampión) los virus utilizan filamentos de actina para desplazarse hasta la superficie de las células del huésped<sup>18</sup>.

La infección viral puede ser *abortiva*, con ciclo de replicación viral incompleto; *latente*, en la que el virus (p. ej., el virus herpes zóster) persiste en una situación críptica en el interior de los ganglios raquídeos dorsales para posteriormente manifestarse (herpes zóster), o *persistente*, en la que los viriones se sintetizan continuamente con o sin alteración de la función celular (p. ej., el virus de la hepatitis B).

Los virus destruyen las células del huésped de diversas maneras (Fig. 9-8):

- Los virus inhiben el DNA, el RNA o la síntesis proteica en las células del huésped. Por ejemplo, el poliovirus inactiva la proteína de unión a la cabecera, esencial para la síntesis proteica dirigida por los mRNA con cabecera de las células del huésped, al tiempo que permite la síntesis proteica a partir de los mRNA sin cabecera de los poliovirus.
- Las proteínas virales se insertan en la membrana plasmática de las células huésped y lesionan directamente su integridad o favorecen la fusión celular (VIH, virus del sarampión y virus herpes).
- Los virus se replican con rapidez y lisan las células huésped (p. ej., células hepáticas por el virus de la fiebre amarilla y neuronas por poliovirus).
- Las proteínas virales en la superficie de las células huésped son reconocidas por el sistema inmunitario, y los linfocitos

del huésped atacan a estas células infectadas por el virus. Por ejemplo, la insuficiencia hepática aguda que se produce durante la infección por el virus de la hepatitis B puede estar acelerada por la acción de ligandos Fas sobre los linfocitos T citotóxicos, que se unen a los receptores Fas en la superficie de los hepatocitos e inducen apoptosis en las células diana<sup>19</sup> (Capítulo 1). El virus respiratorio sincitial, que representa una causa importante de infecciones del aparato respiratorio inferior en los lactantes, da lugar a la liberación de las citoquinas interleucina (IL)-4 y IL-5 por parte de las células de tipo T<sub>H</sub>2, que inducen la activación de los mastocitos y la acumulación de eosinófilos con el cuadro asmático resultante<sup>20</sup> (Capítulo 16).

- Los virus lesionan células que participan en la defensa antimicrobiana del huésped, dando lugar a infecciones secundarias. Por ejemplo, la lesión viral del epitelio respiratorio permite la aparición de neumonías por neumococos o *Haemophilus*, y el VIH elimina los linfocitos CD4+ colaboradores, que normalmente impiden las infecciones oportunistas.
- La destrucción viral de un tipo celular causa la muerte de otras células que dependen de él. Por ejemplo, los poliovirus lesionan las motoneuronas y producen atrofia de la musculatura esquelética distal inervada por esas neuronas.
- Las infecciones por virus lentos (p. ej., la panencefalitis esclerosante subaguda producida por el virus del sarampión) desemboca en una enfermedad progresiva grave después de un prolongado período de latencia.
- Además de causar lesión celular, los virus pueden producir *proliferación y transformación celular* (p. ej., VHB, virus del papiloma humano o VEB), dando lugar a una proliferación neoplásica. Los mecanismos de la transformación viral son numerosos<sup>21</sup> y se exponen en el Capítulo 8.

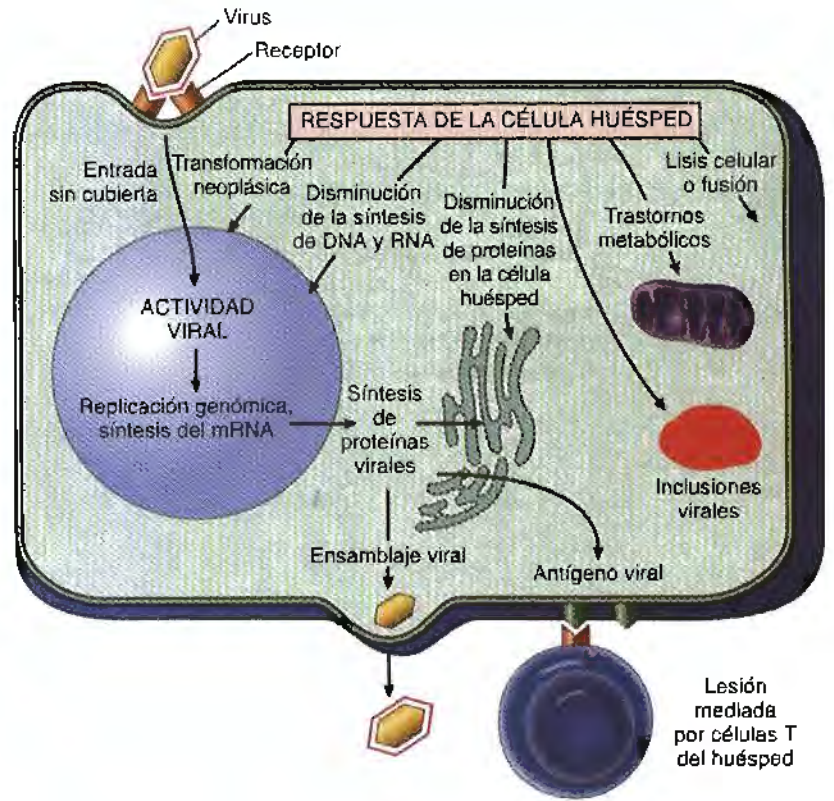
## MECANISMOS DE LA LESIÓN INDUCIDA POR BACTERIAS

**Virulencia bacteriana.** La lesión de las bacterias en los tejidos del huésped depende de su capacidad para adherirse y penetrar en las células huésped o producir toxinas bacterianas. Estas propiedades de virulencia están determinadas por una multitud de genes y de productos génicos.

Existen similitudes y diferencias en los genes expresados por bacterias virulentas y avirulentas. Por ejemplo, la mayor parte de los genes necesarios para la virulencia de *Salmonella typhi*, responsable de la fiebre tifoidea, también están presentes en cepas no patógenas de *E. coli*<sup>22</sup>. Estos genes que controlan la virulencia codifican proteínas implicadas en la asimilación de nutrientes, en el transporte de las toxinas y, lo más importante, en la regulación de otros genes. Además, las cepas virulentas de *Salmonella* o *Shigella* presentan numerosos genes que codifican proteínas implicadas en el reconocimiento e invasión del huésped, que no están presentes en las cepas avirulentas de *E. coli*. Estos genes se denominan en ocasiones «islotos de patogenicidad», debido a que están *físicamente* asociados: por ejemplo, un plásmido de *Shigella* (DNA circular) codifica la toxina Shiga y otras proteínas de adherencia<sup>23</sup>, que se expresan de forma coordinada. Los genes de adherencia y de producción de toxinas de *Vibrio cholerae* son inducidos en conjunto por la privación

Figura 9-8

Mecanismos a través de los cuales los virus producen lesión en las células.



de hierro, mientras que diversos grupos de genes de *Salmonella* se expresan de manera coordinada cuando la bacteria alcanza el ambiente ácido del interior del fagolisosoma macrofágico. Finalmente, un islote de patogenicidad denominado *cag* que codifica una toxina que causa vacuolización puede convertir a *Helicobacter pylori* de una bacteria comensal avirulenta en un patógeno capaz de causar gastritis<sup>24</sup>. Diversos genes de virulencia importantes en las bacterias intracelulares, que son inducidos por el contacto con las células huésped, codifican proteínas implicadas en los denominados sistemas de secreción intracelular de tipo III, que hacen lle-

gar de manera directa las proteínas bacterianas al citosol celular del huésped<sup>25</sup>.

**Adhesinas bacterianas.** Las adhesinas que unen las bacterias a las células del huésped son de pocos tipos, pero tienen un amplio espectro de especificidad por las células huésped. Las *fibrillas* que recubren la superficie de los cocos grampositivos como *Streptococcus* están formadas por una proteína M y ácidos lipoteicoicos<sup>26</sup> (Fig. 9-9). Los *ácidos lipoteicoicos* son hidrófobos y se unen a la superficie de todas las células eucariotas, aunque con mayor afinidad en determinados receptores de las células sanguíneas y de las células del epitelio

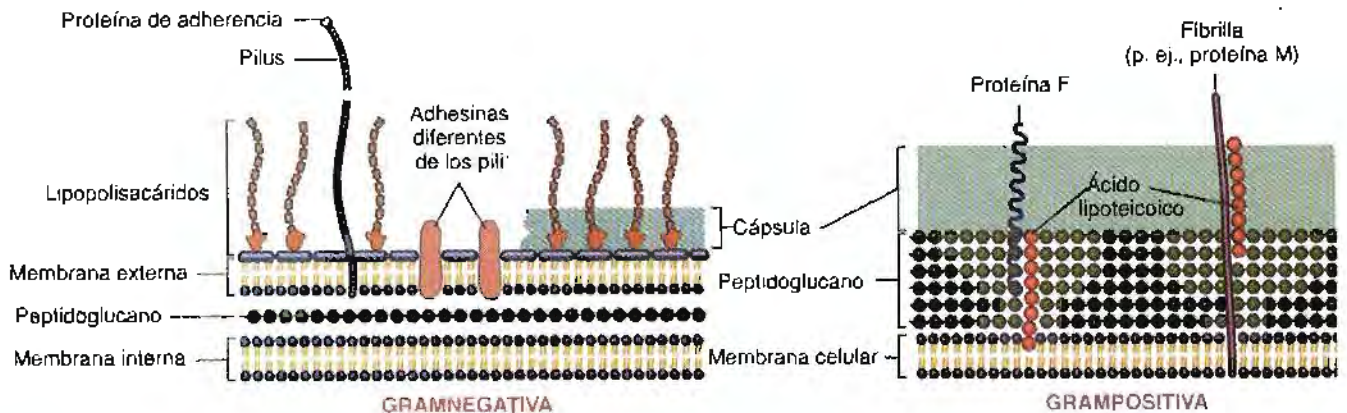


Figura 9-9

Moléculas en la superficie de las bacterias gramnegativas y grampositivas implicadas en la patogenia. No se muestra el aparato secretor tipo 3 de las bacterias gramnegativas (véase el texto).

bucal. Las *fimbrias* o *pili* de la superficie de bacilos y cocos gramnegativos son estructuras filamentosas no flagelares formadas por subunidades repetidas. Los pili intermedian la fijación de los fago portadores de los genes de la toxina del cólera en el cromosoma de *Vibrio*, de la misma forma que los retrovirus se integran en los cromosomas de las células infectadas del huésped. Otros pili, como los de *Neisseria gonorrhoeae*, participan en la adherencia de las bacterias a las células huésped (Fig. 9-10). La base de la subunidad que fija los pili a la pared de la célula bacteriana es similar en bacterias muy diferentes. En las puntas de los pili existen componentes proteicos que determinan a qué células del huésped se unirán los microorganismos (tropismo bacteriano). En *E. coli*, estas proteínas menores son antigénicamente características y guardan relación con determinadas infecciones. Por ejemplo, las proteínas de tipo I se unen a la manosa y ocasionan infecciones de las vías urinarias; las proteínas de tipo P se unen a la galactosa y producen pielonefritis, y las proteínas de tipo S se unen al ácido siálico y causan meningitis. Una única bacteria puede expresar más de un tipo de pili, así como adhesinas independientes de éstos.

A diferencia de los virus, que pueden infectar células muy diferentes del huésped, las bacterias *intracelulares* facultativas infectan fundamentalmente a células epiteliales (*Shigella* y *E. coli* enteroinvasor), macrófagos (*Mycobacterium tuberculosis* y *Mycobacterium leprae*, *Legionella pneumophila* y *Yersinia*) o ambos tipos celulares (*Salmonella typhi* y *Listeria monocytogenes*).

- La entrada en los macrófagos está dirigida en su mayor parte por receptores que reconocen anticuerpos o complemento en la superficie de las bacterias (Capítulo 3). Además, ciertos microorganismos, como *Mycobacterium* y *Legionella*, inhiben la acidificación que se produce normalmente cuando el endosoma se une con el lisosoma, impidiendo de esta manera la digestión por las enzimas lisosómicas. Muchas bacterias (p. ej., *Mycobacterium avium*) se pueden replicar en el interior de los macrófagos en ausencia de respuesta inmunitaria por parte del huésped (p. ej., la lepra lepromatosa), pero los macrófagos activados destruyen estas bacterias y detienen o suprimen la infección.
- La entrada en las células epiteliales depende de la interacción entre la superficie bacteriana y los receptores de la célula epitelial, que estimulan los mecanismos de señales del huésped con los consiguientes reagrupamientos del citoesqueleto. Muchas bacterias se unen a las integrinas. Por ejemplo, *Legionella* y *M. tuberculosis* se unen a CR3, el receptor celular de la fracción del complemento iC3b. Algunas bacterias intracelulares utilizan una hemolisina para escapar de la vacuola endocítica en el citoplasma<sup>28</sup>. Una vez en el citoplasma, ciertas bacterias (*Shigella* y *E. coli*) inhiben la síntesis de proteínas por parte del huésped, se replican rápidamente e inducen la lisis de las células huésped. Otras, como *L. monocytogenes*, que produce infecciones oportunistas en las meninges, utilizan los filamentos de actina del huésped para desplazarse en el interior de la célula.

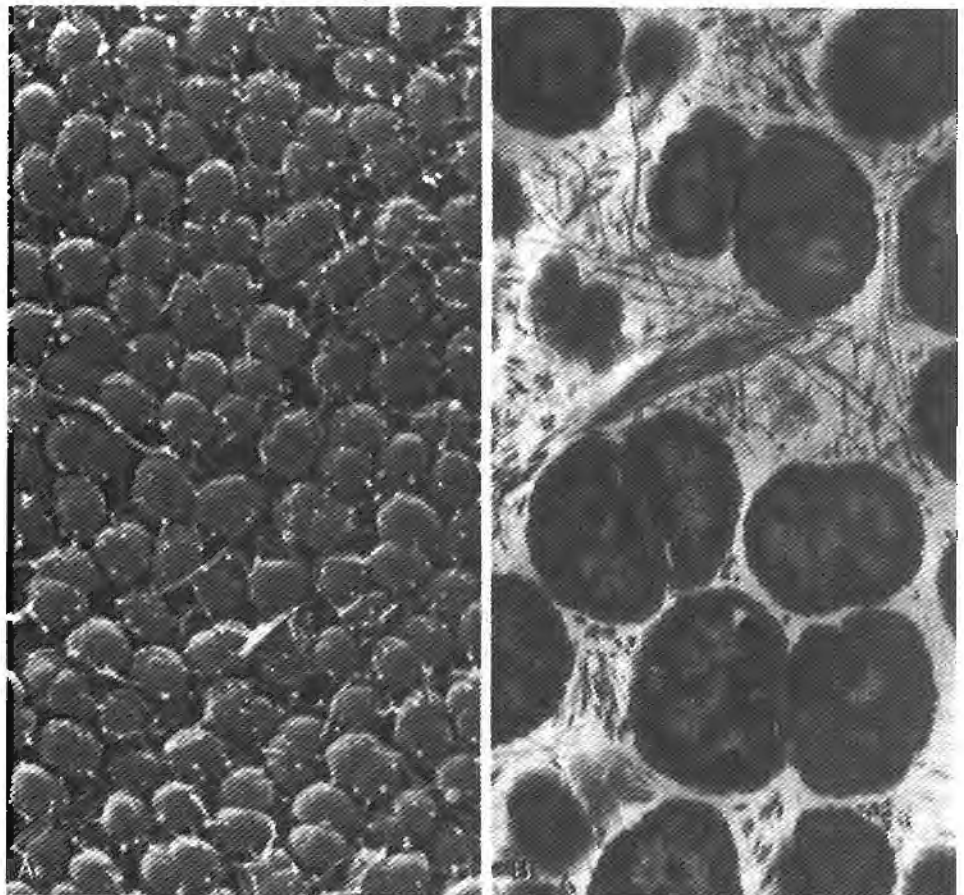


Figura 9-10

Cultivo gonocócico en el que se observan los pili, en imagen con microscopía electrónica de barrido (A), y en cúmulos, tal y como se observan con microscopía electrónica de transmisión (B). (Cortesía del Dr. John Swanson, Rocky Mountain Laboratories, Hamilton, MT.)

**Endotoxina bacteriana.** La endotoxina bacteriana es un lipopolisacárido que es un componente estructural de la pared celular externa de las bacterias gramnegativas. El lipopolisacárido está formado por una larga cadena de ácidos grasos de anclaje (lípidos A) unida a una cadena central de carbohidrato; las dos son las mismas en todas las bacterias gramnegativas. Unida al núcleo de carbohidrato existe una cadena de carbohidratos variable (antígeno O), que se utiliza para el serotipo y la diferenciación de las bacterias. La mayor parte de las actividades biológicas del lipopolisacárido, entre ellas la inducción de fiebre, activación de macrófagos y mitogenicidad en las células B, se deben al lípido A y a los azúcares del núcleo, y están mediadas por inducción de las citocinas del huésped, como el factor de necrosis tumoral (TNF) y la IL-1 (Capítulos 3 y 5)<sup>29</sup>.

**Exotoxinas bacterianas.** Las bacterias secretan diversas enzimas (hemolisinas, hialuronidasas, coagulinas, fibrinolisin) que actúan *in vitro* sobre sus respectivos sustratos, pero su papel en la enfermedad humana sigue siendo una conjetura. Por el contrario, se conoce bien el papel de las exotoxinas bacterianas y los mecanismos moleculares de gran parte de sus acciones. Por ejemplo, se conoce bien el mecanismo de acción de la toxina diftérica<sup>30</sup>. La toxina está formada de un fragmento B, que está localizado en el extremo carboxilo de la molécula y que es fundamental para la unión con las células del huésped, y un fragmento A, que es el extremo amino y que se une al fragmento B por un puente disulfuro (Fig. 9-11). La toxina diftérica unida penetra en el endosoma con medio ácido de las células, donde se funde con la membrana endosómica y entra en el citoplasma celular. En este momento se rompe el puente disulfuro de la toxina, liberando el fragmento A enzimáticamente activo, que cataliza la transferencia covalente de adenosina difosfato (ADP)-ribosa del dinucleótido dicitidinamida adenina (NAD) a EF-2; por tanto, se inactiva este factor de alargamiento ribosómico que participa en la síntesis proteica. Una molécula de toxina diftérica puede destruir una célula mediante ADP-ribosilación de más de un millón de moléculas EF-2. La toxina diftérica origina una capa de células muertas en la faringe, donde crece muy bien *Corynebacterium diphtheriae* compitiendo con las bacterias. Posteriormente, la amplia diseminación de la toxina diftérica da lugar a la característica disfunción neural y miocárdica de la difteria.

Las enterotoxinas termolábiles de *Vibrio cholerae* y *E. coli* también tienen una estructura A-B y son ADP-ribosil transferasas, pero estas enzimas catalizan la transferencia de NAD al componente regulador dependiente de guanilo de la adenilato ciclasa<sup>31</sup>. Esto genera un exceso de adenosina monofosfato cíclico (cAMP) que hace que las células epiteliales intestinales secreten un líquido osmótico, dando lugar a una voluminosa diarrea y pérdida de agua y electrolitos.

Otra toxina bien conocida es la toxina  $\alpha$  producida por el anaerobio grampositivo *Clostridium perfringens*, el agente de la gangrena gaseosa. La toxina  $\alpha$  es una lecitinasas que lesiona las membranas plasmáticas de eritrocitos, leucocitos y células endoteliales, dando lugar a lesión tisular.

Finalmente, y por desgracia, las bacterias productoras de toxinas, especialmente las que forman esporas que se pueden transmitir mediante aerosol (p. ej., *Bacillus anthracis*, que elabora la toxina del carbunco), son los agentes de elección del terrorismo biológico y pueden infectar y matar al 80 % de las personas en un único ataque<sup>32</sup>.

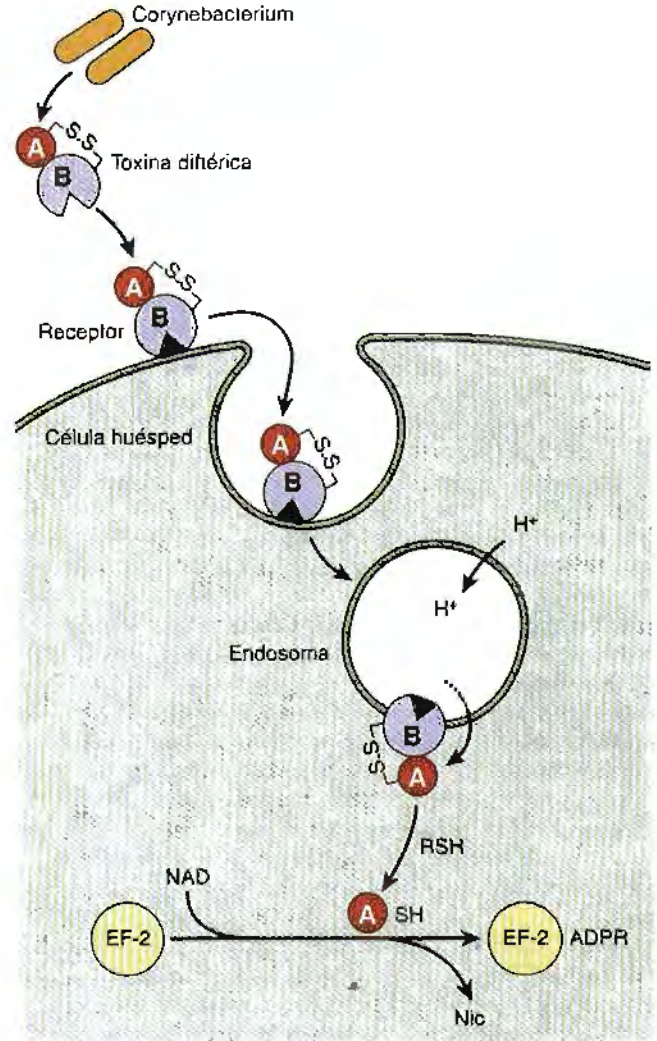


Figura 9-11

Inhibición de la síntesis proteica celular por la toxina diftérica. (Adaptado de Collier RJ: *Corynebacteria*. En Davis BD, et al [eds.]: *Microbiology*, 3rd ed. New York, Harper & Row, 1990.)

## Evasión inmunitaria de los microorganismos

Las respuestas inmunitarias humoral y celular que protegen al huésped de la mayor parte de las infecciones y los mecanismos de lesión tisular inmunológica inducida por microorganismos (p. ej., reacciones anafilácticas, reacciones por inmunocomplejos) se han expuesto en el Capítulo 7. Por el contrario, los microorganismos pueden escapar del sistema inmunitario por diversos mecanismos: 1) inaccesibilidad a la respuesta inmunitaria; 2) resistencia a la lisis mediada por complemento y a la fagocitosis; 3) modificación o eliminación de antígenos, y 4) producción de una inmunodepresión específica o inespecífica. A continuación, se citarán algunos ejemplos de estos fenómenos.

Los microorganismos que se propagan en la luz del intestino (p. ej., *Clostridium difficile* productor de toxinas) o de la

vesícula biliar (p. ej., *Salmonella typhi*) son inaccesibles a las defensas inmunitarias del huésped, entre ellas la inmunoglobulina secretora (IgA). Los virus eliminados de la superficie luminal de las células epiteliales (p. ej., CMV en orina o leche, y poliovirus, en heces) o aquéllos que infectan el epitelio queratinizado (poxvirus, que producen molusco contagioso) también son inaccesibles al sistema inmunitario humoral del huésped. Algunos microorganismos ocasionan infecciones al invadir rápidamente las células del huésped antes de que la respuesta humoral sea efectiva (p. ej., los esporozoítos del paludismo en las células hepáticas; *Trichinella* y *Trypanosoma cruzi* en los músculos esqueléticos o cardíacos). Algunos parásitos de gran tamaño (p. ej., las larvas de las tenias) forman quistes en los tejidos del huésped, recubiertos de una densa cápsula fibrosa que los protege de las respuestas inmunitarias del huésped.

Los virus poseen numerosos medios para evadir la respuesta inmunitaria del huésped: 1) el bloqueo de la activación del complemento (p. ej., el virus de la vacuna) o la utilización de los receptores del complemento para introducirse en los linfocitos B (p. ej., el VEB); 2) la inhibición de las respuestas antivirales inducidas por interferón (p. ej., adenovirus, VEB y VIH); 3) el bloqueo de la producción de citocinas o de la respuesta frente a las mismas (virus de la vacuna, adenovirus y VHB); 4) la supresión del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de clase I (p. ej., adenovirus), y 5) la disminución de la activación de las células B (p. ej., VEB)<sup>33</sup>. Muchos de estos efectos están mediados por homólogos virales de las proteínas reguladoras del huésped (p. ej., un homólogo serpina del virus del mixoma inhibe la urocinasa y el activador del plasminógeno, reduciendo de esta manera la inflamación).

La cápsula de carbohidratos en la superficie de los principales patógenos que producen neumonía o meningitis (neumococo, meningococo, *Haemophilus*) los hace más virulentos al esconder los antígenos bacterianos e impedir la fagocitosis de los microorganismos por neutrófilos. *Pseudomonas* secreta una leucotoxina que destruye a los neutrófilos. Algunos *E. coli* tienen antígenos K que impiden la activación de la vía alternativa del complemento y la lisis celular. Por el contrario, algunas bacterias gramnegativas poseen largos antígenos O polisacáridos, que se unen a los anticuerpos del huésped y activan el complemento a una distancia tal de las células bacterianas que fracasa el intento de lisar el microorganismo. Los estafilococos están recubiertos por moléculas de proteína A que se unen a la porción Fc del anticuerpo, inhibiendo así la fagocitosis. *Neisseria*, *Haemophilus* y estreptococos secretan proteasas que degradan los anticuerpos.

La infección viral provoca la aparición de anticuerpos neutralizantes que impiden la unión, penetración o pérdida de la cubierta viral. Esta inmunidad tan específica constituye la base de las vacunas antivirales, pero no puede proteger contra virus con muchos determinantes antigénicos (p. ej., rinovirus o virus de la gripe) (Tabla 9-7). Los neumococos son capaces de sufrir más de 80 permutaciones de sus polisacáridos capsulares, por lo que en infecciones repetidas el huésped es incapaz de reconocer el nuevo serotipo. *Neisseria gonorrhoeae* tiene unas proteínas de unión en los pili formadas por una región constante y una región hipervariable. Esta última permite a *Neisseria* modificar sus antígenos durante la infección e impedir la destrucción inmunitaria. Igualmente, la espiroqueta *Bo-*

Tabla 9-7. PATÓGENOS CON VARIACIÓN ANTIGÉNICA SIGNIFICATIVA

Rinovirus	Catarros
Virus de la gripe	Gripe
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Gonorrea
<i>Borrelia hermsii</i>	Fiebre recidivante
<i>Borrelia burgdorferi</i>	Enfermedad de Lyme
<i>Trypanosoma brucei</i>	Enfermedad del sueño africano
<i>Giardia lamblia</i>	Giardiasis
<i>Plasmodium falciparum</i>	Paludismo grave

*relia recurrentis* produce una fiebre recurrente al hacer desaparecer de forma repetida antígenos de su superficie antes de que cada clon sucesivo sea eliminado por el huésped, mientras que las borrelias causantes de la enfermedad de Lyme usan mecanismos similares para modificar sus proteínas de la membrana externa<sup>34</sup>. Los clones sucesivos de tripanosomas africanos también modifican sus principales antígenos de superficie para escapar de los anticuerpos del huésped. Casi el 5% del genoma de *Plasmodium falciparum*, causante del paludismo grave, está constituido por genes *var* que codifican las proteínas variables presentes en las protrusiones de la superficie de los hematíes infectados<sup>35</sup>. Las cercarias de *Schistosoma mansoni* eliminan antígenos parasitarios reconocibles por los anticuerpos del huésped o que activan el complemento por la vía alternativa, a los pocos minutos de penetrar en la piel. Por último, los virus que infectan a los linfocitos (VIH y VEB) lesionan directamente el sistema inmunitario del huésped y producen infecciones oportunistas (SIDA).

## Técnicas especiales para el diagnóstico de los agentes infecciosos

Algunos agentes infecciosos o sus productos se pueden observar directamente en cortes teñidos con hematoxilina y eosina (p. ej., los cuerpos de inclusión de CMV y herpes virus; cúmulos bacterianos, que habitualmente se tiñen de azul; *Candida* y *Mucor* entre los hongos; la mayor parte de los protozoos y todos los helmintos). Sin embargo, muchos agentes infecciosos se visualizan mejor mediante tinciones especiales que identifican los microorganismos al destacar determinadas características de sus paredes o cubiertas celulares (tinciones de Gram, tinciones para la demostración de bacilos ácido-resistentes, plata, mucicarmín y Giemsa), o mediante el marcaje con anticuerpos específicos (Tabla 9-8). Independientemente de la técnica de tinción, los microorganismos se suelen ver mejor en el borde de progresión de una lesión en vez de en el centro, especialmente si existe necrosis. Como estas técnicas morfológicas no pueden definir las especies de microorganismos, determinar la sensibilidad a fármacos o identificar las características de virulencia, siempre es necesario efectuar cultivos de tejido lesionado. Las sondas de DNA identifican microorganismos que crecen lentamente en cultivos (micobacterias o CMV) o que no se cultivan (virus de la hepatitis B y C). Además, el análisis de la secuencia de DNA se ha utilizado para clasificar las bacterias que nunca han podido ser cultivadas, como las que producen enferme-

**Tabla 9-8. TÉCNICAS ESPECIALES PARA EL DIAGNÓSTICO DE LOS AGENTES INFECCIOSOS**

Tinción de Gram	La mayor parte de las bacterias
Tinción para demostración de bacilos ácido-alcohol resistentes	Micobacterias, <i>Nocardia</i> (tinción modificada)
Tinciones de plata	Hongos, <i>Legionellae</i> , pneumocystis
Tinción del ácido peryórico de Schiff	Hongos, amebas
Tinción de mucicarmín	Criptococos
Tinción de Giemsa	<i>Campylobacter</i> , <i>Leishmania</i> , paludismo, parásitos
Sondas de anticuerpos	Virus, rickettsias
Cultivo	Todos los agentes infecciosos
Sondas de DNA	Virus, bacterias, protozoos

dad de Whipple (una actinobacteria grampositiva relacionada con *Actinomyces* y *Streptomyces*<sup>36</sup>) y la angiomatosis bacilar (género *Bartonella*). Finalmente, las técnicas de biología molecular para identificar la presencia de virus, bacterias y parásitos han revolucionado los estudios epidemiológicos de los agentes infecciosos en los hospitales y en el medio ambiente<sup>37</sup>.

Independientemente del método y de identificación microbiana, el paso final en el diagnóstico de los patógenos infecciosos es la correlación del microorganismo sospechoso con la lesión causada y con los signos y síntomas producidos.

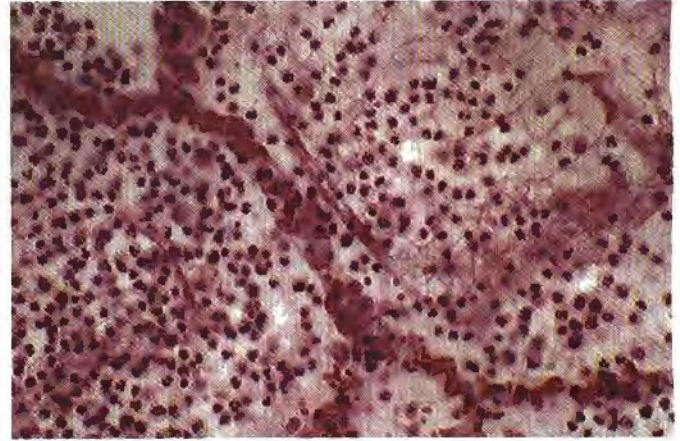
## Espectro de respuestas inflamatorias frente a la infección

En contraste con la gran diversidad molecular de microorganismos, los patrones de respuestas tisulares a estos agentes son limitados. Por tanto, a nivel microscópico muchos patógenos desencadenan patrones de reacción idénticos y son escasos los datos exclusivos o patognomónicos de cada agente. Además, lo que determina las características histológicas de la respuesta inflamatoria es la interacción entre el microorganismo y el huésped. Por tanto, en un huésped llamativamente neutropénico, una bacteria piógena que normalmente desencadena una respuesta leucocitaria enérgica puede dar lugar a una necrosis tisular rápida con escaso exudado leucocitario. De la misma forma, en un paciente normal, *M. tuberculosis* ocasiona granulomas bien formados con pocas micobacterias, mientras que en el paciente con SIDA, la misma micobacteria se multiplica profusamente en el interior de los macrófagos, que son incapaces de formar granulomas.

Los microorganismos pueden inducir cinco patrones principales de reacción tisular.

### INFLAMACIÓN SUPURATIVA (POLIMORFONUCLEAR)

La inflamación supurativa se caracteriza por un aumento de la permeabilidad vascular e infiltración leucocitaria, fundamentalmente con neutrófilos (Fig. 9-12). Estos neutrófilos son atraídos al lugar de la infección por la liberación de sustancias



**Figura 9-12**

Neumonía neumocócica. Se puede observar el exudado intraalveolar constituido por polimorfonucleares y los tabiques alveolares intactos.

quimiotácticas procedentes de las bacterias «piógenas» en rápida división, que dan lugar a esta respuesta, fundamentalmente cocos grampositivos y bacilos gramnegativos extracelulares. Entre las sustancias quimiotácticas bacterianas están los péptidos bacterianos, que contienen residuos de *N*-formil-metionina en su extremo amino terminal que son reconocidos por receptores específicos de los neutrófilos. Por otro lado, las bacterias atraen a los neutrófilos indirectamente liberando una endotoxina que estimula la secreción de  $\text{IL-1}$  o TNF por parte de los macrófagos o fraccionando el complemento en péptidos con actividad quimiotáctica. La infiltración por neutrófilos da lugar a la formación de pus. El tamaño de las lesiones exudativas oscila desde pequeños microabscesos formados en múltiples órganos en el curso de una septicemia bacteriana hasta la afectación difusa de lóbulos pulmonares completos en infecciones neumocócicas. El grado de destrucción de las lesiones depende de su localización y del microorganismo causal. Por ejemplo, los neumococos respetan las paredes alveolares, mientras que los estafilococos y las especies de *Klebsiella* los destruyen y forman abscesos. La faringitis bacteriana cura sin secuelas, mientras que la inflamación bacteriana aguda no tratada en una articulación puede destruirla en pocos días.

### INFLAMACIÓN MONONUCLEAR Y GRANULOMATOSA

Se pueden observar infiltrados intersticiales difusos, predominantemente mononucleares, en respuesta a virus, bacterias intracelulares, espiroquetas, parásitos intracelulares o helmintos. El tipo de célula mononuclear que predomina en el infiltrado depende de la respuesta inmunitaria del huésped frente al microorganismo. Por ejemplo, se observa un predominio de células plasmáticas en los chancros de la sífilis primaria y un predominio de linfocitos en la infección por VHB activa, en la enfermedad de Lyme o en infecciones virales del cerebro (Fig. 9-13). Estos linfocitos son el reflejo de la inmunidad mediada por células frente al patógeno o frente a células infectadas por el patógeno. La *inflamación granulomatosa* tie-

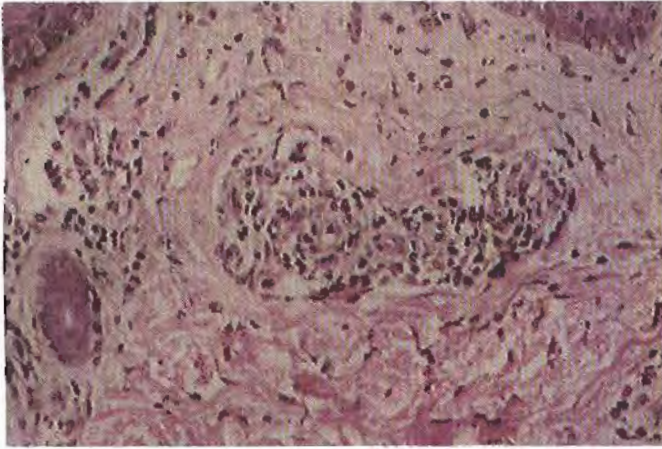


Figura 9-13

Sífilis secundaria en la dermis con infiltración linfoplasmocitaria perivascular y proliferación endotelial.

ne lugar cuando se forman acumulaciones de macrófagos alterados, en ocasiones alrededor de un foco necrótico central, o se funden y forman células gigantes (Capítulo 3). Estas lesiones tan características suelen estar provocadas por agentes infecciosos que se dividen de modo relativamente lento (p. ej., *M. tuberculosis* o *Histoplasma*) o por aquéllos de tamaño relativamente grande (p. ej., huevos de esquistosoma) en presencia de inmunidad mediada por células T. En el otro extremo, los macrófagos pueden estar rellenos de microorganismos, como sucede en las infecciones por *M. avium* en pacientes con SIDA, reflejo de la ausencia de respuesta inmunitaria frente a los microorganismos. En el caso de la infección por *Mycobacterium leprae* y la *leishmaniasis* cutánea, algunos individuos desarrollan una importante respuesta inmunitaria, por lo que sus lesiones contienen escasos microorganismos, pocos macrófagos y muchos linfocitos, mientras que otros pacientes con respuesta inmunitaria más débil tienen lesiones con muchos microorganismos, muchos macrófagos y escasos linfocitos.

### INFLAMACIÓN CITOPÁTICA-CITOPROLIFERATIVA

Estas reacciones son características de la lesión por virus en ausencia de respuesta inflamatoria del huésped. Algunos virus se replican en el interior de las células y forman agregados virales visibles, como cuerpos de inclusión (p. ej., CMV o adenovirus), o inducen la fusión celular con presencia de células multinucleadas (p. ej., virus del sarampión o virus herpes). La lesión celular focal puede hacer que las células epiteliales pierdan su adherencia y se formen ampollas (p. ej., virus herpes; Fig. 9-14). Los virus también pueden estimular la proliferación de células epiteliales, dando lugar a curiosas alteraciones de la morfología individual o a conglomerados celulares (p. ej., verrugas venéreas producidas por el virus del papiloma humano o las pápulas umbilicadas del molusco contagioso producidas por poxvirus). Por último, los virus pueden ocasionar alteraciones displásicas y cánceres en las células epiteliales y en los linfocitos, como se expuso en el Capítulo 8.

### INFLAMACIÓN NECROTIZANTE

*Clostridium perfringens* y otros microorganismos que secretan toxinas muy potentes pueden producir una lesión tisular tan rápida y grave que la muerte celular sea el rasgo dominante. Como son escasas las células inflamatorias que participan en la lesión, parece que se trata de una necrosis isquémica con alteración o pérdida de la tinción basófila nuclear y conservación de los contornos celulares. De forma similar, el parásito *Entamoeba histolytica* produce úlceras en el colon y abscesos hepáticos caracterizados por una destrucción tisular extensa con necrosis por licuefacción, en ausencia de un infiltrado inflamatorio llamativo. Por otros mecanismos complementarios distintos, los virus pueden producir inflamación necrotizante cuando la lesión de las células del huésped es especialmente extensa y grave, como sucede en la destrucción total de los lóbulos temporales cerebrales por el virus herpes o del hígado por VHB.

### INFLAMACIÓN CRÓNICA Y CICATRIZACIÓN

La vía común final de muchas infecciones es la inflamación crónica, que puede dar lugar a una curación total o a una extensa cicatrización. En el caso de algunos microorganismos relativamente inertes, la exuberante respuesta cicatrizal es la principal causa de disfunción (p. ej., la fibrosis hepática «en tubo» producida por los huevos de esquistosoma o la pericarditis fibrosa constrictiva de la tuberculosis) (Fig. 9-15).

Estos patrones de reacción tisular son útiles como herramientas de trabajo al analizar los hallazgos microscópicos de procesos infecciosos, pero raras veces se presentan en estado puro debido a que son frecuentes las superposiciones. Por ejemplo, una lesión cutánea de leishmaniasis puede contener dos regiones histopatológicas diferentes: una zona central ulcerada llena de neutrófilos y una zona periférica con un infiltrado mixto de linfocitos y células mononucleares, donde se localizan los parásitos. El pulmón de un paciente con SIDA puede estar infectado por CMV, que origina alteraciones citolíticas, y por *Pneumocystis*, que ocasiona una inflamación

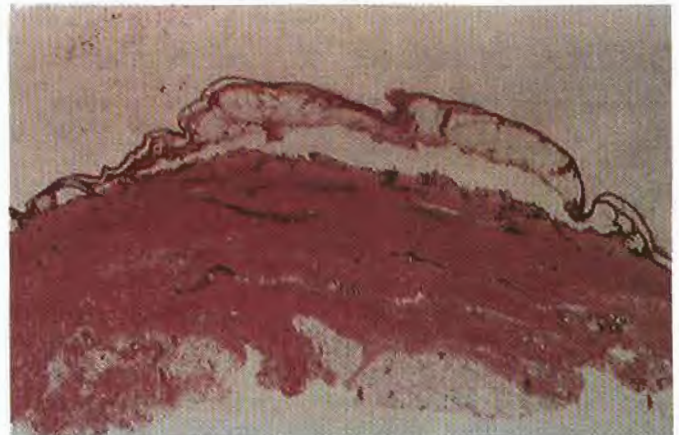


Figura 9-14

Ampolla producida por virus herpes en la mucosa (véase la Fig. 9-28 en relación con las inclusiones virales).



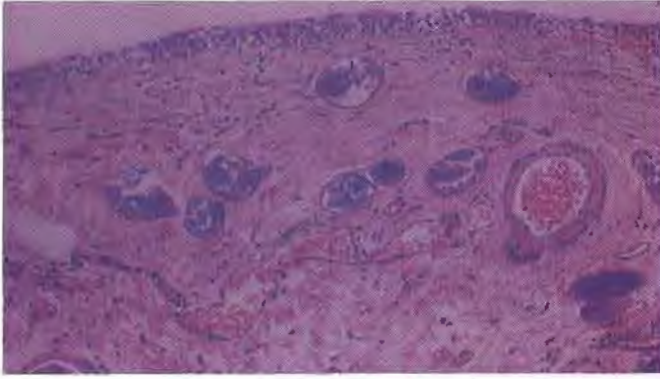


Figura 9-15

Infección por *Schistosoma haematobium* de la vejiga con numerosos huevos calcificados y cicatrización intensa.

intersticial. También se pueden ver patrones de inflamación similares en las respuestas tisulares frente a agentes físicos o químicos, y en enfermedades inflamatorias de causa desconocida.

Con esto finalizan nuestros comentarios sobre los principios generales de patogenia e histopatología de las enfermedades infecciosas. A continuación pasaremos a describir brevemente infecciones específicas que afectan a diferentes órganos y sistemas, y a distintas poblaciones de pacientes. Dentro de cada uno de estos grupos, comenzaremos con las infecciones virales, seguidas por enfermedades bacterianas, fúngicas o parasitarias. En esta exposición, se hará hincapié en los *mecanismos patogénicos* y en las *alteraciones anatómicas*, más que en los detalles de las manifestaciones clínicas que se pueden encontrar en los libros de texto clínicos.

## INFECCIONES RESPIRATORIAS

Cada persona que habita en una ciudad inhala aproximadamente 10 000 microorganismos al día, incluyendo virus, bacterias y hongos, todos ellos potencialmente patógenos. La mayor parte de los microorganismos inhalados de mayor tamaño queda atrapada en el revestimiento mucociliar de las vías respiratorias superiores. Los que alcanzan la tráquea son eliminados mediante la tos o desplazados retrógradamente hacia la garganta, por acción de los cilios, y más tarde deglutidos y eliminados. Sólo las partículas de 5  $\mu\text{m}$  o menos de diámetro alcanzan los alvéolos, donde son atacadas y fagocitadas por los macrófagos alveolares o por los neutrófilos que son atraídos por las citocinas. Este sistema normal de eliminación (Capítulo 16) es eficaz, pero la acción mucociliar puede estar alterada por el consumo de cigarrillos, por las secreciones viscosas en el caso de la fibrosis quística, por la aspiración del contenido gástrico ácido o por el traumatismo inducido por la intubación. Algunos virus respiratorios (p. ej., los virus de la gripe) poseen hemaglutininas, que se unen a los carbohidratos de la superficie epitelial y, de esta manera, impiden la eliminación por el sistema mucociliar. Otros presentan neuraminidasas, que degradan el moco respiratorio y, por ello, impiden el atra-

pamiento de los virus. Algunos patógenos bacterianos respiratorios (p. ej., *Haemophilus* y *Bordetella*) elaboran toxinas que paralizan los cilios de la mucosa. Por el contrario, *Mycobacterium tuberculosis* alcanza los alvéolos debido a su resistencia frente a los macrófagos no activados.

## Infecciones respiratorias virales

Las infecciones respiratorias virales son las más frecuentes y menos previsibles de todas las enfermedades infecciosas, y su gravedad varía desde el incómodo, pero autolimitado, resfriado hasta neumonías potencialmente mortales. Además, las infecciones virales lesionan el epitelio bronquial y obstruyen las vías respiratorias, lo que puede dar lugar a una sobreinfección por bacterias, entre ellos neumococos, *Staphylococcus* y *Haemophilus*. Entre los numerosos virus capaces de producir infecciones de vías respiratorias superiores (rinitis, sinusitis, otitis media, faringitis y amigdalitis) e infecciones respiratorias de vías inferiores (laringotraqueobronquitis, bronquiolitis, neumonía intersticial y pleuritis), los más importantes y mejor estudiados son los *rinovirus* y el *virus de la gripe*.

### RINOVIRUS

Los rinovirus causan más del 60% de los resfriados comunes. El porcentaje restante se debe a coronavirus (15%), virus de la gripe, virus parainfluenza, virus sincitial respiratorio, adenovirus y enterovirus (cada uno con el 1 al 10% de resfriados comunes). Además, algunas bacterias atípicas (p. ej., *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*) pueden dar lugar a síntomas similares<sup>38</sup>.

Los rinovirus son miembros de la familia de los picornavirus (virus RNA pequeños), que incluye los poliovirus, virus de la hepatitis A y virus coxsackie. Los rinovirus tienen un genoma RNA monocatenario, rodeado por una cápside icosaédrica, no encapsulada, compuesta de cuatro proteínas cuya antigenicidad varía y de las que se conocen más de 100 serotipos<sup>39</sup>. En la superficie de los rinovirus hay una hendidura o «cañón», inaccesible a los anticuerpos, que no varía entre los distintos inmunotipos y que parece ser el punto de unión del rinovirus a las células del huésped. *El receptor de rinovirus humano es ICAM-1 (CD54)*<sup>40</sup>, un miembro de la superfamilia de los genes de inmunoglobulinas (Fig. 9-16). El lugar de unión de rinovirus a la molécula ICAM-1 es el mismo que utiliza la molécula de adhesión leucocitaria LFA-1, la integrina de la superficie de los linfocitos que interviene en las respuestas antígeno-específicas, linfocito T-específicas y la emigración de los leucocitos a los lugares de inflamación (Capítulo 3).

Los rinovirus infectan a los seres humanos y a los primates superiores, que poseen ICAM-1 en sus células epiteliales. La infección se limita a las vías respiratorias superiores ya que los virus crecen mejor entre 33 y 35 °C. La lesión de las células epiteliales es relativamente leve, pero los mediadores de la inflamación, como las bradicininas, originan la excesiva secreción mucosa característica del resfriado común. Los rinovirus inducen la aparición de anticuerpos IgG e IgA específicos de serotipo, que previenen la reinfección por el mismo rinovirus, pero no por otros serotipos.

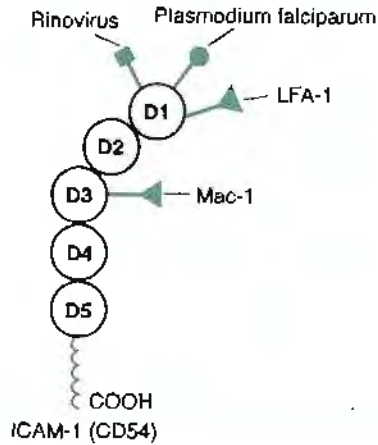


Figura 9-16

ICAM-1, un receptor multifuncional, se une a los rinovirus, *Plasmodium falciparum* y las integrinas LFA-1 y Mac-1. D1 y D5 son regiones inmunoglobulínicas de la molécula.

## VIRUS DE LA GRIPE

Los virus de la gripe son más grandes y más complejos que los rinovirus. El genoma está compuesto de ocho hélices de RNA monocatenario, cada una de las cuales contiene un único gen y están unidas por una nucleoproteína que determina el tipo de virus de la gripe (A, B o C). La superficie esférica del virus de la gripe es una bicapa (cubierta) lipídica que contiene la hemaglutinina y neuraminidasa virales, que determinan el subtipo del virus (H1-H3; N1 o N2). La hemaglutinina de forma alargada se une a los lípidos y proteínas que contienen ácido siálico de las células del huésped y facilita la penetración del virus en el endosoma<sup>41</sup>. Cuando el endosoma se une con el lisosoma y se acidifica, la hemaglutinina viral sufre una serie de modificaciones conformacionales dependiendo del pH y actúa como mediador en la fusión con la membrana de las células huésped y la inyección del virus en el citosol. Este proceso es similar al de la penetración de la toxina diftérica en el citosol descrito previamente. La neuraminidasa forma unas proyecciones parecidas a hongos en la superficie viral y, al eliminar el ácido siálico, puede ser importante para la liberación de virus desde las células huésped. Los anticuerpos del huésped frente a hemaglutinina y neuraminidasa impiden y reducen, respectivamente, infecciones futuras por el virus de la gripe. Dos mecanismos participan en la eliminación de la infección por el virus de la gripe: las células T citotóxicas destruyen las células infectadas por el virus, y las citocinas interferón- $\alpha$  e interferón- $\beta$  inducen la producción, por parte de los macrófagos, de una proteína antigripal intracelular (denominada Mx1)<sup>42</sup>.

Los virus de la gripe del tipo A infectan a los seres humanos, cerdos, caballos y pájaros, y son la causa principal de las pandemias y epidemias de gripe. Un único subtipo de virus de la gripe A predomina en todo el mundo en cada momento determinado<sup>43</sup>. Las epidemias de gripe se producen por mutaciones en la hemaglutinina y neuraminidasa que permiten al virus eludir la mayor parte de los anticuerpos del huésped (*tendencia antigénica*). Las pandemias, que tienen mayor duración

que las epidemias y afectan a poblaciones mayores, se producen porque la hemaglutinina y la neuraminidasa son sustituidas por las de virus animales mediante una recombinación de segmentos de RNA, lo que hace que todos los individuos sean susceptibles a este nuevo virus de la gripe (*cambio antigénico*). Un análisis reciente con la técnica de reacción en cadena de la polimerasa sobre el virus de la gripe aislado de los pulmones de un soldado que falleció en la pandemia de gripe de 1918 (que mató a 20 millones de personas en todo el mundo) ha permitido identificar un virus de la gripe porcina que pertenece a la misma familia de los virus de la gripe que causan la enfermedad hoy en día<sup>44</sup>. Los virus de la gripe de tipos B y C, que no muestran variación o tendencia antigénica, infectan fundamentalmente a los niños, que desarrollan anticuerpos frente a la reinfección de un modo parecido a lo que ocurre en la varicela, parotiditis y otras enfermedades virales infantiles. En raras ocasiones, el virus de la gripe puede producir una miocarditis intersticial o, tras el tratamiento con aspirina, un síndrome de Reye (Capítulo 19).

**MORFOLOGÍA.** Las infecciones respiratorias de las vías superiores se caracterizan por hiperemia y tumefacción de la mucosa, con una infiltración predominantemente linfomonocitaria y de células plasmáticas en la submucosa, acompañada de una sobreproducción de secreciones mucosas. La mucosa tumefacta y el exudado viscoso pueden taponar los conductos nasales, senos o trompas de Eustaquio, y dar lugar a la infección bacteriana purulenta secundaria. En los niños, es frecuente la amigdalitis viral con aumento de tamaño del tejido linfóide del anillo de Waldeyer, aunque la hiperplasia linfóide no suele acompañarse de supuración o formación de abscesos, a diferencia de lo que sucede con los estreptococos o estafilococos.

En la **laringotraqueobronquitis** y **bronquiolitis** existe una tumefacción de las cuerdas vocales y abundante exudación mucosa. La alteración de la función broncoconstrictora favorece la sobreinfección bacteriana con una supuración más marcada. El taponamiento de pequeñas vías respiratorias puede dar lugar a atelectasias focales. En los casos de mayor afectación bronquiolar, la formación de tapones de detritus celulares, fibrina y exudado inflamatorio en las vías respiratorias secundarias y terminales puede producir organización y fibrosis, dando lugar a una bronquiolitis obliterante y una lesión pulmonar permanente. Las neumonías virales, igual que las bacterianas, presentan características anatómicas diversas que se describen en el Capítulo 16.

## Infecciones respiratorias bacterianas

Las neumonías bacterianas representan una de las infecciones bacterianas más frecuentes en el ser humano y son especialmente importantes debido a que con frecuencia constituyen la *causa inmediata* de muerte en pacientes hospitalizados. Prácticamente cualquier tipo de bacteria virulenta puede producir una neumonía, y la patogenia y anatomía patológica de

las neumonías más frecuentes se describen detalladamente en el Capítulo 16. Aquí sólo expondremos las infecciones producidas por *Haemophilus influenzae* y *Mycobacterium tuberculosis*.

## INFECCION POR HAEMOPHILUS INFLUENZAE

*H. influenzae* es un microorganismo gramnegativo pleomorfo que constituye la principal causa de infecciones de vías respiratorias inferiores y meningitis agudas potencialmente mortales en niños pequeños. *H. influenzae* es un colonizador ubicuo de la faringe, donde existe en dos formas: encapsulado (5 %) y no encapsulado (95 %). La variedad encapsulada de *H. influenzae* domina sobre las formas no encapsuladas por la secreción de un antibiótico denominado hemocina que destruye a *H. influenzae* no encapsulado<sup>45</sup>. Aunque existen seis serotipos de variedades encapsuladas (a-f), el tipo b, con una cápsula de polirribosa-fosfato, es la causa más frecuente de enfermedad invasora grave. No obstante, las variedades no encapsuladas también pueden extenderse por la superficie de las vías respiratorias superiores y dar lugar a otitis media (infección del oído medio), sinusitis y bronconeumonía.

Los pili de la superficie de *H. influenzae* facilitan la adherencia de los microorganismos al epitelio respiratorio<sup>46</sup>. Además, *H. influenzae* secreta un factor que desorganiza el movimiento ciliar y una proteasa que degrada la IgA, el principal anticuerpo secretado en las vías respiratorias. La supervivencia de *H. influenzae* en el torrente circulatorio está en relación con la presencia de la cápsula, que, al igual que sucede con el neumococo, impide la opsonización por el complemento y la fagocitosis por las células del huésped. Los anticuerpos frente a la cápsula protegen al huésped de la infección por *H. influenzae*, por lo que el polisacárido capsular b se ha incorporado en una vacuna para niños frente a *H. influenzae*. En la meningitis por *H. influenzae*, una endotoxina lipopolisacárida induce la quimiotaxis de leucocitos y la leucocitosis, y un peptidoglucano de la pared celular lesiona el endotelio vascular y rompe la barrera hematoencefálica.

**MORFOLOGÍA.** Las infecciones respiratorias por *H. influenzae* oscilan desde una leve afectación de la faringe, oído medio, senos o amígdalas, similar a las infecciones respiratorias de vías superiores virales, hasta cuadros bacterémicos febriles graves que pueden ser resistentes a los antibióticos habituales. La causa más frecuente de epiglottitis aguda y procesos relacionados es *H. influenzae*. La úvula, repliegues epiglóticos y cuerdas vocales se edematizan rápidamente, y pueden asfixiar al niño en menos de 24 horas, si no se establece con rapidez la apertura de la vía respiratoria.

La **neumonía por *H. influenzae***, que puede seguir a una infección respiratoria viral, es una emergencia pediátrica y tiene una elevada mortalidad. La laringotraqueobronquitis descendente ocasiona una obstrucción de las vías respiratorias, ya que los pequeños bronquios están taponados por un denso exudado rico en fibrina y polimorfonucleares, similar al de las neumonías neumocócicas. La consolidación pulmonar suele ser lobar y parcheada, aunque

también puede ser confluyente y afectar a todo un lóbulo pulmonar.

Antes de la introducción de la vacuna correspondiente en grandes masas de población, *H. influenzae* era una causa frecuente de meningitis purulenta en niños menores de 5 años. *H. influenzae* también produce una conjuntivitis purulenta aguda (ojo rojo) en niños y, en pacientes de edad avanzada con predisposición, puede producir septicemia, endocarditis, pielonefritis, colecistitis y artritis purulenta.

## TUBERCULOSIS (MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS)

*M. tuberculosis* infecta aproximadamente a la tercera parte de la población mundial y mata a unos 3 millones de pacientes cada año, lo que convierte a este hongo en la causa infecciosa de muerte más importante en el mundo<sup>47</sup>. Con la disminución del hacinamiento, que origina una expansión de *M. tuberculosis*, y la introducción de antibióticos eficaces en el decenio de 1950, en Estados Unidos y países occidentales se observó una prolongada disminución en las tasas de infecciones y muertes producidas por *M. tuberculosis* hasta mitad del decenio de 1980. Desde entonces, la tuberculosis ha vuelto a aumentar en Estados Unidos, en Europa y especialmente en África, en parte debido a que *M. tuberculosis* infecta frecuente y espectacularmente a las personas con SIDA. Estos pacientes, con una reducción en la resistencia mediada por células T a *M. tuberculosis* (véase más adelante), desarrollan la enfermedad con una frecuencia muy superior a la de las personas sanas, tienen una afectación pulmonar más extensa y mayor probabilidad de transmitir *M. tuberculosis* a otras personas. Además, en los pacientes con SIDA han aparecido cepas de *M. tuberculosis* resistentes a múltiples fármacos, lo que constituye una amenaza para los contactos habituales y el personal sanitario. Debido a que las micobacterias crecen con una velocidad entre 20 y 100 veces más lenta que otras bacterias, son necesarias 4 a 6 semanas para obtener una colonia de *M. tuberculosis* que permita estudiar la sensibilidad farmacológica. La resistencia frente a los mejores fármacos antituberculosos (rifampicina e isoniazida) se debe a mutaciones en la RNA polimerasa y la catalasa, respectivamente<sup>48</sup>. La tuberculosis se expondrá posteriormente en el Capítulo 16. Aquí, nos limitaremos a revisar los aspectos generales de la etiología y patogenia, así como a revisar el aspecto morfológico de algunas características de la enfermedad.

**Etiología y patogenia.** Las micobacterias son bacilos inmóviles, aerobios, no formadores de esporas, con una cubierta cética que les hace retener la tinción roja después de ser tratadas con ácido en las tinciones para demostración de bacilos acidoresistentes. Dos especies de *Mycobacterium* pueden producir tuberculosis: *M. tuberculosis* y *M. bovis*. *M. tuberculosis* se transmite por inhalación de gotitas infecciosas, eliminadas al aire por la tos o el estornudo de un paciente con tuberculosis. *M. bovis* se transmite por la leche de vacas enfermas, e inicialmente produce lesiones intestinales o faríngeas. En los países desarrollados, el control de *M. bovis* en los productos lácteos y la pasteurización de la leche han erradicado prácticamente a este microorganismo. *M. avium* y *M. intracellulare*, dos micobacterias estrechamente relacionadas, no

son virulentas en huéspedes normales, pero pueden producir infecciones diseminadas en el 15 al 24 % de los pacientes con SIDA<sup>49</sup>. *M. leprae* es la causa de la lepra, que se expondrá más adelante en este capítulo.

La patogenicidad de *M. tuberculosis* está en relación con su capacidad para escapar a la destrucción inducida por los macrófagos y para provocar hipersensibilidad de tipo retardado<sup>50</sup>. Estos factores han sido atribuidos a diversos componentes de la pared celular de *M. tuberculosis*. En primer lugar, está el *factor cordonal*, un glucolípido de superficie que hace que *M. tuberculosis* crezca *in vitro* en cordones con configuración de serpiente. Las cepas virulentas de *M. tuberculosis* presentan el factor cordonal en su superficie, mientras que las que no son virulentas no lo presentan; además, la inyección de factor cordonal purificado al ratón induce la aparición de los granulomas característicos. En segundo lugar, el *lipoarabinomano (LAM)*, un heteropolisacárido principal con estructura similar a la de la endotoxina de las bacterias gramnegativas, inhibe la activación de los macrófagos por el interferón- $\gamma$ . El LAM también hace que los macrófagos secreten TNF- $\alpha$  que causa fiebre, pérdida de peso y lesión tisular, y IL-10, que suprime la proliferación de células T inducida por las micobacterias (Capítulo 7). En tercer lugar, el *complemento* activado en la superficie de las micobacterias puede dar lugar a la opsonización del microorganismo y facilitar su captación por el receptor CR3 del complemento existente en los macrófagos (integrina Mac-1) sin necesidad de desencadenar el estallido respiratorio necesario para destruir el agente patógeno. En cuarto lugar, la *proteína de golpe de calor* de *M. tuberculosis* de 65 kD es intensamente inmunogénica y presenta una estructura similar a la de las proteínas de golpe de calor del ser humano (Capítulo 1); además, esta proteína puede desempeñar un papel en las reacciones autoinmunitarias inducidas por *M. tuberculosis*.

*M. tuberculosis* reside en fagosomas, que no son acidificados en lisosomas<sup>51</sup>. La inhibición de la acidificación se ha asociado a la ureasa secretada por las micobacterias y a la captación de éstas por receptores del complemento o de manosa más que por receptores Fc.

El desarrollo de hipersensibilidad mediada por células, o tipo IV, frente al bacilo tuberculoso probablemente implique la destrucción del microorganismo en los tejidos, así como la aparición de resistencias. Después de la exposición inicial al microorganismo, la respuesta inflamatoria es inespecífica, similar a la reacción frente a cualquier tipo de invasión bacteriana. A las 2 ó 3 semanas, coincidiendo con la aparición de una reacción cutánea positiva, la reacción se hace granulomatosa y los centros de los granulomas se vuelven caseosos dando lugar a los lípicos «tubérculos blandos». La secuencia de acontecimientos después de una infección pulmonar inicial se esquematiza en la Figura 9-17. El patrón de respuesta del huésped depende de que la infección sea una exposición *primaria* al microorganismo o una reacción *secundaria* en un huésped previamente sensibilizado.

**Infección primaria.** La fase primaria de infección por *M. tuberculosis* se inicia con la inhalación de la micobacterias y termina con la aparición de una respuesta inmunitaria mediada por células T, que induce una hipersensibilidad frente a los microorganismos y controla el 95 % de las infecciones. Más frecuente en la periferia de un pulmón, *M. tuberculosis* inhalado es inicialmente fagocitado por los macrófagos alveolares y transportado hasta los ganglios linfáticos hiliares. Es-

los macrófagos no sensibilizados son incapaces de destruir las micobacterias, que se multiplican, lisan la célula huésped, infectan otros macrófagos y, en ocasiones, se diseminan a través del torrente circulatorio hacia otras partes del pulmón o del resto del organismo. Después de algunas semanas, aparece la inmunidad mediada por células T, demostrable por una positividad de la prueba cutánea con derivado proteico purificado (PPD). Las células T activadas por las micobacterias interactúan con los macrófagos de tres formas. Primero, las células T colaboradoras CD4+ secretan interferón- $\gamma$ , que activa a los macrófagos para producir una destrucción intracelular de las micobacterias a través de intermedios nitrogenados reactivos, como NO, NO<sub>2</sub> y HNO<sub>3</sub>. Esto está en relación con la formación de granulomas de células epitelioides (Capítulo 3) y con la eliminación de las micobacterias. Segundo, las células T supresoras CD8+ destruyen los macrófagos infectados por micobacterias, a través de una reacción dependiente de los gránulos e independiente de Fas, y así destruyen también las micobacterias<sup>52</sup>. Tercero, las células T doblemente negativas (CD4- y CD8-) lisan los macrófagos a través de un mecanismo dependiente de Fas, sin destruir las micobacterias. La lisis de los macrófagos da lugar a la formación de granulomas caseificantes (reacciones de hipersensibilidad retardada; Fig. 9-18). La toxicidad directa de las micobacterias sobre los macrófagos también puede contribuir a la aparición de estos centros necróticos. Las micobacterias no son capaces de crecer en este medio extracelular ácido carente de oxígeno, con lo que la infección queda controlada. El residuo final de la infección primaria es una cicatriz calcificada en el parénquima pulmonar y en el ganglio linfático hilar, conjunto denominado *complejo de Ghon* (Capítulo 16).

**Tuberculosis secundaria y diseminada.** Algunos pacientes sufren una reinfección por micobacterias, una reactivación de la enfermedad latente o una progresión directa de las lesiones primarias a una enfermedad diseminada. Esto puede deberse a que la cepa de *Mycobacterium* sea particularmente virulenta o que el huésped sea especialmente susceptible. En el ratón, la susceptibilidad a las micobacterias (así como a *Salmonella* y *Leishmania*) está determinada por un gen autosómico dominante denominado *Bcg*, que codifica una proteína transportadora de membrana<sup>53</sup>. No está claro si el efecto de esta proteína es a nivel de la membrana plasmática o interfiere con la destrucción bacteriana en el fagolisosoma. Los granulomas de la tuberculosis secundaria suelen localizarse en el vértice de los pulmones, aunque también pueden estar ampliamente diseminados en pulmones, riñones, meninges, médula ósea y otros órganos. Estos granulomas, que no consiguen contener la expansión de la infección micobacteriana, son la causa principal de lesión tisular en la tuberculosis y reflejan una hipersensibilidad de tipo retardado. Dos rasgos característicos de la tuberculosis secundaria son la presencia de *necrosis caseosa* y de *cavidades*, que al romperse en los vasos sanguíneos extienden las micobacterias por todo el organismo y cuando se abren a las vías respiratorias liberan micobacterias infecciosas en aerosoles.

**MORFOLOGÍA.** En el Capítulo 16 se describe la histopatología de la tuberculosis pulmonar primaria y secundaria. La **tuberculosis miliar** consiste en la diseminación hematógena de lesiones tuberculosas por

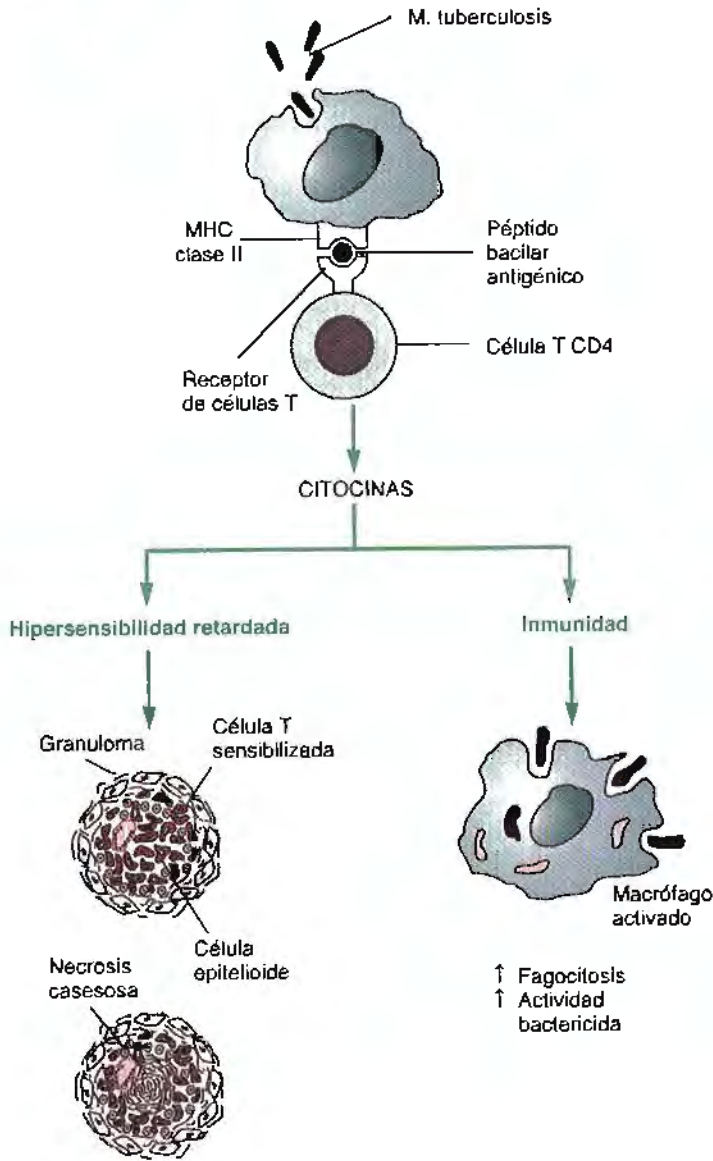


Figura 9-17

Tuberculosis: las consecuencias duales de la activación de los macrófagos y la sensibilización.

todo el organismo. El término miliar describe las pequeñas lesiones de color blanco amarillento, parecidas a las semillas de mijo utilizadas como alimento para pájaros, y que están presentes en pulmones y otros órganos. Algunos tejidos son relativamente resistentes a la infección tuberculosa, por lo que es raro encontrar tuberculomas en corazón, músculo estriado, tiroides y páncreas. En algunos casos, los microorganismos distribuidos por vía hematogéna son destruidos en todos los tejidos, aunque persisten exclusivamente en un órgano (enfermedad aislada en órgano terminal). Esto sucede fundamentalmente en los pulmones, ganglios linfáticos cervicales (escrófula), meninges (meningitis tuberculosa), riñones, glándulas suprarrenales, huesos (osteomielitis tuberculosa), trompas de Falopio y epidídimo. En la tuberculosis vertebral (enfermedad de Pott), se forman largas fistulas a lo largo del músculo psoas que se abren en la región inguinal.

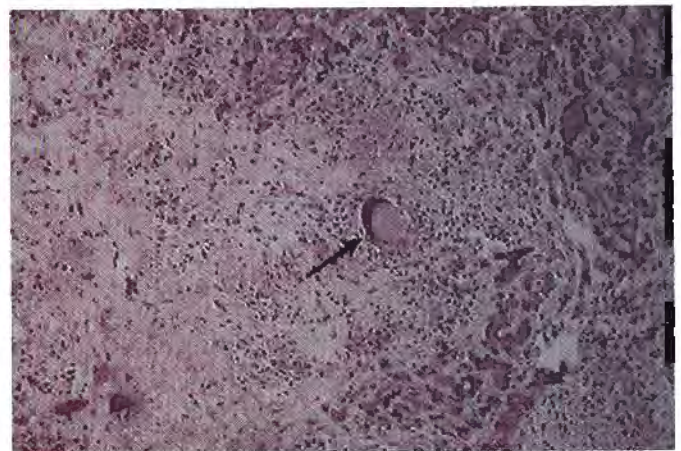


Figura 9-18

Granuloma producido por *Mycobacterium tuberculosis* en el hígado, con necrosis caseosa central y células gigantes (flecha).

**Lesiones por *M. tuberculosis* y *M. avium-intracellulare* en el SIDA.** La infección por micobacterias en pacientes con SIDA puede ser de tres tipos, según el grado de inmunodepresión: 1) en países en vías de desarrollo, donde la infección por *M. tuberculosis* es frecuente, los individuos infectados por VIH suelen tener una infección por *M. tuberculosis* primaria y secundaria, con granulomas típicos, bien desarrollados, formados por células epitelioides, células gigantes de tipo Langhans y linfocitos. En estas lesiones, las micobacterias acidorresistentes son escasas y a menudo difíciles de encontrar; 2) cuando los pacientes VIH positivos desarrollan un SIDA y están moderadamente inmunodeprimidos (menos de 200 células T colaboradoras CD4+ por mm<sup>3</sup>), la infección por *M. tuberculosis* se debe a una reactivación o exposición a nuevas micobacterias. Como VIH infecta a células T y macrófagos, los defectos en la respuesta inmunitaria del huésped frente a *M. tuberculosis* pueden ser secundarios al fracaso de las células T colaboradoras para secretar linfocinas que activen a los macrófagos destructores de micobacterias o a la incapacidad de los macrófagos infectados por VIH y micobacterias para responder a las linfocinas. El aumento relativo del número de células T citotóxicas CD8+ también puede producir destrucción de los macrófagos en las lesiones por *M. tuberculosis*. Histológicamente, los granulomas están peor desarrollados, suelen ser necróticos y contienen mayor número de microorganismos acidorresistentes. Puede haber neutrófilos en las cavidades tuberculosas abiertas a las vías respiratorias. Aunque entre el 31 y el 82 % de los pacientes con SIDA presenta en su esputo bacilos acidorresistentes, sólo el 33 % de los pacientes reacciona a la PPD. El 70 % de estos pacientes tiene una tuberculosis extrapulmonar, con afectación de ganglios linfáticos, sangre, sistema nervioso central e intestino. A pesar de la gravedad de la infección por *M. tuberculosis* en pacientes con SIDA, el tratamiento con varios fármacos elimina todos los microorganismos, excepto los multiresistentes, y 3) en pacientes con inmunodepresión grave (menos de 60 células CD4+ por mm<sup>3</sup>) se pueden producir infecciones oportunistas por *M. avium-intracellulare*. La mayor parte de las infecciones por este microorganismo se originan en el aparato digestivo, aunque algunas comienzan en el pulmón. Las infecciones por *M. avium-intracellulare* suelen diseminarse ampliamente a través del sistema reticuloendotelial, dando lugar a linfadenopatías y hepatoesplenomegalia. En estos órganos puede existir una pigmentación amarillenta, secundaria al gran número de *M. avium-intracellulare* presente en los macrófagos tumefactos (hasta 10<sup>10</sup> microorganismos por gramo de tejido) (Fig. 9-19). Son raros los granulomas, los linfocitos y la destrucción tisular.

## Infecciones respiratorias por hongos

La *histoplasmosis* y la *coccidioidomicosis* se exponen juntas debido a que: 1) ambas son enfermedades pulmonares granulomatosas que pueden simular una tuberculosis; 2) ambas están producidas por hongos con dimorfismo térmico, ya que a temperatura ambiental crecen formando hifas que producen

esporas, pero que a la temperatura corporal en el interior de los pulmones crecen en forma de levaduras (estérulas o elipsoides), y 3) ambos hongos tienen una distribución geográfica similar y producen enfermedades en pacientes que viven a lo largo de los ríos Ohio y Mississippi y en la zona del Caribe (*Histoplasma*), así como en el sudoeste y oeste de Estados Unidos y en México (*Coccidioides*).

## HISTOPLASMOSIS

La infección por *Histoplasma capsulatum* se adquiere por inhalación de partículas de polvo procedentes de suelos contaminados con excrementos de pájaros o murciélagos, que contienen pequeñas esporas (microconidios), la forma infectiva del hongo. Igual que *M. tuberculosis*, *H. capsulatum* es un parásito intracelular de los macrófagos. Las presentaciones clínicas y las lesiones morfológicas de la histoplasmosis son llamativamente similares a las de la tuberculosis, entre ellas: 1) una afectación pulmonar primaria autolimitada y a menudo latente, que da lugar a lesiones numulares en la radiografía de tórax; 2) una enfermedad pulmonar secundaria, progresiva, crónica, que se localiza en los vértices pulmonares y produce tos, fiebre y sudores nocturnos; 3) lesiones localizadas fuera de los pulmones, como mediastino, glándulas suprarrenales, hígado o meninges, y 4) una afectación ampliamente diseminada en pacientes inmunodeprimidos. La diferenciación entre histoplasmosis y tuberculosis se puede realizar mediante la respuesta cutánea de hipersensibilidad retardada a la inyección de un lisado de hongos (prueba de la histoplasmina, similar a la de la tuberculina) o mediante identificación del hongo en biopsias de pulmones, ganglios linfáticos o médula ósea en pacientes con histoplasmosis diseminada.

Los conidios (forma infecciosa) y levaduras (forma tisular) de *Histoplasma* no opsonizado se unen a la cadena  $\beta$  de los receptores de integrinas. Las proteínas implicadas en la diferenciación de *Histoplasma* pueden ser importantes en la patogenia y constituyen objetivos potenciales para los nuevos fármacos antifúngicos<sup>34</sup>. Las levaduras de *Histoplasma* son



Figura 9-19

Infección por *Mycobacterium avium* en un paciente con SIDA, con infección masiva por microorganismos ácido-alcohol resistentes. (Cortesía de la Dra. Arlene Sharpe, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

fagocitadas por macrófagos no estimulados, se multiplican en el interior de los fagolisosomas y lisan las células huésped. Las infecciones por *Histoplasma* son controladas por células T colaboradoras que reconocen los antígenos y proteínas de golpe de calor de la pared de la célula fúngica y comienzan a secretar interferón- $\gamma$ , que activa a los macrófagos para que destruyan las levaduras intracelulares. Además, *Histoplasma* estimula a los macrófagos para secretar TNF- $\alpha$ , que a su vez estimula a otros macrófagos para que destruyan a *Histoplasma*. Los pacientes con SIDA, al carecer de inmunidad celular, están expuestos a sufrir una infección diseminada por *Histoplasma*, que es un importante patógeno oportunista.

**MORFOLOGÍA.** En los pulmones de adultos por lo demás sanos, las infecciones por *Histoplasma* ocasionan granulomas de células epiteloideas, que habitualmente evolucionan a una necrosis por coagulación y coalescen para dar lugar a grandes zonas de consolidación, aunque también pueden licuarse y formar cavidades. De forma espontánea o después del tratamiento de la infección, estas lesiones sufren fibrosis y calcificación. La diferenciación histológica de la tuberculosis, sarcoidosis y coccidioidomicosis requiere la identificación de las formas levaduriformes de pared delgada, de 2 a 5  $\mu\text{m}$  (teñidas con plata metenamina), que pueden persistir en los tejidos durante años.

En la **histoplasmosis crónica**, suelen observarse granulomas de color blanco grisáceo en los vértices pulmonares, con retracción y engrosamiento de la pleura, y en los ganglios hiliares (Fig 9-20). La posterior progresión afecta cada vez más al parénquima pulmonar, aunque la formación de cavidades es menos frecuente que en la tuberculosis.

En la **histoplasmosis diseminada fulminante**, que se observa en pacientes inmunodeprimidos, no se forman granulomas de células epiteloideas, y en su lugar aparecen acumulaciones focales de fagocitos mononucleares cargados de levaduras fúngicas a lo largo de todos los tejidos y órganos del cuerpo. La sobrecarga del sistema reticuloendotelial por macrófagos cargados de microorganismos se parece a la que se observa en casos graves de leishmaniasis visceral (Fig. 9-21), que se expondrá más adelante.

## COCCIDIOIDOMICOSIS

Prácticamente todas las personas que inhalan esporas de *Coccidioides immitis* se infectan y desarrollan una hipersensibilidad de tipo retardado frente al hongo, por lo que más del 80 % de las personas de zonas endémicas del sudoeste y oeste de Estados Unidos tienen una prueba cutánea positiva. En efecto, el aumento de la población del oeste y las construcciones que movilizan las esporas han hecho que *Coccidioides* sea clasificado como un patógeno re-emergente<sup>55</sup>. Una razón de la elevada tasa de infectividad de *C. immitis* es el hecho de que los artroconidios infecciosos, cuando son ingeridos por los macrófagos alveolares, bloquean la fusión del fagosoma y del lisosoma, con lo que resisten a la destrucción intracelular. Como sucede con *Histoplasma*, la mayor parte de infecciones primarias por *C. immitis* son asintomáticas, pero el 10 % de las personas

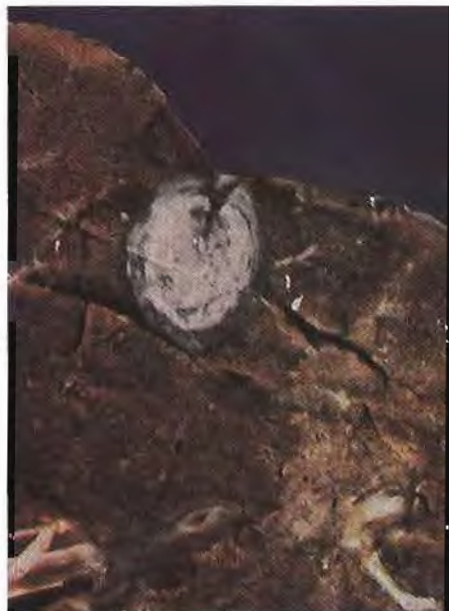


Figura 9-20

Granuloma laminar de histoplasmosis en el pulmón.

tiene lesiones pulmonares, fiebre, tos y dolores pleuríticos, acompañados de eritema nudoso o eritema multiforme (el complejo de la fiebre del Valle de San Joaquín). Menos del 1 % de las personas desarrolla una infección diseminada por *C. immitis*, que frecuentemente afecta a piel y meninges.

**MORFOLOGÍA.** Las lesiones pulmonares primarias y secundarias por *C. immitis* son similares a las lesiones granulomatosas por *Histoplasma*. En el interior de macrófagos o células gigantes, *C. immitis* está presente en forma de esférulas de 20 a 60  $\mu\text{m}$  de diá-

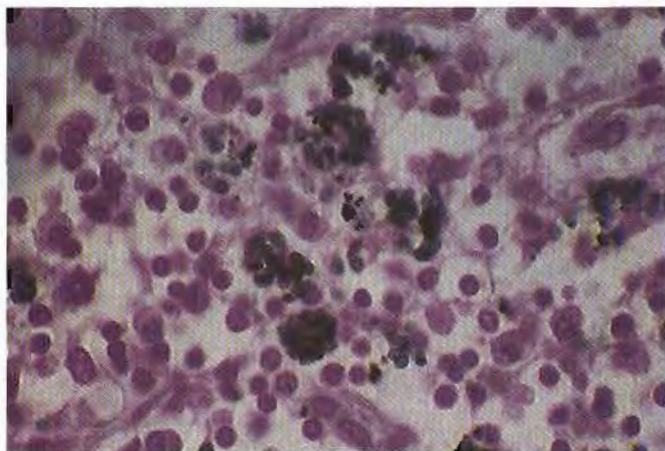


Figura 9-21

Formas levaduriformes de *Histoplasma capsulatum* ocupando los fagocitos en un ganglio linfático de un paciente con histoplasmosis diseminada.

metro, de pared delgada, sin gemación, a menudo rellenas de pequeñas endosporas (Fig. 9-22). Si las esférulas se rompen y liberan las endosporas, que no son infecciosas, se puede sobreañadir una reacción piógena. Por el contrario, las artrosporas de *C. immitis* obtenidas en cultivo se desprenden fácilmente y se diseminan por el aire, por lo que es necesaria una extrema precaución al manipular este hongo en el laboratorio. Es rara la infección progresiva por *C. immitis* que afecta a pulmones, meninges, piel, huesos, glándulas suprarrenales, ganglios linfáticos, bazo o hígado. En todas estas localizaciones, la respuesta inflamatoria puede ser puramente granulomatosa, piógena o mixta. Las lesiones purulentas predominan en pacientes con disminución de resistencias y diseminación extensa.

## INFECCIONES GASTROINTESTINALES

Las características clinicopatológicas de las infecciones gastrointestinales se exponen en el Capítulo 18; en este capítulo, se prestará atención sobre todo a los mecanismos patogénicos.

### Barreras frente a la infección en el aparato digestivo

La mayor parte de los patógenos gastrointestinales se transmiten por alimentos o bebidas contaminados con materia fecal. Por tanto, la exposición se puede reducir mediante dispositivos sanitarios de recogida de basuras y desparasitación, tratamiento del agua potable, lavado de manos y manipulación correcta de los alimentos. Cuando la higiene es insuficiente, aumentan espectacularmente las enfermedades diarreicas.

Entre las defensas normales frente a los patógenos ingeridos están: 1) el jugo gástrico ácido; 2) la capa mucosa viscosa

que recubre el intestino; 3) las enzimas pancreáticas líticas y detergentes biliares, y 4) los anticuerpos IgA secretados. Los anticuerpos IgA son elaborados por células B localizadas en los tejidos linfoides asociados a la mucosa (MALT), que están cubiertos por una única capa de células especializadas denominadas células M. Las células M son importantes para el transporte del antígeno hasta el MALT y para la fijación o captación de numerosos patógenos intestinales como poliovirus, *Escherichia coli* enteropática, *Vibrio cholerae*, *Salmonella typhi* y *Shigella flexneri*<sup>56</sup>.

Los microorganismos patógenos deben competir por los nutrientes con numerosas bacterias comensales que residen en los tramos inferiores del intestino y con todos los microbios intestinales que son eliminados de forma intermitente mediante la defecación. Las defensas del huésped se reducen al disminuir la acidez gástrica, con los antibióticos que modifican la flora bacteriana normal (p. ej., colitis pseudomembranosa; Capítulo 18), o cuando existen alteraciones del peristaltismo o una obstrucción mecánica (p. ej., síndrome del asa ciega). La mayor parte de los virus encapsulados son destruidos por los jugos digestivos, pero los no encapsulados pueden ser más resistentes (p. ej., virus de la hepatitis A, rotavirus, reovirus y agente Norwalk). Los rotavirus lesionan directamente las células epiteliales intestinales que infectan, mientras que los reovirus atraviesan las células M de la mucosa y llegan al torrente circulatorio sin haber producido ninguna lesión celular local detectable.

Las bacterias enteropatógenas producen enfermedad digestiva por diversos mecanismos. 1) Mientras crecen en alimentos contaminados, algunas capas de estafilococos liberan poderosas enterotoxinas que, al ser ingeridas, producen los síntomas de intoxicación alimentaria sin que haya habido una multiplicación bacteriana en el intestino. 2) *Vibrio cholerae* y *Escherichia coli* toxigénica se multiplican en el interior de la mucosa que tapiza el epitelio digestivo y liberan exotoxinas que obligan al epitelio intestinal a secretar volúmenes excesivos de diarrea acuosa. 3) Por el contrario, *Shigella*, *Salmonella* y *Campylobacter* invaden y lesionan la mucosa intestinal y la lámina propia, por lo que producen ulceración, inflamación y hemorragia, clínicamente manifestadas como una disentería. La invasión bacteriana, que probablemente se produce en un grado pequeño en todos los casos, se acelera en gran medida cuando ciertas bacterias crecen excesivamente en el interior de la luz, cuando se produce una lesión de la mucosa intestinal o en las situaciones en las que están comprometidos los sistemas defensivos inmunitarios normales<sup>57</sup>. 4) *Salmonella typhi* atraviesa la mucosa lesionada a través de las placas de Peyer y los ganglios linfáticos mesentéricos, y alcanza el torrente circulatorio, dando lugar a una infección sistémica.

Las infecciones fúngicas del sistema gastrointestinal se producen fundamentalmente en pacientes inmunodeprimidos. *Candida* muestra predilección por el epitelio escamoso estratificado, dando lugar a muguel oral o esofagitis membranosa, aunque también puede diseminarse al estómago, parte inferior del aparato digestivo y otros órganos sistémicos.

Las formas quísticas de los protozoos intestinales son esenciales para su transmisión, ya que los quistes resisten el medio ácido del estómago. En el intestino, los quistes se convierten en trofozoitos móviles y se unen a azúcares en el epitelio intestinal a través de las lecitinas de superficie. Por tanto, existe una amplia variedad de especies. *Giardia lamblia* se une al

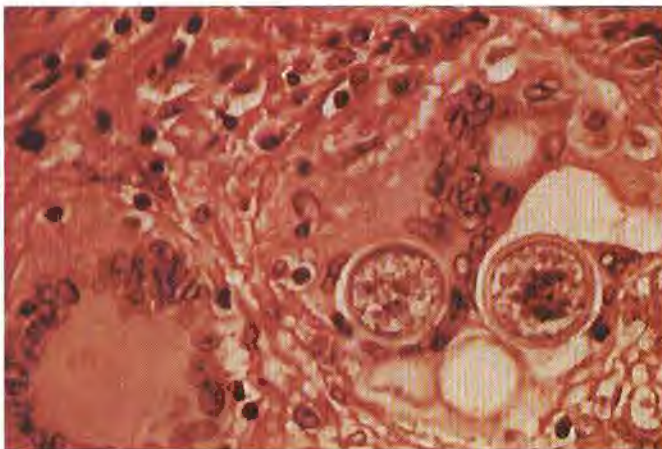


Figura 9-22

Coccidioidomicosis con una esférula intacta y una esférula rota que está liberando endosporas.



borde en cepillo epitelial, mientras que los criptosporidios son captados por los enterocitos, en los que forman gametos y esporas. *Entamoeba histolytica* produce una citólisis por contacto análoga a la de los linfocitos T citotóxicos, mediante la liberación de una proteína formadora de canales que despolariza y destruye a su presa celular. De esta forma, ulcera e invade la mucosa del colon. Como norma general, los helmintos intestinales sólo producen enfermedad cuando están presentes en gran número o en localizaciones ectópicas, por ejemplo, obstruyendo el intestino o invadiendo y lesionando los conductos biliares (*Ascaris*). Los ancilostomas pueden originar una anemia ferropénica por pérdida crónica de sangre, absorbida de las vellosidades intestinales; la tenia del pescado, *Diphyllobothrium*, compete por la vitamina B<sub>12</sub> y puede ocasionar una depleción de la misma, dando lugar a una enfermedad similar a la anemia perniciosa. Por último, las larvas de varios parásitos helmintos experimentan un tránsito breve por el aparato digestivo antes de pasar a otros órganos, por ejemplo, las larvas de *Trichinella* se enquistan preferentemente en el músculo, mientras que las larvas de *Echinococcus* lo hacen en el hígado o el pulmón.

## Enteritis viral y diarrea

La diarrea infecciosa autolimitada y aguda, que representa una causa importante de morbilidad en los niños, se debe con frecuencia a virus entéricos, como rotavirus, virus parecidos al agente Norwalk, coronavirus, adenovirus y astrovirus. En lactantes, la diarrea infecciosa puede producir una deshidratación grave con acidosis metabólica, que puede acabar en hospitalización en países desarrollados y con el fallecimiento del paciente en países en vías de desarrollo.

Los rotavirus, virus encapsulados con un genoma de RNA bicatenario segmentado, constituyen la principal causa de diarrea en lactantes<sup>7</sup>. Los rotavirus invaden y destruyen las células epiteliales maduras del huésped en la parte media y superior de la vellosidad. La diarrea viral está producida por una reducción de la absorción de sodio y agua desde la luz intestinal, a diferencia de las diarreas bacterianas mediadas por toxinas, que se deben a un aumento de la secreción por parte de las células epiteliales del huésped. Los niños mayores y los adultos son resistentes a la infección, ya que se desarrolla una inmunidad secretora frente a los antígenos de superficie de los rotavirus. Estos anticuerpos antirrotavirus ya están presentes en la leche materna, por lo que la infección por rotavirus es más frecuente en el momento del destete. Aunque inicialmente se diagnosticaron los rotavirus en las heces mediante microscopía electrónica, actualmente se identifican por análisis de inmunoadsorción enzimática<sup>58</sup>.

Los virus parecidos al agente Norwalk, que habitualmente son pequeños virus icosaédricos con un genoma de RNA monocatenario, producen gastroenteritis epidémicas con diarreas, náuseas y vómitos en niños. Los coronavirus son virus encapsulados pleomorfos que tienen largas proyecciones con forma de maza (corona). Los coronavirus producen diarrea e infecciones de vías respiratorias superiores y suelen ser endémicos, más que epidémicos. Los adenovirus entéricos constituyen la segunda causa de diarrea en lactantes y se diferencian de los adenovirus que producen enfermedad respiratoria por su incapacidad para crecer en los cultivos; además, constituyen la segunda causa más frecuente de diarrea en los lactantes.

**MORFOLOGÍA.** Aunque los virus entéricos son genética y morfológicamente muy distintos entre sí, las lesiones que producen en el tracto intestinal son similares<sup>59</sup>. Se produce un acortamiento y destrucción de las células epiteliales de las vellosidades, que contienen virus visibles mediante microscopía electrónica o tinción con inmunofluorescencia. Existe una hiperplasia secundaria en las criptas de las glándulas mucosas y un infiltrado inflamatorio mixto en la lámina propia.

## Enteritis bacteriana

### DISENTERIA BACILAR POR SHIGELLA

La disentería es una diarrea con dolor abdominal y tenesmo, en la que las heces blandas contienen sangre, pus y moco. La disentería bacilar ocasiona hasta 500 000 fallecimientos de niños en países en vías de desarrollo cada año y está producida por *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella boydii* y *Shigella sonnei*, así como algunos tipos de *E. coli* enterotóxica de tipo O. (La disentería amebiana está producida por un protozoo, *Entamoeba histolytica*, que se comenta más adelante en este capítulo.) Las especies de *Shigella* son anaerobios facultativos gramnegativos que, a diferencia de *Salmonella*, infectan sólo al ser humano. *S. flexneri* es la causa principal de disentería bacilar de distribución endémica debido a malas condiciones higiénicas, como las que existen en amplias zonas de países en vías de desarrollo e instituciones en países desarrollados. La shigellosis epidémica se produce cuando las personas consumen alimentos poco cocinados en banquetes u otros acontecimientos.

**Patogenia.** La transmisión es fecal-oral y llama la atención el pequeño número de microorganismos capaces de producir enfermedad (la ingestión de 10 microorganismos produce enfermedad en el 10 % de los voluntarios, y 500 microorganismos producen enfermedad en el 50 % de los voluntarios). *Shigella* invade las células de la mucosa intestinal, pero no suele atravesar la lámina propia. Los genes de invasión de *Shigella*, que son transportados en un plásmido, son los mismos que los que forman parte del cromosoma de *S. typhi*<sup>60</sup>. La disentería se produce cuando las bacterias escapan de los fagolisosomas de las células epiteliales, se multiplican en el citoplasma y destruyen las células huésped. La toxina Shiga produce colitis hemorrágica y síndrome hemolítico-urémico al lesionar las células endoteliales de la microvasculatura del colon y los glomérulos, respectivamente (Capítulo 21). La toxina Shiga se une a glucolípidos globulares de las células endoteliales del huésped y bloquea la síntesis de proteínas al fragmentar el RNA ribosómico 28S<sup>61</sup>. Además, la artritis crónica secundaria a infección por *S. flexneri* en individuos HLA-B27, denominada síndrome de Reiter, puede estar producida por un antígeno bacteriano con reacción cruzada con la proteína del huésped HLA-B27.

**MORFOLOGÍA.** En la disentería bacilar grave, la mucosa del colon está hiperémica y edematosa; el aumento de tamaño de los folículos linfoides da lugar a pequeños nódulos que hacen relieve. A lo largo de las 24 horas siguientes, aparece un exudado fibril-

nopurulento, inicialmente parcheado, que posteriormente recubre de manera difusa la mucosa y da lugar a una pseudomembrana de aspecto gris amarillento sucio (Fig. 9-23). La reacción inflamatoria en la mucosa intestinal progresa, y la mucosa adquiere un aspecto blando y friable con aparición de ulceraciones superficiales e irregulares. Si la infección es grave, las zonas denudadas pueden ser extensas, dejando sólo islotes de mucosa indemne.

Histológicamente, se observa un infiltrado leucocitario de predominio mononuclear en el interior de la lámina propia, aunque la superficie de las úlceras está cubierta por una reacción neutrófila, supurativa, aguda, acompañada de congestión, edema, depósito de fibrina y trombosis de pequeños vasos. A medida que la enfermedad progresa, los bordes de las úlceras se transforman en tejido de granulación activo. Cuando el proceso remite, este tejido de granulación rellena el defecto y las úlceras curan por regeneración de la mucosa.

## ENTERITIS POR CAMPYLOBACTER

Este microorganismo gramnegativo, flagelado, en forma de coma, antiguamente se clasificaba con los vibrios. Cuando fue posible disponer de condiciones de cultivo especiales que permitieron su aislamiento, se hizo evidente que *Campylobacter* es una causa importante de gastritis crónica, enterocolitis y septicemia en los seres humanos, y que había sido ignorado frecuentemente en los cultivos sistemáticos para enterobacterias. El papel de *Helicobacter pylori*, anteriormente denominado *Campylobacter*, en la gastritis y úlcera péptica se expone detalladamente en el Capítulo 18; aquí la atención va dirigida hacia la enteritis. Actualmente, *Campylobacter jejuni* es responsable en EE.UU. del doble de las enfermedades entéricas producidas por *Salmonella* y del cuádruple de las producidas por *Shigella*<sup>62</sup>. La mayor parte de las infecciones por *Campylobacter* son esporádicas y se producen por ingestión de pollo insuficientemente cocinado, que con frecuencia está contaminado por *Campylobacter* y *Salmonella*. Las infecciones esporádicas también se

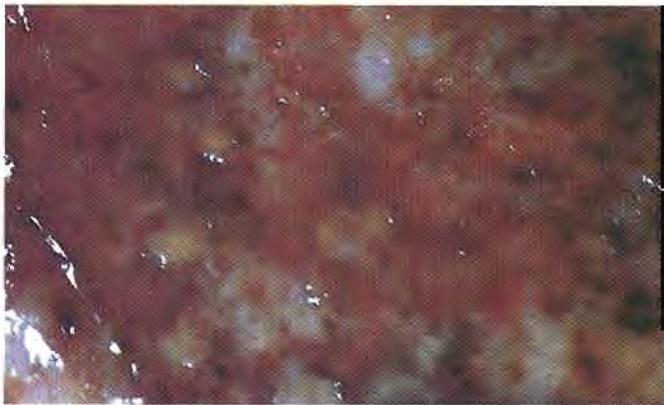


Figura 9-23

Imagen a poca distancia en la que se observa la mucosa colónica en la colitis por *Shigella*, con eritema, ulceración y formación de pseudomembranas (placas blanquecinas).

pueden asociar al contacto con perros infectados. Los brotes de enteritis por *Campylobacter* se relacionan habitualmente con el consumo de leche no pasteurizada o agua contaminada.

**Patogenia.** Los flagelos de *Campylobacter*, que le dan al microorganismo su configuración en forma de coma y su motilidad, son necesarios para que la bacteria pueda atravesar el moco que cubre las superficies epiteliales. La capacidad de invasión depende de la cepa y de los mecanismos de traducción de señales de las células del huésped<sup>63</sup>. Por ejemplo, la invasión de las células del huésped por *Campylobacter* queda bloqueada cuando se inhiben las proteínas G triméricas o la fosfatidilinositol 3-cinasa. Son posibles tres formas de evolución clínica de la infección por *Campylobacter*: 1) diarrea, que es independiente de la invasión; 2) disentería con presencia de sangre y moco en las heces a medida que las bacterias fragmentan el epitelio, y 3) fiebre entérica cuando las bacterias proliferan en el interior de la lámina propia y en los ganglios linfáticos mesentéricos. Las complicaciones postinfecciosas de las infecciones por *Campylobacter* son la artritis reactiva en las personas con HLA-B 27, tal y como ha sido descrito con *Shigella*, y el síndrome de Guillain-Barré, que consiste en un proceso desmielinizante de los nervios periféricos y que se describe en el Capítulo 29.

**MORFOLOGÍA.** La inflamación puede afectar a todo el intestino desde el yeyuno hasta el ano. En casos de infección invasora, la mucosa del colon tiene un aspecto friable o con erosiones superficiales en la colonoscopia. Microscópicamente se aprecia hiperemia, edema e infiltrados inflamatorios de neutrófilos, linfocitos y células plasmáticas. Puede haber abscesos en las criptas del colon y ulceraciones similares a las de la colitis ulcerosa crónica. En el intestino delgado existe cierta reducción en la proporción cripta-vellosidad.

## ENTERITIS POR YERSINIA

*Yersinia enterocolitica* y *Yersinia pseudotuberculosis* son bacterias intracelulares facultativas gramnegativas relacionadas con *Yersinia pestis*, causa de la peste epidémica. *Y. enterocolitica* y *Y. pseudotuberculosis* ocasionan una ileítis y linfadenitis mesentérica de transmisión fecal-oral, que puede dar lugar a secuelas autoinmunitarias postinfecciosas importantes, como artritis, eritema nudoso y glomerulonefritis.

*Y. pseudotuberculosis* tiene diversas moléculas en su superficie que participan en su unión y fagocitosis por las células epiteliales del huésped, entre ellas una proteína llamada invasina, que se une a las integrinas  $\beta$ , de las células del huésped que también se unen a la fibronectina y al colágeno<sup>64</sup>. Una segunda proteína de fijación de *Yersinia*, denominada Ail, que está presente en la mayor parte de las bacterias entéricas, también puede conferir resistencia frente al complemento. La multiplicación de *Y. enterocolitica* y de *Y. pestis* en el interior de las células del huésped depende de la presencia de un plásmido de virulencia o islote de patogenicidad denominado Yop<sup>65</sup>. Yop codifica un aparato de secreción de tipo III y numerosas proteínas que alteran los mecanismos normales de transducción de señales de la célula del huésped, incluyendo una serina-treonina cinasa y una proteína tirosina fosfatasa<sup>66</sup>.

**MORFOLOGÍA.** *Y. enterocolitica* y *Y. pseudotuberculosis* afectan fundamentalmente al íleon distal y al colon, aunque también pueden producir faringitis y amigdalitis. Las lesiones intestinales ulceradas son similares a las de la fiebre tifoidea, aunque también puede haber una enteritis difusa con acortamiento de las vellosidades, hiperplasia de las criptas y microabscesos en la mucosa. En los tejidos submucosos, las yersinias producen microabscesos rodeados de macrófagos activados, que simulan los granulomas estrellados del linfogranuloma venéreo y la enfermedad por arañazo de gato.

## Salmonelosis y fiebre tifoidea

*Salmonellae* son bacterias gramnegativas flageladas, que ocasionan una gastroenteritis de curación espontánea transmitida por agua y alimentos (*Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhimurium* y otras) o una enfermedad sistémica grave con fiebre (*Salmonella typhi*). En Estados Unidos, las especies de *Salmonella* causan aproximadamente 500 000 casos declarados de intoxicación alimentaria, además de los numerosos casos que quedan sin declarar. Como las especies de *Salmonella* (distintas de *S. typhi*) infectan a pollos y muchas vacas criados artificialmente con fines comerciales, las principales fuentes de esta infección en Estados Unidos son la carne y el pollo contaminados con heces incorrectamente lavados o cocinados. Por el contrario, los seres humanos son el único huésped de *S. typhi*, que se elimina por las heces, orina, vómitos y secreciones orales de las personas con enfermedad aguda, y a través de las heces de los portadores crónicos sin enfermedad manifiesta. Por tanto, la fiebre tifoidea es fundamentalmente una enfermedad de países en vías de desarrollo, donde las condiciones sanitarias son insuficientes para detener su expansión. La fiebre tifoidea es una enfermedad prolongada caracterizada por: bacteriemia con fiebre y escalofríos durante la primera semana; afectación del sistema reticuloendotelial con exantema, dolor abdominal y postración durante la segunda semana, y ulceración de las placas de Peyer con hemorragia intestinal y shock durante la tercera semana.

**Patogenia.** *Salmonellae* invade las células epiteliales intestinales, así como los macrófagos tisulares<sup>67</sup>. La invasión de las células epiteliales intestinales está controlada por diferentes genes de invasión estimulados por la baja tensión de oxígeno del intestino. Estos genes corresponden a proteínas que participan en la adhesión y en el reclutamiento de las proteínas citoesqueléticas del huésped que internalizan a la bacteria. De la misma forma, el crecimiento en el interior de los macrófagos es importante en la patogenia y parece estar mediado por genes bacterianos que son estimulados por el pH ácido del interior de los fagolisosomas de los macrófagos<sup>68, 69</sup>.

**MORFOLOGÍA.** Las lesiones producidas por *S. enteritidis* o *S. typhimurium* se limitan al íleon y al colon, y consisten en erosiones del epitelio y una inflamación mixta en la lámina propia. En las heces se encuentran cantidades variables de neutrófilos polimorfonucleares, dependiendo de la gravedad de la infec-

ción. *S. typhi* causa proliferación de los fagocitos con aumento de tamaño del tejido reticuloendotelial y linfoides de todo el organismo. Las placas de Peyer del íleon terminal aparecen como elevaciones bien delimitadas, en forma de plataforma, de hasta 8 cm de diámetro, con aumento de tamaño de los ganglios linfáticos mesentéricos de drenaje. En la segunda semana, la mucosa que recubre el tejido linfoides tumefacto es eliminada, lo que da lugar a úlceras ovaladas con sus ejes mayores siguiendo la dirección del flujo intestinal. Microscópicamente se observan macrófagos cargados de bacterias, hemalies (eritrofagocitosis) y detritus nucleares formando pequeños agregados nodulares en las placas de Peyer. Mezclados con los fagocitos hay linfocitos y células plasmáticas, mientras que los neutrófilos se localizan en la vecindad de la superficie ulcerada. El bazo está aumentado de tamaño, blando y abollonado, con una palidez uniforme de la pulpa roja, obliteración de los bordes foliculares y prominente histiocitosis sinusal con proliferación reticuloendotelial. El hígado muestra pequeños focos dispersos de necrosis parenquimatosa, en los que los hepatocitos son sustituidos por agregados de células mononucleares fagocíticas, imagen denominada «nódulo tifoideo» (Fig. 9-24). Estos nódulos característicos también se observan en la médula ósea y en los ganglios linfáticos. La colonización de la vesícula biliar, que puede cursar con cálculos, da lugar a un estado de portador crónico.

## Cólera

*Vibria cholerae* son bacterias gramnegativas, con forma de coma, que han sido la causa de siete epidemias prolongadas (pandemias) de enfermedad diarreica. Muchas de estas pandemias se inician en el Valle del Ganges de la India y en Bangladesh, región que nunca está libre de cólera, desde

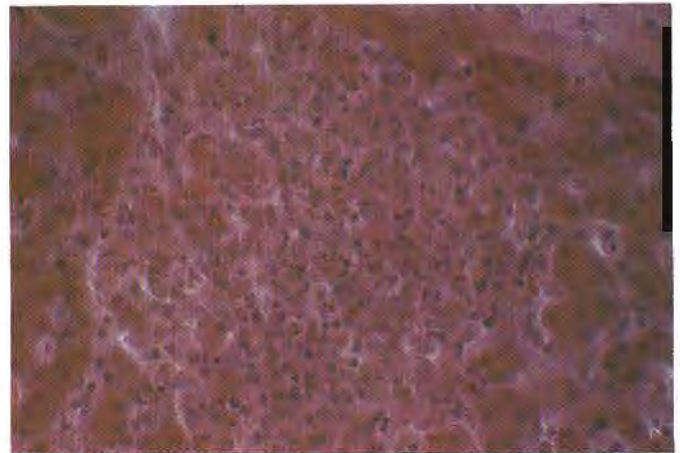


Figura 9-24

Nódulo tifoideo hepático en un paciente con infección sistémica por *Salmonella typhi*.

donde se traslada hacia el este. Aunque existen 140 serotipos de *V. cholerae*, hasta hace muy poco tiempo solamente el serotipo O1 se asociaba a diarrea grave. Desde 1992, un nuevo serotipo de *V. cholerae* (O139, también denominado Bengala) se ha asociado a diarrea acuosa grave<sup>70</sup>.

**Patogenia.** Los vibrios nunca invaden el epitelio entérico, sino que permanecen en la luz, desde donde secretan su enterotoxina, que está codificada por un fago de virulencia<sup>71</sup>. Para una colonización bacteriana eficaz son necesarias proteínas flagelares responsables de la movilidad y unión de las bacterias, como se ha descrito en *Campylobacter*. (Esto lo diferencia de lo que ocurre con especies de *Shigella* y algunas cepas de *E. coli*, que no son móviles aunque sí invasoras.) La hemaglutinina de *Vibrio*, una metaloproteasa, es importante para la separación de *Vibrio* de las células epiteliales, de modo similar a la neuraminidasa del virus de la gripe descrito previamente.

La diarrea secretora característica de la enfermedad está producida por liberación de una enterotoxina, llamada toxina del cólera, prácticamente idéntica a la enterotoxina de *E. coli*<sup>71</sup> (Fig. 9-25). Está formada por 5 péptidos B de unión y un péptido A catalítico. Los péptidos B se unen a los carbohidratos de los gangliósidos GM<sub>1</sub> de la superficie de las células epiteliales del intestino delgado. En el interior de la célula, se rompe el puente disulfuro que une los dos fragmentos del péptido A (A1 y A2), y el péptido catalítico A1 interactúa con las proteínas G del citosol de 20 kD, denominadas factores de ribosilación del ADP. Los factores de ribosilación del ADP y la guanosina trifosfato (GTP) aumentan la actividad de la toxina del cólera, al unirse los ADP ribosilados a una proteína G de 49 kD (llamada G<sub>sa</sub>), que a su vez estimula la adenilato ciclasa. La G<sub>sa</sub> ADP-ribosilada se mantiene permanentemente activa en un estado de unión a GTP (similar a los genes mutantes *ras* activados descritos en el Capítulo 8), lo que da lugar a una activación persistente de la adenilato ciclasa, niveles elevados de cAMP intracelular y secreción masiva de cloro, sodio y agua. Debido a que los efectos de la toxina del cólera quedan eliminados por inhibidores de pequeño tamaño de la serotonina, el sistema nervioso intestinal también puede estar implicado en la acción de la toxina del cólera. La función reabsortiva del

colon queda sobrepasada y se producen litros de diarrea diluida «en agua de arroz», con moco y escasos linfocitos. Como la absorción global intestinal permanece intacta, las pérdidas masivas de sodio, cloro, bicarbonato y líquidos se pueden sustituir mediante fórmulas orales, lo que reduce las tasas de mortalidad del 50 % a menos del 1 %.

**MORFOLOGÍA.** *V. cholerae* no invade la mucosa intestinal, por lo que ocasiona mínimas alteraciones histológicas, en comparación con los trastornos fisiológicos producidos por la toxina. Suele haber congestión de la lámina propia, infiltración moderada de células inflamatorias mononucleares e hiperplasia de las placas de Peyer.

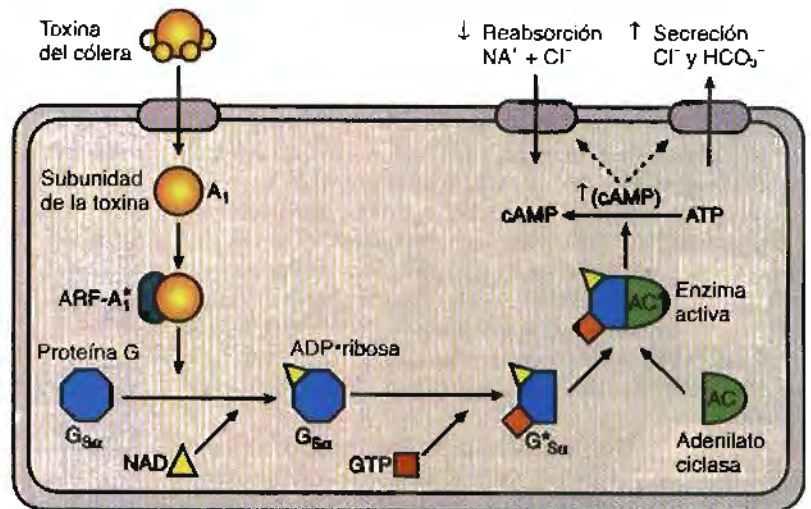
## INFECCIONES INTESTINALES PARASITARIAS

### Amebiasis

**Patogenia.** El protozoo parásito *Entamoeba histolytica* infecta aproximadamente a 500 millones de personas en países en vías de desarrollo, como India, México y Colombia, ocasionando aproximadamente 40 millones de casos de disentería y abscesos hepáticos<sup>72</sup>. Los quistes de *E. histolytica*, de pared delgada y cuatro núcleos, son la forma infecciosa del parásito, ya que son resistentes al ácido gástrico. En la luz del colon, los quistes liberan trofozoítos, la forma ameboide, capaces de reproducirse en condiciones anaerobias sin lesionar al huésped. Debido a que los parásitos carecen de mitocondrias o de enzimas del ciclo de Krebs, las amebas fermentan obligatoriamente la glucosa a etanol. El metronidazol, el mejor fármaco para tratar las infecciones invasoras por *Entamoeba* (así como otros parásitos, como *Giardia* y *Trichomonas*), actúa sobre la piruvato oxidorreductasa dependiente de ferredoxina, una enzima crítica para esta fermentación, que está presente en estos microorganismos pero ausente en el ser humano. De ma-

Figura 9-25

Mecanismo de acción de la toxina del cólera.



nera característica, los genes que codifican las enzimas de fermentación de las amebas parecen proceder de un endosimbionte bacteriano anaerobio, que es diferente de las bacterias de las que proceden las mitocondrias de los mamíferos<sup>73</sup>.

Las amebas producen disentería (diarrea sanguinolenta, dolor intestinal, fiebre) cuando se unen al epitelio del colon, lisan las células epiteliales del colon e invaden la pared intestinal. Las proteínas de las amebas que participan en la invasión tisular son: 1) proteinasas de cisteína, que son capaces de romper las proteínas de la matriz extracelular; 2) una lectina de la superficie del parásito que se une a los carbohidratos de la superficie de las células epiteliales del colon y de los hematíes, y 3) una proteína formadora de canales, denominada amebaporo que induce la aparición de poros en la membrana plasmática de las células epiteliales del colon y las lisa<sup>74</sup>. El amebaporo es un péptido de pequeño tamaño que tiene la misma estructura que la NK-lisina de los linfocitos citotóxicos (Capítulo 7).

Un problema muy importante aún no resuelto en la patogénesis de la amebiasis es el de por qué sólo el 10 % de las personas infectadas desarrolla disentería. Una explicación es la existencia de dos variedades genéticamente distintas de amebas: *E. histolytica*, que causa la enfermedad, y *E. dispar*, que no lo hace<sup>75</sup>. Los quistes de amebas virulentas y no virulentas tienen estructuras similares en las heces, pero la presencia de trofozoítos con restos ingeridos de hematíes indica invasión tisular por parásitos de *E. histolytica* virulentos.

**MORFOLOGÍA.** La amebiasis afecta sobre todo al ciego y colon ascendente, seguido en orden de frecuencia por el colon sigmoide, recto y apéndice. No obstante, en casos graves muy floridos la afectación del colon es total. Las amebas pueden simular el aspecto de macrófagos debido a su tamaño comparable y al gran número de vacuolas; sin embargo, los parásitos tienen núcleos más pequeños, con un gran cariosoma (Fig. 9-26). Las amebas invaden las criptas de las glándulas del colon, atraviesan la lámina propia y son detenidas por la *muscularis mucosae*. En-



Figura 9-26

Amebiasis del colon con presencia de parte de tres trofozoítos de *Entamoeba histolytica*.

tonces siguen un trayecto lateral y dan lugar a una úlcera con forma de matraz, es decir, con un cuello estrecho y una base amplia. A medida que la lesión progresa, compromete la irrigación de la mucosa suprayacente que acaba desprendiéndose. Las lesiones amebianas incipientes muestran infiltrados de neutrófilos en la mucosa, que posteriormente evolucionan a úlceras que contienen menos células inflamatorias y zonas de extensa necrosis por licuefacción. La mucosa entre las úlceras tiene un aspecto normal o levemente inflamado. Una lesión poco frecuente es el **ameboma**, una lesión constrictiva constituida por un foco de tejido de granulación profuso en respuesta a los parásitos, que en ocasiones se confunde con un tumor del colon.

En aproximadamente el 40 % de los pacientes con disentería amebiana, los parásitos penetran en los vasos portales y embolizan el hígado, dando lugar a abscesos bien delimitados, solitarios, aunque también pueden ser múltiples, algunos superiores a 10 cm de diámetro. Los **abscesos hepáticos amebianos** muestran escasa reacción inflamatoria periférica y una gruesa cubierta de fibrina. Debido a la hemorragia en las cavidades, los abscesos en ocasiones están rellenos de un material pastoso, maloliente, achocolatado, parecido a pasta de anchoas. La sobreinfección bacteriana convierte estos abscesos en purulentos. Al crecer el absceso amebiano produce dolor por compresión de la cápsula hepática y se puede detectar mediante ecografía. Los abscesos hepáticos amebianos se tratan con drenaje y fármacos o exclusivamente con fármacos. En raras ocasiones, los abscesos amebianos alcanzan el pulmón y el corazón, por extensión directa o se diseminan a través de la sangre hasta riñones y cerebro.

## Giardiasis

*Giardia lamblia* es el protozoo intestinal patógeno de mayor prevalencia en el mundo<sup>76</sup>. La infección puede ser subclínica o producir una diarrea, aguda o crónica, esteatorrea o estreñimiento. Como los quistes de *Giardia* no son destruidos por el cloro, *Giardia* es endémica en fuentes públicas que no se filtran a través de arena y en torrentes accesibles para los campistas.

**Patogenia.** En Estados Unidos, las infecciones por *Giardia* son especialmente frecuentes en instituciones para retrasados mentales y en centros de día. *Giardia*, igual que *Entamoeba*, es capaz de fermentar la glucosa, carece de mitocondrias y existe en dos formas: 1) un quiste latente, aunque infeccioso, que se contagia por vía fecal-oral de persona a persona (así como de castores a personas), y 2) trofozoítos que se multiplican en la luz intestinal. La transición de los trofozoítos a los quistes aparece marcada por la disminución en la disponibilidad de colesterol a medida que *Giardia* se desplaza desde el duodeno al yeyuno<sup>77</sup>. A diferencia de *Entamoeba*, los trofozoítos de *Giardia* tienen dos núcleos en vez de uno, son flagelados, residen en el duodeno en vez de en el colon, se adhieren sin invadir las células epiteliales intestinales y producen diarrea en vez de disentería.

Los trofozoítos de *Giardia* se adhieren a los azúcares de las células epiteliales intestinales a través de una lectina del parásito, que se activa al ser fragmentada por las proteasas de las que está llena la luz del duodeno. El estrecho contacto entre el parásito y las células epiteliales se realiza a través de un disco parecido a una ventosa, formado por tubulina citoplásmica y filamentos intermedios exclusivos denominados *giardinas*. Aunque *Giardia* no secreta toxinas, contiene una proteína de superficie rica en cisteína, con características similares a las de las toxinas que producen diarrea y que son secretadas por ciertas serpientes<sup>78</sup>. La inmunidad mediada por anticuerpos, entre ellas IgA secretora, es importante en la resistencia frente a *Giardia*, ya que en los pacientes agammaglobulinémicos se producen infecciones graves por el parásito. No obstante, la inmunidad frente a *Giardia* está limitada por el hecho de que el parásito es capaz de modificar sus principales proteínas de superficie en variedades antigénicamente distintas, codificadas por más de 50 genes<sup>79</sup>.

**MORFOLOGÍA.** En los frotis de heces, los trofozoítos de *Giardia lamblia* tienen forma de pera y son binucleados, parecidos a la caricatura de un fantasma. En las muestras duodenales es frecuente ver numerosos trofozoítos falciformes, estrechamente unidos a través del disco cóncavo a la superficie vellosa de las células epiteliales (Fig. 9-27). Aunque la morfología intestinal puede ser prácticamente normal o llamativamente anormal, lo más frecuente es observar una atrofia de las vellosidades, disminución de la proporción vellosidad-cripta y un infiltrado inflamatorio mixto en la lámina propia. Los bordes en cepillo de las células absorbivas son irregulares, y en ocasiones existe una ausencia prácticamente total de vellosidades, que simula el estadio atrófico de la enteropatía por gluten (Capítulo 18). En pacientes con deficiencias inmunoglobulínicas, *Giardia* produce una hipertrofia folicular en el tejido linfoide de la mucosa.

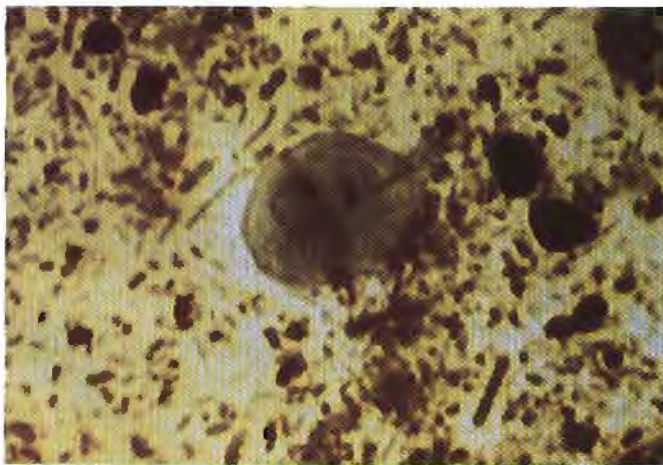


Figura 9-27

Trofozoítos binucleados de *Giardia lamblia* en heces. (Cortesía de la Dra. Anita Zaidi, Department of Infectious Diseases, Children's Hospital, Boston, MA.)

## ENFERMEDADES DE TRANSMISIÓN SEXUAL

Aunque las enfermedades de transmisión sexual clásicas (gonococia, sífilis e infección por clamidias) han disminuido llamativamente en algunas capas de las sociedades occidentales, estas enfermedades están aumentando hacia cifras epidémicas en determinadas poblaciones urbanas en Estados Unidos<sup>80</sup>. Las pandemias mundiales de VIH (Capítulo 7) y VHB (Capítulo 18) siguen sin controlarse y afectan a adultos de ambos sexos y a hijos de madres infectadas. Además, entre los virus que se transmiten por contacto íntimo están los que producen úlceras bucales y genitales (VHS-1 y VHS-2), mononucleosis infecciosa (VEB) e infecciones congénitas oportunistas en niños con SIDA (CMV) (Tabla 9-9).

### Infecciones por virus herpes

Los herpesvirus son virus encapsulados de gran tamaño, con un genoma de DNA bicatenario en el que están codificadas aproximadamente 70 proteínas. En el ser humano se han aislado nueve tipos de herpesvirus que pertenecen a tres grupos: los virus del grupo  $\alpha$  neurotrofos, entre los que están VHS-1, VHS-2 y virus de la varicela-zóster (VVZ); los virus del grupo  $\beta$  linfotrofos, como CMV, herpesvirus humano 6

Tabla 9-9. ENFERMEDADES INFECCIOSAS DE TRANSMISIÓN SEXUAL

Agente causal	Manifestaciones clínicas
<b>Transmisión exclusiva o habitual por contacto sexual</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>Virales</b></li> <li>VIH-1, VIH-2</li> <li>Herpesvirus 1, 2 (VHS-1, 2)</li> <li>Papilomavirus</li> <li>■ <b>Clamidias, Micoplasmas</b></li> <li><i>Chlamydia trachomatis</i> (tipo L)</li> <li><i>Chlamydia trachomatis</i></li> <li><i>Ureaplasma urealyticum</i></li> <li>■ <b>Bacterias</b></li> <li><i>Neisseria gonorrhoeae</i></li> <li><i>Treponema pallidum</i></li> <li><i>Haemophilus ducreyi</i></li> <li><i>Calymatobacterium donovani</i></li> <li>■ <b>Protozoos</b></li> <li><i>Trichomonas vaginalis</i></li> <li>■ <b>Por artrópodos</b></li> <li><i>Phthirus pubis</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Síndrome de inmunodeficiencia adquirida</li> <li>Lesiones herpéticas</li> <li>Condilomas acuminados, neoplasia cervical</li> <li>Linfogranuloma venéreo</li> <li>Uretritis no gonocócica, cervicitis</li> <li>Uretritis no gonocócica, cervicitis</li> <li>Gonococia</li> <li>Sífilis (lúes venérea)</li> <li>Chancroide</li> <li>Granuloma inguinal</li> <li>Tricomoniasis</li> <li>Pediculosis pubis (ladillas)</li> </ul>
<b>Transmisión sexual o por otros mecanismos</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>Virus</b></li> <li>Citomegalovirus, virus de la hepatitis B, virus de Epstein-Barr, virus del molusco contagioso</li> <li>■ <b>Bacterias</b></li> <li>Estreptococos del grupo B; bacilos gramnegativos</li> <li>■ <b>Hongos</b></li> <li><i>Candida</i></li> <li>■ <b>Protozoos</b></li> <li><i>Entamoeba histolytica</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hepatitis, mononucleosis, verrugas</li> <li>Sepsis neonatal, cistitis</li> <li>Muguet, vaginitis</li> <li>Colitis, absceso hepático</li> </ul>

(que producen el exantema súbito, un exantema benigno en lactantes) y herpesvirus humano 7 (aún sin relacionar con una enfermedad específica), y los virus del grupo  $\gamma$ , VEB y herpesvirus humano 8, que es la aparente causa del sarcoma de Kaposi. Además, el herpesvirus de los simios es un virus de los monos del Viejo Mundo parecido al VHS-1 y que puede producir una enfermedad neurológica mortal en manipuladores de animales. Se comentarán en este capítulo las lesiones producidas por VHS-1 y VHS-2.

**Evolución natural de las infecciones por VHS-1 y VHS-2.** VHS-1 y VHS-2 son similares genéticamente y producen infecciones primarias y recurrentes parecidas<sup>81</sup>. Ambos virus se replican en la piel y en mucosas en el lugar de penetración del virus (orofaríngea o genitales), donde producen lesiones vesiculares en la epidermis e infectan las neuronas que inervan estas localizaciones. En el interior del núcleo de las células epiteliales del huésped, las proteínas codificadas por el VHS forman un compartimiento de replicación donde se fabrica DNA viral y se une a las proteínas de la cápside. La cubierta viral se une a la nucleocápside en el citoplasma. En personas inmunocompetentes, la primoinfección por VHS se resuelve en pocas semanas, aunque los herpesvirus permanecen latentes en las células nerviosas. La latencia se define como la incapacidad para recuperar partículas infecciosas a partir de las células que albergan al virus, aunque por métodos moleculares se puede identificar DNA viral y algunos mRNA virales<sup>82</sup>. Se producen repetidas reactivaciones de VHS-1 y VHS-2 acompañadas o no de síntomas o de extensión del virus de las neuronas a la piel o mucosas.

Además de causar lesiones cutáneas, VHS-1 es la principal causa infecciosa de ceguera por afectación de la córnea en Estados Unidos, secundaria a conjuntivitis del estroma; esta inflamación parece tener una base inmunitaria, ya que responde bien a los corticosteroides y en las lesiones se observan numerosas células mononucleares alrededor de los queratinocitos<sup>83</sup>. VHS-1 también es la principal causa de encefalitis esporádica mortal en Estados Unidos, cuando el virus se extiende al cerebro, especialmente a los lóbulos temporales. Además, los neonatos y pacientes con alteraciones de la inmunidad celular secundaria al SIDA o a quimioterapia para evitar el rechazo de trasplantes pueden padecer infecciones diseminadas por herpesvirus.

**MORFOLOGÍA.** Todas las lesiones por VHS se caracterizan por la formación de grandes inclusiones intranucleares de color rosa o púrpura (Cowdry tipo A), que contienen viriones intactos y rotos, y empujan hacia la periferia del núcleo la cromatina de las células del huésped que se tiñe intensamente (Fig. 9-28). Aunque el aumento de tamaño de la célula y su núcleo es pequeño, los herpesvirus producen sincitios multinucleados con inclusiones, que son diagnósticos en los frotis del líquido de las vesículas.

**VHS-1 y VHS-2** producen lesiones que van desde úlceras y gingivostomatitis autolimitadas hasta infecciones viscerales diseminadas muy graves y encefalitis. Las **ampollas por fiebre o herpes labial** («calenturas») se localizan preferentemente en la piel de la cara alrededor de los orificios (labios, nariz), con una distribución frecuentemente bilateral e

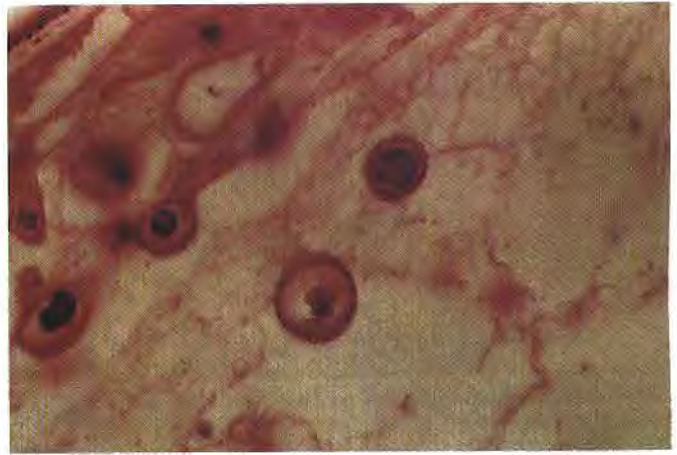


Figura 9-28

Imagen a gran aumento de las células de la ampolla cutánea que aparece en la Fig. 9-14, en las que se observan los cuerpos de inclusión intranucleares del virus herpes simple.

independiente de los dermatomas cutáneos. Las vesículas intraepiteliales, formadas por edema intracelular y degeneración balonzante de las células epidérmicas, se rompen y cubren de costras, aunque algunas pueden evolucionar a úlceras superficiales.

La **gingivostomatitis**, más frecuente en niños, está producida por VHS-1. Se trata de una erupción vesiculosa que se extiende desde la lengua a la retrofaringe y cursa con adenopatías cervicales.

El **herpes genital** se caracteriza por vesículas en las mucosas genitales, así como en genitales externos, que rápidamente evolucionan a úlceras superficiales rodeadas por un infiltrado inflamatorio. VHS-2 se transmite a los neonatos durante su paso por el canal del parto en madres infectadas. Aunque la enfermedad por VHS-2 en el recién nacido puede ser leve, lo más frecuente es que sea fulminante, con adenopatías generalizadas, esplenomegalia y focos necróticos en pulmones, hígado, glándulas suprarrenales y sistema nervioso central.

El VHS produce dos formas de **lesiones corneales**. La **queratitis epitelial herpética** muestra una típica citólisis viral del epitelio superficial y responde al tratamiento con antivirales. Por el contrario, la **queratitis estromal herpética** presenta infiltrados de células mononucleares alrededor de queratinocitos y células endoteliales, dando lugar a una neovascularización, cicatrización, opacificación corneal y ceguera. Se trata de una reacción inmunitaria frente a la infección por VHS y responde al tratamiento con corticosteroides.

La **encefalitis por herpes simple** se describe en el Capítulo 30.

En pacientes hospitalizados con alguna neoplasia subyacente o en tratamiento inmunosupresor, es frecuente observar infecciones herpéticas cutáneas y viscerales diseminadas. La **erupción variceliforme de Kaposi** es una afectación vesiculosa generalizada de la piel, mientras que el **eccema herpético** se caracteriza por ampollas hemorrágicas o pustulosas

confluentes, a menudo con sobreinfección bacteriana y diseminación viral visceral. La **esofagitis herpética** frecuentemente se complica con sobreinfección por bacterias u hongos. La **bronconeumonía herpética**, que puede introducirse a través de una vía respiratoria insertada a través de lesiones herpéticas bucales, suele ser necrotizante, y la **hepatitis herpética** puede producir insuficiencia hepática.

Como se describe en el Capítulo 8, el herpesvirus humano 8 está implicado en la patogenia del **sarcoma de Kaposi**<sup>64</sup>.

## Infecciones por clamidias

*Chlamydia trachomatis* es un patógeno intracelular obligado de las células epiteliales cilíndricas y produce uretritis venérea, linfogranuloma venéreo y tracoma (Tabla 9-10). Guarda estrecha relación con *C. pneumoniae* y *C. psittaci*, que producen neumonías leves y graves, respectivamente. *C. trachomatis* es responsable de más de medio millón de casos comunicados de uretritis no gonocócica en Estados Unidos cada año, y suele ser más sintomática en varones que en mujeres. En algunos varones, la infección por *C. trachomatis* causa el **síndrome de Reiter**, una tríada de conjuntivitis, poliartritis e infección genital. El **linfogranuloma venéreo** está producido por una cepa específica de *C. trachomatis*, y consiste en una inflamación granulomatosa de los ganglios linfáticos inguinales y rectales. Los niños nacidos de madres con cervicitis por *C. trachomatis* pueden desarrollar conjuntivitis de inclusión o neumonía neonatal. El tracoma o queratoconjuntivitis crónica es una enfermedad relacionada con la pobreza y el hacinamiento, transmitida de ojo a ojo por aerosoles o por contacto con las manos y que ocasiona una ceguera total<sup>65</sup>.

**Patogenia.** Las clamidias existen en dos formas: cuerpos elementales, que nunca se dividen pero son infecciosos, y cuerpos reticulares, que se multiplican en el interior de vacuolas de las células huésped, pero que no son infecciosos<sup>66</sup>. Los cuerpos elementales tienen una pared celular rígida por los puentes disulfuro más que por los peptidoglucanos entrecruzados de la mayoría de las bacterias, por lo que *las clamidias no son sensibles a la penicilina*. Los cuerpos elementales tienen adhesinas en su superficie, que se unen a las microvellosidades de las células epiteliales cilíndricas del huésped. Según

la especie de *Chlamydia* y el tipo de célula huésped, los microorganismos penetran a través de endosomas o fagosomas. En el interior de los cuerpos de inclusión unidos a endosomas que no se unen con lisosomas del huésped, los cuerpos elementales se transforman en cuerpos reticulados y se multiplican hasta cifras de 500 microorganismos por célula huésped. Debido a que las clamidias son incapaces de sintetizar ATP, los microorganismos dan lugar a la inducción de las mitocondrias de las células huésped (que elaboran ATP) acercando a ellas los cuerpos de inclusión. Entonces, los cuerpos reticulados se transforman nuevamente en cuerpos elementales, que causan lisis de las células huésped e infectan de esta manera a las células vecinas.

**MORFOLOGÍA.** Las inclusiones que las clamidias forman en las células epiteliales se observan mejor con anticuerpos anti-clamidia fluorescentes. La uretritis o cervicitis por clamidias también se puede diagnosticar mediante cultivo en células de McCoy y mediante métodos de biología molecular, que son los más sensibles<sup>67</sup>.

El **linfogranuloma venéreo** produce una pequeña vesícula epidérmica en el punto de la infección en los genitales. La vesícula se ulcera y elimina un exudado neutrófilo. En la base de esta úlcera aparece una zona de inflamación crónica, a menudo granulomatosa. Además, el linfogranuloma venéreo ocasiona una rápida tumefacción de los ganglios linfáticos inguinales, pelvianos y rectales, dando lugar a una mezcla de inflamación supurativa y granulomatosa. Se forman abscesos estrellados, irregulares, al unirse los granulomas con los centros supurativos. Estos abscesos están rodeados por una capa de macrófagos epitelioides y se parecen a las lesiones de la enfermedad por arañazo de gato. En las lesiones evolucionadas de linfogranuloma venéreo se pueden observar escasos granulomas, infiltrados de células plasmáticas y fibrosis.

La **conjuntivitis de inclusión** es una enfermedad autolimitada de lactantes nacidos de madres con infección cervical por *C. trachomatis*. Las conjuntivas están hiperémicas y edematosas, y muestran un infiltrado monocitario.

*C. psittaci* procede de pájaros infectados y es inhalada con partículas de polvo. Aunque la infección humana puede ser asintomática o leve, *C. psittaci*

**Tabla 9-10. ENFERMEDADES PRODUCIDAS POR CLAMIDIAS Y SUS ESPECIES EN LOS SERES HUMANOS**

Especie y serotipo	Enfermedades	Transmisión
<i>Chlamydia psittaci</i>	Ornitosis (psitacosis)	Aspiración de partículas contaminadas de pájaros
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Neumonía leve	Aerosoles (persona-persona)
<i>Chlamydia trachomatis</i>		
A, B, Ba, C	Tracoma	Contactos repetidos, fómites, insectos
D, E, F, G, H, I, J, K	Conjuntivitis de inclusión	Infección en el canal del parto (lactante)
	Uretritis no gonocócica	Contacto sexual, nadadores (adultos)
	Uretritis posgonocócica	Contacto sexual
	Proctitis, faringitis, cervicitis, antritis	Contacto sexual
L1, L2, L3	Linfogranuloma venéreo	Contacto sexual



también puede ocasionar una neumonía grave conocida como ornitosis. La enfermedad generalizada, de carácter mortal, más frecuente durante las epidemias, se caracteriza por zonas de necrosis focal en hígado y bazo e infiltrados mononucleares difusos en riñones, corazón y (en ocasiones) cerebro.

## Gonorrea

La gonorrea está causada por *Neisseria gonorrhoeae*, un diplococo gramnegativo, encapsulado y piógeno. Cada año se declaran en Estados Unidos casi 700 000 casos de uretritis gonocócica, aunque *N. gonorrhoeae* también puede producir faringitis o proctitis, dependiendo de las prácticas sexuales. En el varón, los gonococos pueden producir estenosis uretrales e infecciones crónicas del epidídimo, próstata y vesículas seminales. La infección de las trompas de Falopio en mujeres (salpingitis) puede ocasionar cicatrices, con tasas elevadas de esterilidad y embarazo ectópico, o dar lugar a infecciones crónicas por bacterias anaerobias (véase también el Capítulo 24). La bacteriemia gonocócica da lugar al síndrome artritis-dermatitis, mientras que la conjuntivitis aparece en adultos por autoinoculación. *N. gonorrhoeae* es genéticamente muy parecida a *N. meningitidis*, que causa meningitis (Capítulo 30), bacteriemia y, en casos mortales, coagulación intravascular diseminada (CID) con síndrome de Waterhouse-Friderichsen (Capítulo 26).

**Patogenia.** *N. gonorrhoeae* es un patógeno intracelular facultativo que se une a las células epiteliales del huésped y las invade. Los puntos más importantes de unión son vitronectina y syndecan (un receptor de proteoglicanos), mientras que la internalización o invasión depende de los reagrupamientos de los filamentos de actina en la célula del huésped<sup>89</sup>. La unión está mediada por adhesinas o pili, que pueden mostrar variaciones antigénicas por recombinación intragenómica o recombinación por incorporación del DNA exógeno procedente de la lisis de gonococos. La invasión se realiza gracias a un segundo grupo de adhesinas, que muestran variaciones antigénicas por mecanismos genéticos diferentes de los de los pili<sup>90</sup>. Los polisacáridos capsulares contribuyen a la virulencia inhibiendo la fagocitosis en ausencia de anticuerpos anti-gonocócicos. La *Neisseria* patógena secreta una proteasa que rompe la IgA. Además, libera peptidoglucanos y endotoxinas, que inducen la secreción de TNF- $\alpha$  por las células del huésped que puede producir shock y fracaso multisistémico. La lesión de las células epiteliales de las trompas de Falopio por *N. gonorrhoeae* también puede estar mediada por TNF- $\alpha$ <sup>91</sup>.

**MORFOLOGÍA.** Todas las lesiones gonocócicas muestran reacciones exudativas y purulentas, seguidas por formación de tejido de granulación, infiltración por células plasmáticas y fibrosis. En el varón, los gonococos ocasionan una secreción mucopurulenta con edema e inflamación del meato uretral 2 a 7 días después de la exposición. Sin tratamiento, la inflamación supurativa con abscesos focales se extiende a la uretra posterior, epidídimo, próstata y vesículas seminales. La inflamación crónica puede producir estenosis uretrales y esterilidad.

En las mujeres, la inflamación uretral es menos llamativa, aunque los abscesos con frecuencia ocluyen las glándulas de Bartholin y Skene. La cervicitis gonocócica tiene pocas secuelas, pero la salpingitis puede ocluir las trompas de Falopio, que aparecen distendidas por el pus, y pueden sufrir una importante cicatrización. Los abscesos tuboováricos y la peritonitis pélvica (enfermedad inflamatoria pélvica) se producen como resultado de la extensión del proceso y pueden dar lugar a múltiples adherencias y zonas de bloqueo de las trompas (véase también el Capítulo 24).

## Sífilis

*Treponema pallidum* es la espiroqueta microaerófila que produce la sífilis, una enfermedad venérea sistémica con múltiples presentaciones clínicas y que se ha denominado *el gran simulador*. Otros treponemas estrechamente relacionados causan la frambesía (*Treponema pertenue*), la pinta (*Treponema carateum*) y la enfermedad periodontal (*Treponema denticola*). Igual que las espiroquetas *Borrelia* de la enfermedad de Lyme y de la fiebre recurrente, que se describen más adelante, *T. pallidum* tiene un flagelo periplásmico axial enrollado sobre un fino protoplasma helicoidal, todo ello recubierto por una membrana unitaria denominada vaina externa. *T. pallidum* no ha podido ser cultivado, pero sí es detectable en tinciones con plata, examen en campo oscuro y técnicas de inmunofluorescencia. El modo de transmisión habitual es el coito. La transmisión transplacentaria de *T. pallidum* es frecuente y la infección activa durante el embarazo causa una sífilis congénita.

**Manifestaciones clínicas de la sífilis** (Fig. 9-29). La *fase primaria* de la sífilis se produce aproximadamente tres semanas después del contacto con un individuo infectado y se caracteriza por una lesión eritematosa, sobreelevada, no dolorosa, de consistencia firme (*chancro*), localizada en el punto de invasión treponémica en el pene, cérvix, pared de la vagina o ano. Aunque las espiroquetas se distribuyen por todo el organismo por vía hematológica, el chancro cura en pocas semanas con o sin tratamiento. La *fase secundaria* de la sífilis se produce entre 2 y 10 semanas después del chancro primario, y se caracteriza por un exantema difuso, especialmente en palmas y plantas, que se puede acompañar de lesiones bucales blanquecinas, fiebre, adenopatías, cefalea y artritis. Estas lesiones también desaparecen espontáneamente. La *fase terciaria* tiene lugar años después de la lesión primaria, y se caracteriza por lesiones inflamatorias activas en aorta, corazón (Capítulo 13) y sistema nervioso central (Capítulo 30), o bien por lesiones indolentes (*gomos*) que afectan a hígado, huesos y piel. Más adelante describiremos la sífilis congénita.

**Patogenia.** Independientemente de la fase de la enfermedad y de la localización de las lesiones, los signos histológicos patognomónicos de la sífilis son la endarteritis obliterante y los infiltrados mononucleares con abundantes células plasmáticas. La endarteritis es secundaria a la unión de las espiroquetas a las células endoteliales, mediada por moléculas de fibronectina del huésped, que se unen a la superficie de las espiroquetas<sup>92</sup>. El infiltrado mononuclear es reflejo de una res-

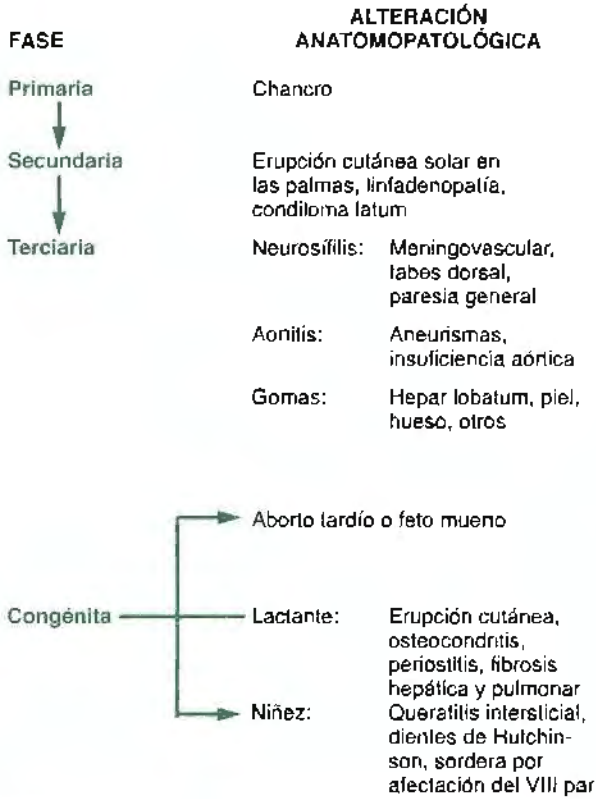


Figura 9-29

Manifestaciones de la sífilis.

puesta inmunitaria. En modelos animales, es más importante la respuesta de hipersensibilidad retardada que la respuesta de anticuerpos, para limitar la infección localizada inicial. Los anticuerpos pueden ir dirigidos contra antígenos específicos de las espiroquetas (la base de las pruebas serológicas treponémicas) o contra antígenos con reacción cruzada con las moléculas del huésped (la base de las pruebas no treponémicas, como el test de Wasserman y la prueba Venereal Disease Research Laboratory). Las respuestas inmunitarias humoral y celular pueden impedir la aparición de un chancro en posteriores infecciones por *T. pallidum*, pero son insuficientes para eliminar las espiroquetas. Esto puede ser debido a que la vaina externa de las espiroquetas sífilíticas contiene una cantidad 100 veces menor de proteínas que las bacterias gramnegativas habituales y, por tanto, carece de antígenos<sup>93</sup>. Una explicación alternativa es que el treponema podría escapar a las respuestas inmunitarias del huésped mediante una regulación negativa de las células T colaboradoras de clase T<sub>H</sub>1.

jo de la erosión, lo que explica la denominación de chancro duro (Fig. 9-30). Histológicamente, el chancro contiene un intenso infiltrado de células plasmáticas, con linfocitos y macrófagos aislados y una endarteritis obliterante (véase Fig. 9-13). Con tinciones de plata o técnicas de inmunofluorescencia, es posible visualizar los treponemas en la superficie de la úlcera. Los ganglios linfáticos regionales suelen estar aumentados de tamaño y pueden mostrar una linfadenitis aguda o crónica inespecífica, infiltrados ricos en células plasmáticas o granulomas epitelioides focales.

En la **sífilis secundaria**, las lesiones mucocutáneas extensas afectan a cavidad bucal, palmas de manos y plantas de pies. El exantema suele ser maculoso, con lesiones bien delimitadas de color marrón rojizo, de menos de 5 mm de diámetro, aunque también puede ser folicular, pustuloso, anular o descarnativo. El mayor número de microorganismos se encuentra en las placas eritematosas de las mucosas bucal o vaginal, que son las lesiones más contagiosas. Las lesiones papulosas de pene o vulva forman placas sobreelevadas entre 2 y 3 cm, de color marrón rojizo, y se denominan **condilomas planos** (no se deben confundir con las verrugas venéreas, también llamadas condilomas acuminados [Capítulo 23]). Histológicamente, las lesiones de sífilis secundaria muestran el mismo infiltrado de células plasmáticas y la endarteritis obliterante del chancro



Figura 9-30

Chancro sífilítico en el escroto (véase la Fig. 9-13 acerca de las características anatomopatológicas de la sífilis. (Cortesía del Dr. Richard Johnson, Beth Israel Deaconess Hospital.)

**MORFOLOGÍA.** En la **sífilis primaria**, en el 70 % de los varones se observa un chancro en pene o escroto, y en el 50 % de las mujeres en vulva o cérvix. El chancro es una pápula eritematosa, dura, ligeramente sobreelevada, de varios centímetros de diámetro, que se erosiona y da lugar a una úlcera superficial de fondo limpio. La induración contigua da lugar a una masa sobreelevada inmediatamente por deba-

primario, aunque la inflamación suele ser menos intensa.

La **sífilis terciaria** se produce años después de la infección inicial y con mayor frecuencia afecta a la aorta (80 a 85 %); sistema nervioso central (5 a 10 %) e hígado, huesos y testículos (gomas). La **aortitis** se manifiesta por aneurismas aórticos, en los que hay una cicatrización inflamatoria de la media, ensanchamiento e incompetencia del anillo valvular aórtico, y estrechamiento de los orificios coronarios (Capítulo 13). La **neurosífilis** se puede manifestar en forma de una sífilis meningovascular, tabes dorsal y paresia general (Capítulo 30). Los **gomas sífilíticas** son de color blanco grisáceo y consistencia firme, únicos o múltiples, y su tamaño varía desde pequeñas lesiones microscópicas, similares a granulomas, hasta grandes masas tumorales. Se localizan en la mayor parte de los órganos, especialmente en piel, tejido subcutáneo, huesos y articulaciones. En el hígado, la cicatrización que tiene lugar como consecuencia de los gomas produce una característica lesión hepática denominada *hepar lobatum* (Fig. 9-31). Histológicamente, los gomas sífilíticas contienen un centro de material necrótico coagulado y en los bordes macrófagos en cúmulos o en empalizada y fibroblastos rodeados de gran número de leucocitos mononucleares, fundamentalmente células plasmáticas. En estas lesiones, los treponemas son escasos y difíciles de demostrar.

La **sífilis congénita** es más grave cuanto más reciente sea la infección materna. Como los treponemas no invaden el tejido placentario ni el feto hasta el quinto mes de gestación, la sífilis produce abortos tardíos, muerte fetal o fallecimiento después del parto, o puede persistir en forma latente y hacerse aparente durante la infancia o vida adulta. En la **sífilis perinatal e infantil** aparece un exantema difuso, que se diferencia del estado secundario de la sífilis adquirida por la extensa descamación epitelial, especialmente en palmas, plantas y regiones perioral y pe-

riana. Estas lesiones contienen espiroquetas. La **ostecondritis y periostitis sífilíticas** afectan a todos los huesos, aunque las lesiones más características son las de la nariz y extremidades inferiores. La destrucción del vómer produce un colapso del puente de la nariz y, posteriormente, la característica deformidad en silla de montar. La periostitis de la tibia da lugar a una neoformación ósea excesiva de la superficie anterior con abombamiento, o tibia en sable. También existen importantes alteraciones de la osificación endocondral. Las epífisis se ensanchan por el excesivo crecimiento del cartilago y se encuentran islotes del mismo en el interior de las metafisis.

El **hígado** suele estar intensamente afectado en la sífilis congénita. Una fibrosis difusa infiltra los lobulillos y aísla las células hepáticas en pequeños nidos, todo ello acompañado del característico infiltrado leucocitario y de las alteraciones vasculares. En ocasiones, en el hígado pueden encontrarse gomas, incluso en casos incipientes. Los **pulmones** pueden estar afectados por una fibrosis intersticial difusa. En el mortinato sífilítico, los pulmones tienen un aspecto pálido, sin aire (neumonía alba). La espiroquetemia generalizada puede dar lugar a reacciones inflamatorias intersticiales difusas en prácticamente todos los órganos (p. ej., páncreas, riñones, corazón, bazo, timo, glándulas endocrinas y sistema nervioso central).

La variedad más tardía de sífilis congénita se caracteriza por la **triada de queratitis intersticial, dientes de Hutchinson y sordera por afectación del octavo par craneal**. Las alteraciones oculares consisten en una queratitis intersticial y coroiditis con producción anómala de pigmento, que da lugar a una retina moteada. Las malformaciones dentales afectan a los incisivos, que son pequeños y tienen forma de sierra o gancho, a veces con manchas en el esmalte (dientes de Hutchinson). La sordera del octavo par y la atrofia del nervio óptico son secundarias a la sífilis meningovascular.

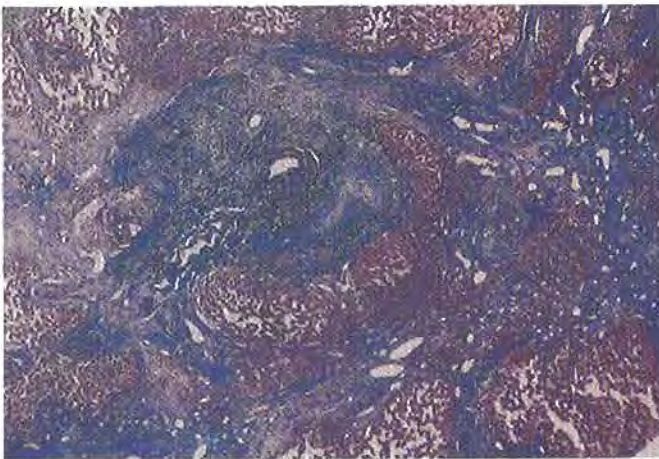


Figura 9-31

Tinción con tricrómico del hígado en la que se observa un goma (cicatriz) que se tiñe de azul y que se debe a sífilis terciaria (también conocido como *hepar lobatum*). Se puede comparar con los nódulos que aparecen en la cirrosis alcohólica (Capítulo 19).

## Tricomoniasis

*Trichomonas vaginalis*, un protozoo flagelado, anaerobio, de transmisión sexual, infecta a unos 3 millones de personas cada año. *T. vaginalis* es el más sencillo de todos los parásitos protozoos: sólo existe en forma de trofozoito, que se adhiere a las superficies mucosas del aparato genital masculino y femenino produciendo lesiones superficiales, ya que es incapaz de invadir los tejidos del huésped. La infección por *T. vaginalis* en las mujeres suele asociarse con pérdida de bacilos de Döderlein productores de ácido, puede ser asintomática, pero con frecuencia produce prurito y abundante flujo vaginal acuoso. Suele empeorar con la menstruación y el embarazo. La colonización uretral por *T. vaginalis* produce polaquiuria y disuria. La infección por *T. vaginalis* en el varón suele ser asintomática, pero también puede dar lugar a una uretritis no gonocócica y, en raras ocasiones, prostatitis. Los lactantes infectados por *T. vaginalis* durante el parto son capaces de eliminar espontáneamente los parásitos en pocas semanas.

De la misma forma que *Giardia* y *Entamoeba*, las tricomonas viven en un medio anaerobio y están obligadas a realizar

fermentación. Las tricomonas presentan una mitocondria modificada, denominada hidrogenosoma, en la que las enzimas mitocondriales de la fosforilación oxidativa son sustituidas por enzimas de fermentación anaerobia<sup>95</sup>.

**MORFOLOGÍA.** Las tricomonas producen un eritema moteado y edema de la mucosa afectada, en ocasiones con pequeñas vesículas o pápulas, que le dan un aspecto de mucosa en fresa. Histológicamente, la mucosa y submucosa superficial están infiltradas por linfocitos, células plasmáticas y leucocitos polimorfonucleares. La secreción rara vez es purulenta, como sucede en la gonococia o infección por clamidias. El parásito, con forma de zanahoria, se observa mejor en preparaciones en fresco diluidas con suero salino, donde se mueven rápidamente, o en frotis citológicos teñidos con Giemsa (Fig. 9-32).

## INFECCIONES BACTERIANAS POR GRAMPOSITIVOS PIÓGENOS

### Infecciones estafilocócicas

*Staphylococcus aureus* son cocos grampositivos, inmóviles, piógenos, que tienden a formar cúmulos en forma de racimo. Los estafilococos ocasionan muy diversas lesiones cutáneas (forúnculos, ántrax, impétigo y piel escaldada) y también producen faringitis, neumonía, endocarditis, intoxicación alimentaria y síndrome del shock tóxico (Fig. 9-33). En este capítulo se revisarán las características generales de la infección por *S. aureus*. Las infecciones de los distintos órganos se describen en otros capítulos. *S. aureus* es la principal causa de infección en pacientes con quemaduras extensas y heridas quirúrgicas, y sólo es superado por *E. coli* como causa de infecciones hospitalarias. *Staphylococcus epidermidis*, una especie relacionada con *S. aureus*, produce infecciones oportunistas en pacientes cateterizados, portadores de prótesis valvulares

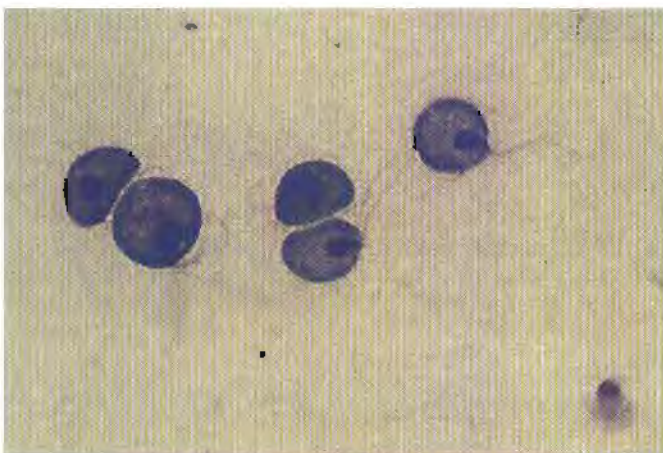


Figura 9-32

Trofozoítos flagelados de *Trichomonas vaginalis*.

cardíacas y drogadictos. La mayor parte de los estafilococos carecen de cápsula, y se tipifican por su capacidad para ser infectados por bacteriófagos. Además, los estafilococos se diferencian por su gran número de plásmidos, en los que están codificadas enzimas responsables de la resistencia a antibióticos y otros factores de virulencia.

**Patogenia.** *S. aureus* y otros estafilococos virulentos poseen multitud de factores de virulencia, entre los que se encuentran las proteínas de superficie que participan en la adherencia a las células del huésped, las enzimas secretadas que degradan las proteínas del huésped y las toxinas que lesionan las células del huésped. La expresión de muchos de estos factores de virulencia (islotos de patogenidad) está controlada por un péptido autoinducido que es secretado por las bacterias<sup>96</sup>. Este mecanismo de retroalimentación positiva puede acelerar la liberación de toxinas por parte de la misma cepa de estafilococos, pero también puede inhibir a otras cepas de estafilococos que presenten receptores ligeramente diferentes del péptido autoinducido.

*S. aureus* tiene en su superficie receptores de fibrinógeno (denominados factor de agrupamiento), fibronectina y vitronectina, y utiliza estas moléculas como puentes para unirse a las células endoteliales del huésped<sup>97</sup>. *S. aureus* posee un receptor de laminina similar al de las células tumorales metastásicas y permite que las bacterias se unan a las proteínas de la matriz extracelular del huésped e invadan los tejidos. Los estafilococos que infectan las válvulas protésicas y los catéteres tienen una cápsula de exopolisacárido, que permite su unión con los materiales artificiales y su resistencia a la fagocitosis por las células del huésped. La lipasa de *S. aureus* degrada los lípidos de la superficie cutánea y su expresión está en relación con la capacidad de las bacterias para producir abscesos cutáneos. Los estafilococos también poseen proteína A en su superficie, que se une a la porción Fc de las inmunoglobulinas.

*S. aureus* produce múltiples toxinas hemolíticas, como la toxina  $\alpha$ , que es una proteína formadora de poros que se intercala en la membrana plasmática de las células del huésped y la despolariza<sup>98</sup>; la toxina  $\beta$ , una esfingomielinasa, y la toxina  $\delta$ , que es un péptido anfipático (similar a detergentes). La hemolisina y estafilocócica y la leucocidina lesionan los eritrocitos y leucocitos, respectivamente.

Las enterotoxinas de *S. aureus* están en relación con la intoxicación alimentaria y parecen actuar estimulando receptores eméticos en las vísceras abdominales, con lo que producen vómitos y diarrea. Además, las enterotoxinas de *S. aureus* son superantígenos<sup>99</sup>. Se unen a las moléculas de clase II del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de los macrófagos en una región conservada alejada del surco hipervariable y, posteriormente, a la zona de la cadena  $\beta$  del receptor de células T, más que a su región variable que reconoce antígenos procesados convencionalmente unidos al MHC. Esto da lugar a una estimulación masiva de las células T del huésped con liberación de citocinas, mediadores de los efectos sistémicos de la enterotoxina de *S. aureus*.

Las toxinas exfoliativas de *S. aureus* están en relación con el síndrome de la piel escaldada estafilocócico, en el que las células de la capa granulosa de la epidermis se separan unas de otras con aparición de ampollas cutáneas. La toxina del síndrome del shock tóxico (TSST-1) es secretada por *S. aureus*, que coloniza la vagina de mujeres que utilizan tampones y causa un shock por mecanismos similares a los de las enterotoxinas de *S. aureus*, a las que se parece en su estructura<sup>100</sup>.

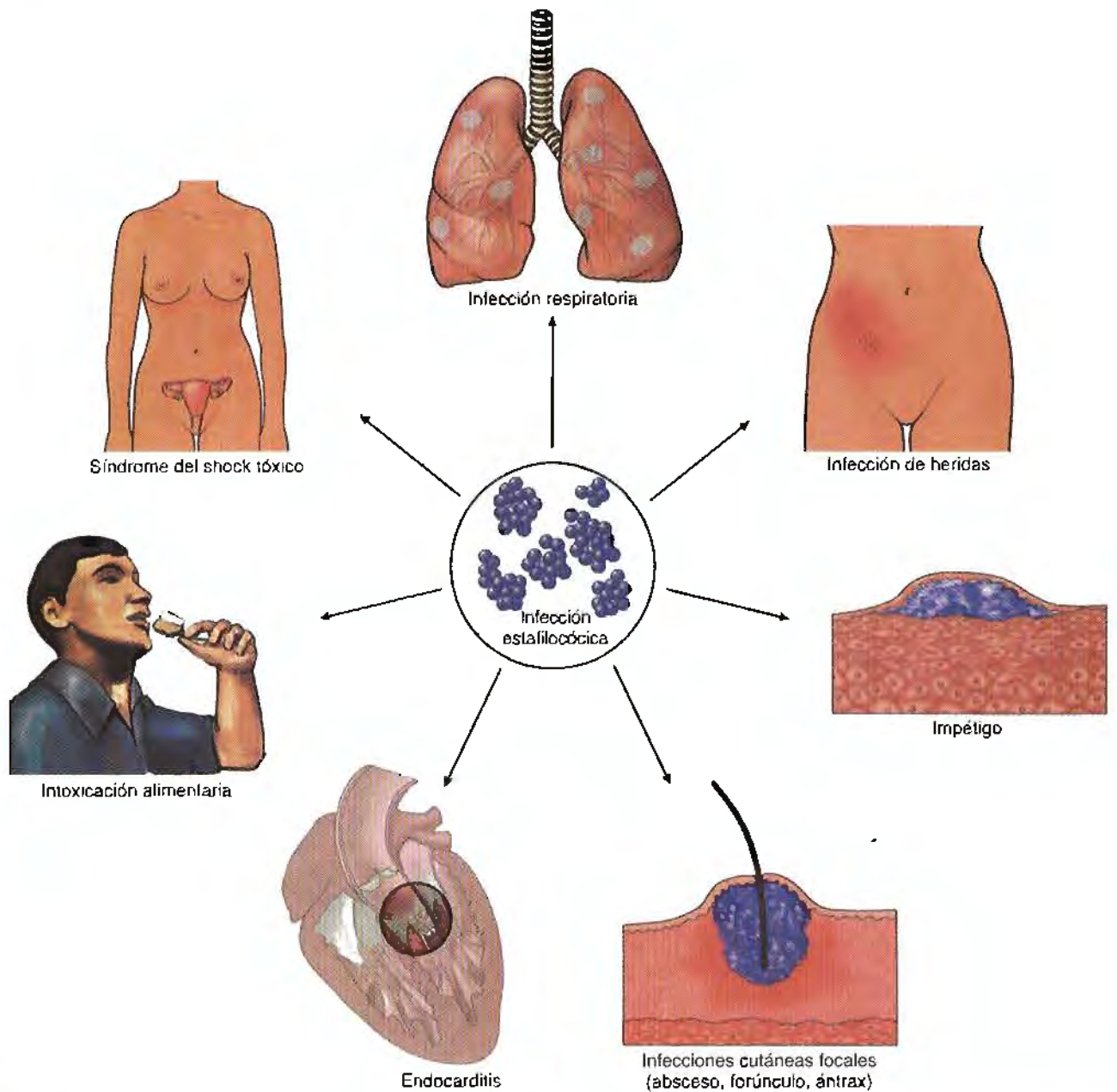


Figura 9-33

Las abundantes consecuencias de la infección estafilocócica.

**MORFOLOGÍA.** Independientemente de la localización de la lesión en piel, pulmones, huesos o válvulas cardíacas, *S. aureus* produce una inflamación piógena característica por su destrucción local. Excluyendo el impétigo, que es una infección por estafilococos o estreptococos limitada a la epidermis superficial, las infecciones cutáneas estafilocócicas se centran alrededor de los folículos pilosos.

Un **forúnculo** es una inflamación supurativa focal de la piel y del tejido subcutáneo, única o múltiple, o recurrente en brotes sucesivos. Los forúnculos son más frecuentes en zonas vellosas y húmedas, como

cara, axilas, ingles, piernas y pliegues submamaros. El forúnculo se inicia en un folículo piloso y evoluciona a un absceso cada vez mayor y más profundo, del que finalmente «emerge una cabeza» por adelgazamiento y rotura de la piel suprayacente. El **ántrax** se asocia a una supuración más profunda que se extiende lateralmente, junto a la fascia subcutánea profunda, y posteriormente asciende hacia la superficie para erupcionar en forma de múltiples trayectos fistulosos vecinos. El ántrax es típico en la piel de la parte superior de la espalda y parte posterior del cuello, donde los planos de las fascias favorecen

su extensión. La formación persistente de abscesos en las regiones de glándulas apocrinas, especialmente en axilas, se conoce como **hidradenitis supurativa**. Los del lecho ungueal (**paroniquia**) o de la región palmar de las puntas de los dedos (**panadizos**) son extremadamente dolorosos. Pueden ser consecuencia de un traumatismo o pinchazo con una astilla y, si es lo suficientemente profundo, puede destruir el hueso de la falange terminal o separar la lámina ungueal.

Las infecciones pulmonares estafilocócicas (Fig. 9-34), que con frecuencia tienen un carácter oportunista, presentan un infiltrado por polimorfonucleares similar al que da lugar el neumococo (véase la Fig. 9-12), pero produce una destrucción mucho mayor de los tejidos pulmonares.

El **síndrome de la piel escaldada estafilocócica**, también llamado **enfermedad de Ritter**, es una dermatitis exfoliativa mediada por toxinas que aparece con mayor frecuencia en niños con infecciones estafilocócicas en nasofaringe o piel. En el síndrome de la piel escaldada estafilocócica se observa un exantema parecido a la quemadura solar sobre toda la superficie corporal, sobre el que se forman frágiles ampollas que ocasionan una pérdida parcial o total de piel. El plano de separación intraepitelial en el síndrome de la piel escaldada estafilocócica está en la capa granulosa, lo que le diferencia de la necrólisis epidérmica tóxica (NET), o enfermedad de Lyell, secundaria a una hipersensibilidad medicamentosa y que produce un despegamiento en la unión dermoepidérmica (Capítulo 27).

## Infecciones estreptocócicas

Los estreptococos son cocos grampositivos, anaerobios facultativos, que crecen en parejas o cadenas y que dan lugar a numerosas infecciones supuradas de la piel, orofaringe, pulmones y válvulas cardíacas, aunque también puede producir sín-



Figura 9-34

Absceso estafilocócico pulmonar con intensa infiltración por neutrófilos y destrucción de los alvéolos (contrastar con la Fig. 9-12).

dromes postestreptocócicos, como fiebre reumática (Capítulo 13), glomerulonefritis por inmunocomplejos (Capítulo 21) y eritema nudoso (Capítulo 27). La mayor parte de los estreptococos son  $\beta$ -hemolíticos y se tipifican según sus antígenos de superficie (Lancefield). Entre ellos se incluyen: *Streptococcus pyogenes* (grupo A), que causa faringitis, escarlatina, erisipela, impétigo, fiebre reumática y glomerulonefritis; *Streptococcus agalactiae* (grupo B), que produce sepsis neonatal e infecciones de vías urinarias, y *Enterococcus faecalis* (grupo D), que origina endocarditis e infecciones urinarias. *Streptococcus viridans* es  $\alpha$ -hemolítico, por lo que presenta un color verde en las placas de agar sangre, y comprende un grupo de variedades no tipificables que pueden producir endocarditis (Capítulo 13). *Streptococcus pneumoniae* (neumococo) se tipifica por sus antígenos capsulares y es la causa principal de neumonía adquirida en la comunidad en Estados Unidos y una causa muy importante de meningitis bacteriana en los adultos. Por último, *Streptococcus mutans* es la principal causa de caries dentales.

**Patogenia.** Como sucede con muchos otros patógenos microbianos, los múltiples genes relacionados con la virulencia de los estreptococos están regulados en respuesta a estímulos ambientales. Entre ellos están la proteína M, una proteína de superficie que impide la fagocitosis de la bacteria, y una peptidasa del complemento C5a, que degrada este péptido quimiotáctico<sup>26</sup>. Los estreptococos también tienen moléculas de superficie, como ácido lipoteicoico, que se une a la lamina o proteína de la matriz extracelular del huésped, y los neumococos tienen un polisacárido capsular que impide la fagocitosis<sup>101</sup>. La neumolisina, que también se encuentra en *Listeria monocytogenes*, es una proteína bacteriana citosólica que se libera al destruirse los estreptococos<sup>102</sup>. La neumolisina se inserta en las membranas de las células diana y causa su lisis (de la misma forma que el amebaporo). La neumolisina también activa la vía clásica del complemento, disminuyendo el complemento disponible para la opsonización de las bacterias. Los estreptococos secretan una exotoxina pirógena codificada por fagos, que produce fiebre y exantema en la escarlatina. *S. mutans* produce caries al metabolizar la sacarosa a ácido láctico (que produce una desmineralización del esmalte dental) y a través de la secreción de glucanos de elevado peso molecular, que favorecen la agregación de bacterias y la formación de placas<sup>103</sup>. Las enfermedades autoinmunitarias postestreptocócicas del corazón (fiebre reumática) se pueden producir como resultado de anticuerpos anti proteína-M estreptocócica, que tienen una reacción cruzada con la miosina cardíaca<sup>104</sup>. Finalmente, los estreptococos han sido denominados «bacterias comedoras de carne» debido a un proceso cutáneo exfoliativo, que representa una complicación infrecuente de la infección por estreptococos del grupo A<sup>105</sup>.

**MORFOLOGÍA.** Las infecciones estreptocócicas se caracterizan por infiltrados neutrófilos intersticiales difusos con destrucción mínima de los tejidos del huésped. Las lesiones cutáneas producidas por estreptococos (forúnculos, ántrax e impétigo) se parecen a las estafilocócicas, aunque es menor la tendencia a formar abscesos.

La **erisipela** es más frecuente en personas de mediana edad en climas templados, y está producida

por exotoxinas liberadas principalmente por estreptococos del grupo A y ocasionalmente del grupo C. Se caracteriza por una tumefacción cutánea eritematosa de rápida evolución, que puede comenzar en la cara o, con menor frecuencia, en el cuerpo o en una extremidad. El exantema tiene un borde serpiginoso, bien delimitado, y puede adoptar una distribución en «mariposa» en la cara (Fig. 9-35). Histológicamente se observa una reacción intersticial neutrófila edematosa aguda en la dermis y epidermis extendiéndose hacia los tejidos subcutáneos. La infiltración leucocitaria es más intensa alrededor de los vasos y de los anejos cutáneos. Se pueden formar microabscesos, pero la necrosis tisular suele ser escasa.

La **faringitis estreptocócica**, el principal antecedente de la glomerulonefritis postestreptocócica (Capítulo 21), se caracteriza por edema, tumefacción de la epiglotis y abscesos punteados en las criptas amigdalinas, en ocasiones acompañado de adenopatías cervicales. Si la infección faríngea se extiende, puede haber afectación de las vías respiratorias, especialmente si se forman abscesos periamigdalinos o retrofaríngeos. Microscópicamente, las lesiones muestran vasodilatación, edema y un exudado neutrófilo difuso intenso con una mezcla de fagocitos mononucleares.

Los neumococos son una causa importante de neumonía lobar (descrita en el Capítulo 16 y representada en la Fig. 9-12).

La **escarlatina**, relacionada con faringitis y amigdalitis por estreptococos del grupo A, es más frecuente entre los 3 y 15 años. Se manifiesta por un exantema eritematoso punteado, más abundante en tronco y superficies internas de brazos y piernas. También está afectada la cara, pero habitualmente suele quedar indemne una pequeña zona alrededor de la boca, dando lugar a una palidez perioral. Microscópicamente, se observa una característica

reacción inflamatoria neutrófila edematosa aguda en los tejidos afectados (es decir, orofaringe, piel y ganglios linfáticos). La afectación inflamatoria de la epidermis suele evolucionar a una hiperqueratosis de la piel, responsable de la descamación durante el período de recuperación.

## Infecciones por clostridios

Las especies de *Clostridium* son bacilos grampositivos que crecen en condiciones anaerobias y producen esporas presentes frecuentemente en el suelo. Existen cuatro tipos de *Clostridium* que producen enfermedad en el ser humano:

1. *C. perfringens* (*welchii*), *C. septicum* y otras especies invaden heridas traumáticas y quirúrgicas, y producen una celulitis o mionecrosis anaerobia (*gangrena gaseosa*), contaminan abortos clandestinos y producen mionecrosis uterina, ocasionan intoxicaciones alimentarias leves que pueden infectar el intestino delgado de pacientes neutropénicos o isquémicos y, finalmente, dan lugar a sepsis grave.
2. *C. tetani* prolifera en heridas punzantes y en la cicatriz umbilical de los recién nacidos en países en vías de desarrollo, y libera una potente neurotoxina, denominada tetanospasmina, que produce convulsiones en los músculos esqueléticos.
3. *C. botulinum* crece en alimentos enlatados mal esterilizados, y libera una potente neurotoxina que bloquea la liberación sináptica de acetilcolina y produce una parálisis grave de los músculos respiratorios y esqueléticos (bowlismo).
4. *C. difficile* prolifera en la flora intestinal de pacientes tratados con antibióticos, libera múltiples toxinas y produce una colitis pseudomembranosa (Capítulo 18).

La elevada frecuencia de gangrena gaseosa durante las guerras se debe a los grandes traumatismos, la importante contaminación y el retraso en el desbridamiento quirúrgico. En tiempos de paz, el 50 % de las infecciones por *C. perfringens* graves son secundarias a accidentes, mientras que el 50 % restante complican la cirugía intestinal y de vías biliares. El toxoide tetánico (neurotoxina fijada en formol) forma parte de la vacuna DPT (difteria, tos ferina y tétanos) administrada a los niños, lo que ha reducido espectacularmente la incidencia de tétanos en Estados Unidos y en los países en vías de desarrollo.

**Patogenia.** Los clostridios liberan colagenasa e hialuronidasa, que degradan las proteínas de la matriz extracelular y contribuyen a la invasión bacteriana, pero sus factores de virulencia más poderosos son la gran variedad de toxinas que producen. *C. perfringens* secreta 12 toxinas, la más importante de las cuales es la toxina  $\alpha^{106}$ . La toxina  $\alpha$  es una fosfolipasa C que degrada la lecitina, un componente principal de las membranas celulares, destruyendo de esta manera hematíes, plaquetas y células musculares, ocasionando mionecrosis. La toxina  $\alpha$  también presenta actividad de esfingomielinasa, que contribuye a la lesión de la vaina nerviosa. La toxina  $\theta$  se une al colesterol y forma poros que desestabilizan la membrana y ocasionan lisis de los leucocitos, lo que explicaría la escasez de leucocitos polimorfonucleares en las lesiones de gangrena gaseosa. La toxina  $\beta$  es una causa importante de enteritis en ovejas, terneros y cerdos, y produce intoxicación alimentaria en personas desnutridas que comen carne de animales infecta-



Figura 9-35

Erisipela estreptocócica.

dos. La *enterotoxina* forma poros en las membranas de las células epiteliales y las lisa, siendo la causa principal de intoxicación alimentaria por *C. perfringens*.

La neurotoxina de *C. tetani*, igual que la de *C. botulinum*, está formada por una cadena ligera, que es catalítica, y por una cadena pesada, que es necesaria para la especificidad de la toxina y la lesión celular<sup>107</sup>. La toxina tetánica es fijada por los gangliósidos de los nervios periféricos, transportada hasta el núcleo a través del axón, liberada y captada por neuronas inhibitorias. Finalmente, la toxina tetánica, que es una proteasa, fragmenta la sinaptobrevina, que es la principal proteína transmembrana de las vesículas sinápticas de las neuronas inhibitorias. Queda así bloqueada la secreción de neurotransmisores inhibitorios, que controlan normalmente los espasmos musculares, produciéndose las contracciones tetánicas.

*C. botulinum* elabora numerosas neurotoxinas extremadamente potentes, que son liberadas cuando estos microorganismos mueren y sufren autólisis. Las toxinas botulínicas actúan sobre las terminaciones nerviosas periféricas, en las que se fijan y fragmentan la sinaptobrevina (de la misma forma que ocurre con la toxina tetánica) o las proteínas de sinapsis denominadas SNAP-25 y sintaxina. Las neuronas afectadas por la toxina son incapaces de liberar acetilcolina en la unión neuromuscular y en los ganglios simpáticos y placas motoras parasimpáticas del sistema nervioso autónomo, lo que da lugar a una parálisis descendente, desde los pares craneales hasta las extremidades.

*C. difficile* produce la *toxina A*, que es una enterotoxina y un potente factor quimiotáctico de granulocitos, y la *toxina B*, una citotoxina que produce efectos citopáticos característicos en cultivos celulares y que se utiliza para el diagnóstico de infecciones por *C. difficile*<sup>108</sup>. Ambas toxinas forman parte de un islote de patogenidad, ausente de los cromosomas de cepas no patógenas de *C. difficile*<sup>108</sup>.

**MORFOLOGÍA.** La **celulitis por clostridios**, que se origina en las heridas, se puede diferenciar de la infección producida por cocos piógenos por su mal olor, el color de su exudado, y la extensa y relativamente rápida destrucción tisular. Microscópicamente, la cantidad de necrosis tisular es desproporcionada frente al número de neutrófilos y bacterias grampositivos presentes (Fig. 9-36). La celulitis por clostridios suele tener tejido de granulación en sus bordes y se trata con desbridación y antibióticos.

Por el contrario, la **gangrena gaseosa por clostridios** es potencialmente mortal, y se caracteriza por un edema llamativo y necrosis enzimática de las células musculares afectadas entre 1 y 3 días después de la lesión. Un extenso exudado carente de células inflamatorias produce tumefacción de la zona afectada y de la piel suprayacente, dando lugar a grandes ampollas que se rompen. En los tejidos gangrenosos aparecen burbujas de gas producidas por fermentaciones bacterianas. Cuando la infección progresa, los músculos inflamados se vuelven blandos, de color azul negruzco, friables y semilíquidos como resultado de la masiva acción proteolítica de las enzimas bacterianas liberadas. Microscópicamente, se observa una importante **mionecrosis**, extensa hemólisis y lesión vascular importante con trombosis. *C. perfringens* también se relaciona con

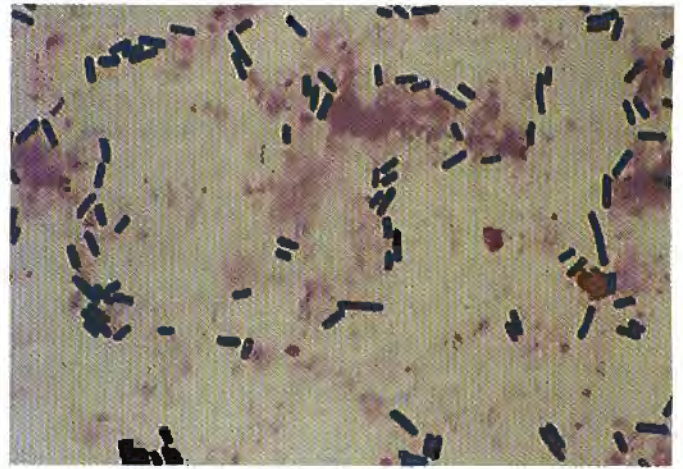


Figura 9-36

Bacilos grampositivos con forma de caja correspondientes a *Clostridium perfringens*, en tejido afectado por gangrena.

infartos bien delimitados, de color oscuro, en el intestino delgado, especialmente en pacientes neutropénicos. Independientemente de la localización de la herida, cuando *C. perfringens* se disemina por vía hematógena hay una extensa formación de burbujas de gas. A pesar de la grave lesión neurológica producida por las toxinas del botulismo y del tétanos, las alteraciones neuropatológicas son leves e inespecíficas.

## Infecciones por anaerobios no formadores de esporas

### ABORTO SÉPTICO, SALPINGITIS Y ABSCESOS PERIODONTALES (*PREVOTELLA*)

Las bacterias anaerobias que no forman esporas son los microorganismos comensales más frecuentes en el aparato gastrointestinal (99.9%), aparato genital femenino, boca y piel<sup>109</sup>. Entre estos microorganismos se incluyen: bacilos gramnegativos (*Bacteroides*, *Prevotella* y *Fusobacterium*), bacilos grampositivos (*Actinomyces* y *Propionibacterium acnes*) y cocos grampositivos (*Peptostreptococcus*). A diferencia de los anaerobios formadores de esporas (especies de *Clostridium*), los anaerobios que no forman esporas no secretan toxinas. En lugar de ello, estos microorganismos son patógenos oportunistas, que producen acné en los poros taponados por grasa de los adolescentes (*Propionibacterium*), abscesos intraabdominales secundarios a cirugía o perforación (*Bacteroides fragilis* y otros), abortos sépticos, salpingitis y abscesos periodontales (*Prevotella*).

**MORFOLOGÍA.** *Prevotella*, solo o en combinación con microorganismos aerobios, se encuentra en los abscesos y flemones supradiafragmáticos (p. ej., en el suelo de la boca, retrofaringe e incluso pulmones



y cerebro). *B. fragilis* típicamente produce o participa en sepsis intraabdominal y peritoneal, y en peritonitis pélvica en mujeres mayores de 20 años; en ocasiones infecta las heridas abdominales quirúrgicas. También puede estar presente en abscesos pulmonares. En todas estas lesiones el pus suele ser claro y maloliente, especialmente en los abscesos pulmonares, y la supuración suele estar mal delimitada. Por lo demás, estas lesiones se parecen histológicamente a las infecciones piógenas comunes.

## INFECCIONES DE LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA

Con excepción del VEB, causante de la mononucleosis infecciosa, todos los agentes infecciosos que se describen en este capítulo son en la actualidad evitables, al menos en teoría, mediante vacunación. Además, estos virus y bacterias, que están entre los microorganismos mejor estudiados, dan lugar a miniepidemias relativamente frecuentes en Estados Unidos, y son responsables de una considerable morbilidad y mortalidad en los países en vías de desarrollo, en los que las tasas de vacunación son todavía desgraciadamente bajas.

### Sarampión

El virus del sarampión causa 1.5 millones de muertes por año en los niños del Tercer Mundo que, a causa de la deficiente nutrición, están entre 10 y 1000 veces más predispuestos a fallecer por la neumonía específica del sarampión que los niños de países occidentales<sup>110</sup>. En Estados Unidos, la incidencia del sarampión se ha reducido espectacularmente desde 1963, cuando se comercializó la vacuna. No obstante, entre los individuos no vacunados se han producido epidemias de sarampión que han afectado hasta a 10 000 niños, así como entre los vacunados que no han desarrollado inmunidad protectora (fracaso vacunal primario)<sup>111</sup>.

**Patogenia.** El virus del sarampión es un virus RNA de la familia de los paramixovirus, que también comprende a los virus de la parotiditis, virus respiratorio sincitial (la principal causa de infecciones respiratorias inferiores en niños) y virus parainfluenza (causa de la laringitis estridulosa [crup]). Sólo existe una cepa de virus del sarampión. Posee una cubierta que contiene hemaglutinina que se une a las células del huésped mediante CD46, una proteína reguladora del complemento que inactiva las C3 convertasas<sup>112</sup>. Los virus del sarampión se contagian a través de gotitas de saliva y se multiplican en las células epiteliales de las vías respiratorias superiores y en las células mononucleares, como linfocitos B y T y macrófagos. Una viremia transitoria extiende el virus a todo el organismo y puede producir crup, neumonía, diarrea con enteropatía con pérdida de proteínas, queratitis con cicatrización y ceguera, encefalitis y hemorragias («sarampión negro»). No obstante, la mayor parte de los niños desarrollan una inmunidad mediada por células T frente al virus del sarampión, capaz de controlar la infección viral y causa de la aparición del exantema como manifestación de una reacción cutánea a los anti-

genos virales. El exantema no aparece en pacientes con deficiencias de la inmunidad celular, pero sí en pacientes agammaglobulinémicos. La inmunidad mediada por anticuerpos frente al virus del sarampión protege frente a las reinfecciones. La panencefalitis esclerosante subaguda (descrita en el Capítulo 30) y la encefalitis del sarampión con cuerpos de inclusión (en pacientes inmunodeprimidos) son complicaciones tardías, producidas por virus «defectuosos» hipermutados, que carecen de proteínas de la matriz o de la cubierta<sup>113</sup>.

**MORFOLOGÍA.** El exantema parcheado, de color marrón rojizo, del sarampión se localiza en cara, tronco y parte proximal de extremidades, y se debe a una dilatación de los vasos cutáneos, edema y un infiltrado perivascular mononuclear inespecífico moderado. Las lesiones mucosas ulceradas en la cavidad bucal en la vecindad de la abertura de los conductos de Stensen (las patognomónicas manchas de Koplik), se caracterizan por necrosis, exudado de neutrófilos y revascularización. En los órganos linfoides es típico encontrar una llamativa hiperplasia folicular, aumento de tamaño de los centros germinales y presencia de células gigantes multinucleadas, denominadas células de Warthin-Finkeldey, que tienen cuerpos de inclusión eosinófilos nucleares y citoplasmáticos. Estas células multinucleadas son características del sarampión y también se encuentran en el pulmón y el esputo (Fig. 9-37). Las formas más leves de neumonía en el sarampión muestran el mismo infiltrado mononuclear intersticial y peribronquial que se observa en otras infecciones virales banales. En los casos graves o no tratados, la sobreinfección bacteriana puede ser causa de muerte.

### Parotiditis

La vacuna contra la parotiditis ha disminuido la incidencia de esta enfermedad en un 99 % en Estados Unidos, aunque todavía se producen brotes en los escolares de las zonas geográ-

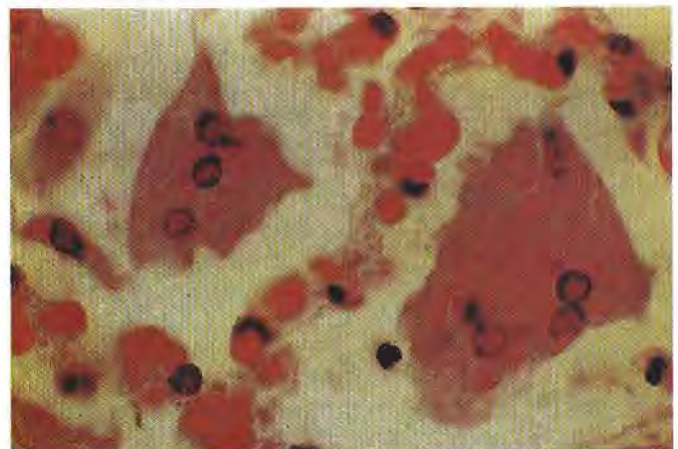


Figura 9-37

Células gigantes producidas por el sarampión en el pulmón. Se pueden observar las inclusiones intranucleares eosinófilas y de aspecto esmerilado.

ficas en las que no existe legislación acerca de la vacunación frente a la parotiditis<sup>114</sup>. El virus de la parotiditis ocasiona una inflamación transitoria de las glándulas parótidas y, con menor frecuencia, de los testículos, páncreas y sistema nervioso central. El virus de la parotiditis tiene una estructura similar al virus del sarampión, excepto por el hecho de que posee una gran glucoproteína en su superficie con actividades de hemaglutinina y neuraminidasa. El virus de la parotiditis se transmite a través de las gotitas de saliva y se multiplica en las células epiteliales de vías respiratorias superiores, glándulas salivales y células T de los ganglios linfáticos. Una viremia transitoria extiende el virus hasta otras glándulas y el sistema nervioso central a través de los plexos coroideos. La parotiditis es una causa infrecuente de meningitis aséptica y encefalitis.

**MORFOLOGÍA.** En la parotiditis, que es bilateral en el 70 % de los casos, las glándulas afectadas están aumentadas de tamaño, tienen una consistencia blanda y al corte un aspecto húmedo, brillante y de color marrón rojizo. Microscópicamente, el intersticio glandular está edematoso y presenta una infiltración difusa por histiocitos, linfocitos y células plasmáticas, que comprimen los ácinos y conductos. La luz de los conductos puede estar ocupada por neutrófilos y restos necróticos, lo que lesiona focalmente el epitelio ductal.

En la **orquitis de la parotiditis** puede haber una llamativa inflamación testicular producida por el edema, infiltración de células mononucleares y hemorragias focales. Como el testículo está rodeado por la albugínea, la tumefacción parenquimatosa puede comprometer el aporte sanguíneo y dar lugar a zonas de infarto. Si esto ocurre, puede producirse una esterilidad debido a las cicatrices y atrofia del testículo después de la resolución de la infección viral.

En el páncreas, con su gran riqueza enzimática, las lesiones pueden ser muy destructivas, dando lugar a necrosis grasa y parenquimatosa e infiltración por células plasmocitarias. La encefalitis de la parotiditis produce una desmielinización perivascular y manguitos perivasculariales de células mononucleares.

### Mononucleosis infecciosa (virus de Epstein-Barr)

La mononucleosis infecciosa es una enfermedad linfoproliferativa autolimitada, benigna, producida por VEB, un herpesvirus del grupo  $\gamma$ . Se caracteriza por fiebre, adenopatías generalizadas, esplenomegalia, dolor de garganta, y la aparición en sangre periférica de linfocitos T activados atípicos (células de mononucleosis). Algunos pacientes presentan hepatitis, meningoencefalitis y neumonitis. La mononucleosis infecciosa afecta fundamentalmente a adolescentes y adultos jóvenes (estudiantes universitarios) de clase socioeconómica alta en países desarrollados. En el resto del mundo, la primoinfección por VEB se produce durante la infancia, habitualmente es asintomática y confiere inmunidad frente a posteriores reinfecciones.

**Patogenia.** El VEB se transmite por contacto humano estrecho, frecuentemente a través de la saliva durante el beso. Una glucoproteína de la cubierta de VEB se une a la proteína CD21, el receptor de complemento CR2<sup>115</sup> (Capítulo 3) presente en células epiteliales y células B. El virus penetra en el citoplasma de las células epiteliales, por fusión directa con la membrana plasmática, y en las células B, por fusión con las membranas endosomales. Inicialmente, el virus penetra en las células epiteliales de nasofaringe, orofaringe y glándulas salivales (Fig. 9-38). Simultáneamente, se extiende al tejido linfóide subyacente y, más específicamente, a los linfocitos B. La infección de las células B puede adoptar dos formas. En una minoría de células B, hay una infección productiva con lisis de las células infectadas y liberación de viriones que rein-

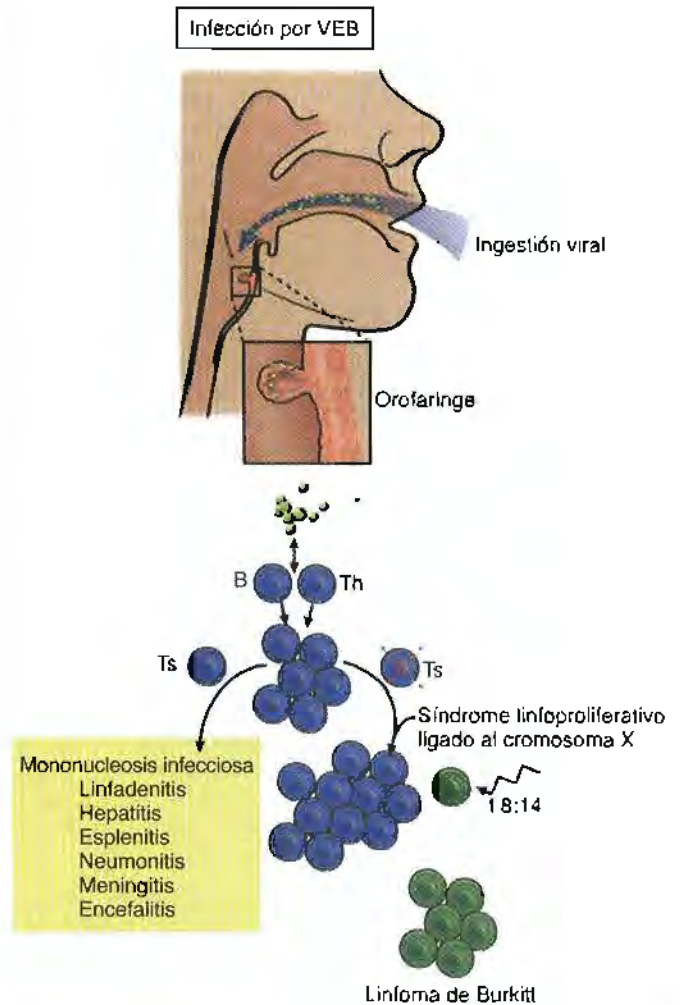


Figura 9-38

Vías de transmisión del virus de Epstein-Barr. En una persona con función inmunitaria normal, la infección produce mononucleosis. En el contexto de una inmunodeficiencia celular (p. ej., el síndrome de inmunodeficiencia ligada al cromosoma X), la proliferación de células B infectadas queda sin control y puede finalizar en tumores de células B. Un acontecimiento genético secundario que colabora con el virus de Epstein-Barr (VEB) para producir la transformación de las células B es la translocación cromosómica equilibrada 8;14, que se observa en el linfoma de Burkitt. El VEB también ha sido implicado en la patogenia del carcinoma nasofaríngeo, la enfermedad de Hodgkin y algunos otros linfomas no Hodgkinianos infrecuentes. T<sub>c</sub>, célula T colaboradora; T<sub>s</sub>, célula T citotóxica.

fectan el epitelio orofaríngeo y persisten en forma de infección productiva subclínica. En estos casos, el agente es eliminado a través de la saliva. No obstante, en la gran mayoría de células B, el virus se une al genoma de la célula huésped, dando lugar a una infección latente. Las células B portadoras del genoma del VEB sufren una activación policlonal y proliferación. Dos proteínas del VEB, EBNA2 y proteína latente de membrana (LMP-1), guardan relación con esta inmortalización de las células B<sup>16</sup>. La LMP-1 parece actuar mediante su unión a una proteína de la célula huésped, denominada factor asociado al receptor del factor de necrosis tumoral, que está implicada en la traducción de señales y la activación de los linfocitos B. Posteriormente, las células B se diseminan por la circulación y secretan anticuerpos con diversas especificidades, entre ellos los conocidos anticuerpos heterófilos frente a hemáties de camero utilizados para el diagnóstico de la mononucleosis infecciosa.

Para controlar la proliferación de las células B infectadas por VEB y suprimir los virus libres, es importante una respuesta inmunitaria normal. En las primeras fases de la infección se forman anticuerpos, inicialmente IgM frente a los antígenos de la cápside viral; posteriormente, se forman IgG que persisten durante toda la vida. Los anticuerpos IgA impiden la infección de células B, pero aumentan la infectividad del VEB para las células epiteliales<sup>17</sup>. Las células T CD8+ citotóxicas y las citolíticas naturales son las más importantes para el control de la proliferación policlonal de células B. Sin embargo, curiosamente, también se genera un gran número de células T activadas con los atributos fenotípicos de células supresoras. No son específicas de las células B infectadas por VEB, por lo que su papel en la curación está sin aclarar. Estas células T supresoras, junto con las células T citotóxicas específicas, aparecen en la circulación como *linfocitos atípicos*, tan característicos de esta enfermedad. Es importante tener en cuenta que, en personas completamente sanas, las respuestas celulares y humorales bien desarrolladas frente al VEB actúan como freno de la réplica viral, limitando el número de células B infectadas más que eliminándolas. El VEB latente permanece en algunas células B y en algunas células epiteliales orofaríngeas, como se describe en el Capítulo 8, lo que se relaciona con la aparición de linfoma de Burkitt y carcinoma nasofaríngeo, respectivamente. En el linfoma de Burkitt, existe una traslocación característica 8:14 en la que el oncogén *c-myc* queda situado en la región de expresión de la cadena pesada inmunoglobulínica (Fig. 9-38).

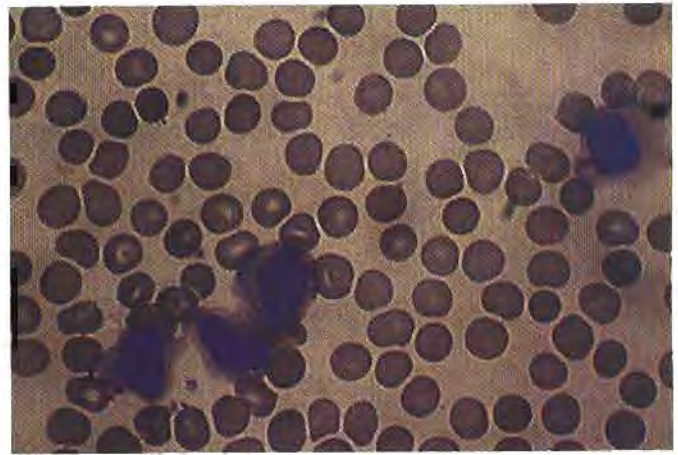


Figura 9-39

Linfocitos atípicos en la mononucleosis infecciosa

Los **ganglios linfáticos** típicamente están aumentados de tamaño, bien delimitados, por todo el cuerpo, especialmente en la región cervical posterior, axilas e ingles. Histológicamente, el tejido linfoides se encuentra invadido por linfocitos atípicos que ocupan las zonas paracorticales (células T). Además, existe cierta reacción de las células B con agrandamiento de los folículos. Aunque la estructura subyacente suele estar conservada, también puede estar distorsionada por una importante proliferación linfoides. En ocasiones, en los ganglios se pueden encontrar células parecidas a las de Reed-Sternberg. Todos estos rasgos dificultan a veces la diferenciación de la morfología ganglionar de la que se observa en los linfomas malignos, especialmente en la enfermedad de Hodgkin. El diagnóstico diferencial depende del reconocimiento de los linfocitos atípicos. Alteraciones similares se pueden observar en las amígdalas y en el tejido linfoides de la orofaringe.

El **bazo** suele estar aumentado de tamaño, con un peso entre 300 y 500 g. Habitualmente es blando, con una superficie de corte hiperémica. Las alteraciones histológicas son similares a las de los ganglios linfáticos, observándose una importante infiltración por linfocitos atípicos, que puede dar lugar a una prominencia de los folículos esplénicos o a la desaparición de la arquitectura normal. Estos bazo son especialmente vulnerables a la rotura, posiblemente debido a la infiltración de las trabéculas y de la cápsula por los linfocitos.

La **función hepática** prácticamente siempre está alterada de forma transitoria, aunque la hepatomegalia es moderada. Histológicamente, se observan linfocitos atípicos en las áreas portales y sinusoides, así como células aisladas o focos de necrosis parenquimatosa repletos de linfocitos. Este cuadro histológico puede ser difícil de diferenciar del de una hepatitis viral.

El **sistema nervioso central** puede mostrar congestión, edema e infiltrado mononuclear perivascular en las leptomeninges. En nervios periféricos, se ha descrito degeneración de la mielina y destrucción de los axones.

**MORFOLOGÍA.** Las principales alteraciones afectan a sangre, ganglios linfáticos, bazo, hígado, sistema nervioso central y, ocasionalmente, a otros órganos. La **sangre periférica** muestra una linfocitosis absoluta, con un recuento total de leucocitos entre 12 000 y 18 000 por mL, más del 60 % de los cuales son linfocitos. Muchos de éstos son **linfocitos atípicos**, de 12 a 16 µm de diámetro, caracterizados por un abundante citoplasma con múltiples vacuolas claras y un núcleo ovalado, indentado o plegado (Fig. 9-39). Estos linfocitos atípicos, muchos de los cuales son portadores de marcadores de células T, suelen ser suficientemente característicos como para permitir realizar el diagnóstico a través del examen de un frotis de sangre periférica.

Aunque clásicamente la mononucleosis infecciosa se presenta con fiebre, odinofagia, adenopatías y otras manifestaciones anteriormente mencionadas, con mucha frecuencia tiene una clínica más atípica. Se puede presentar: con febrícula o sin fiebre y únicamente un ligero malestar, fatiga y linfadenopatías, que alcanzan el tamaño de una leucemia-linfoma; como una fiebre de origen desconocido, sin adenopatías llamativas u otros signos de localización; como una hepatitis difícil de diferenciar de la de los síndromes virales hepatotropos; o como un exantema febril parecido a la rubéola. *El diagnóstico depende, en última instancia, de los siguientes hallazgos (en orden creciente de especificidad): 1) linfocitosis con los característicos linfocitos atípicos en sangre periférica; 2) una reacción heterófila positiva (prueba monospot), y 3) anticuerpos específicos frente a antígenos VEB (antígenos de la cápside viral, antígenos iniciales o antígenos nucleares de Epstein-Barr).* En la gran mayoría de los pacientes, la MI se resuelve en 4 a 6 semanas, pero en ocasiones la astenia dura más tiempo. A veces, se pueden presentar complicaciones. Puede afectar prácticamente a cualquier órgano o sistema del cuerpo. Quizá lo más frecuente es una importante disfunción hepática con ictericia, elevación de las enzimas hepáticas, alteraciones del apetito y, raras veces, incluso una insuficiencia hepática. Otras complicaciones afectan al sistema nervioso central, riñones, médula ósea, pulmones, ojos, corazón y bazo (la rotura esplénica puede ser mortal). En pacientes que sufren algún tipo de inmunodeficiencia, como el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA), o están en tratamiento con inmunosupresores (quizá postrasplante), la proliferación clonal de células B puede descontrolarse, ocasionando la muerte. También han aparecido verdaderos linfomas de células B monoclonales, en ocasiones precedidos de una proliferación linfoide policlonal. Estas desgraciadas consecuencias se describieron en una familia que padecía un defecto de las células T recesivo ligado al cromosoma X, por lo que el proceso se ha denominado enfermedad de Duncan o síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X.

## Infección por poliovirus

Los poliovirus son virus RNA no encapsulados, esféricos, que pertenecen a la familia de enterovirus. Otros miembros de la familia producen diarrea infantil, así como exantemas (coxsackievirus A), conjuntivitis (enterovirus 70), meningitis viral (coxsackievirus y echovirus), miopericarditis (coxsackievirus B) e ictericia (virus de la hepatitis A). Su estructura también es similar a la de los rinovirus que producen el resfriado común. El genoma de 7500-pb codifica cuatro proteínas estructurales, dos proteasas y una RNA polimerasa dependiente de RNA. Existen tres cepas principales de poliovirus, todas ellas incluidas en la vacuna de virus fijados en formol (muertos) de Salk y en la vacuna oral Sabin atenuada (virus vivos)<sup>118</sup>. Estas vacunas, que han eliminado prácticamente el poliovirus de los países occidentales, se pueden utilizar para eliminar el poliovirus de la Tierra, debido a que este virus, de la misma forma que el de la viuela, infecta a las personas pero no a otros seres vivos, su salida del organismo es breve y se puede impedir de manera eficaz mediante la vacunación<sup>119</sup>.

Los poliovirus, al igual que otros enterovirus, infectan inicialmente los tejidos de la orofaringe, son secretados por la saliva y deglutidos, y posteriormente se multiplican en la mucosa

intestinal y en los ganglios linfáticos, dando lugar a una viremia transitoria y fiebre. La especificidad de especie de poliovirus en el ser humano está determinada por residuos concretos de aminoácidos presentes en el receptor humano, que muestra numerosas regiones de tipo inmunoglobulinas, pero ausentes en las proteínas homólogas del ratón<sup>120</sup>. En el 1 % de las personas infectadas, el poliovirus invade el sistema nervioso central y se replica en las neuronas motoras de la médula espinal (poliomielitis espinal) o del tronco encefálico (poliomielitis bulbar). Aunque está claro que los anticuerpos antivirales controlan la enfermedad en la mayor parte de los casos, se desconoce por qué la mayor parte de los individuos son capaces de deshacerse del virus mientras que otros no lo son. La extensión del virus por el sistema nervioso central puede ser secundaria a una viremia o al transporte retrógrado del virus por los axones de las neuronas motoras<sup>121</sup>. Los casos raros de poliomielitis después de la vacunación se deben a mutaciones de los virus atenuados a formas nativas. La neuropatología de la infección por poliovirus se describe en el Capítulo 30.

## Infección por virus de la varicela zóster (varicela y herpes zóster)

La varicela y el herpes zóster están causados por el virus varicela-zóster (VVZ). La varicela es una molesta enfermedad cicatrizal infantil y una causa importante de pérdida de días laborales para los padres; el herpes zóster, debido a una reactivación del VVZ, constituye una causa de morbilidad en los ancianos y los pacientes inmunodeprimidos<sup>122</sup>. Al igual que VHS, el VVZ infecta las mucosas, piel y neuronas, y produce una infección primaria autolimitada en pacientes inmunocompetentes. A diferencia de lo que sucede con VHS, VVZ se transmite de forma epidémica por aerosoles, se disemina por vía hematogena y produce lesiones cutáneas vasculares extensas. Inicialmente infecta las células satélite que rodean a las neuronas en los ganglios de las raíces dorsales y puede recurrir muchos años después de la primera infección, dando lugar al herpes zóster. Las recurrencias localizadas del VVZ son más frecuentes y dolorosas en los dermatomas inervados por el trigémino, donde tiene mayor probabilidad de persistir el VVZ en un estadio de latencia. Un motivo por el que el VVZ recurre con menor frecuencia que el VHS es que los genes que participan en la reactivación del VHS no existen en el VVZ<sup>123</sup>. Además, la vigilancia inmunitaria puede prevenir las recurrencias del VVZ, ya que éstas son más frecuentes en pacientes inmunodeprimidos o en ancianos.

**MORFOLOGÍA.** El exantema de la **varicela** aparece aproximadamente 2 semanas después de la infección respiratoria y se desplaza de forma centrifuga en múltiples oleadas procedentes del torso hacia la cabeza y extremidades. Cada lesión evoluciona rápidamente de mácula a vesícula, simulando «una gota de rocío en un pétalo de rosa». Histológicamente, las vesículas de la varicela contienen inclusiones intranucleares en las células epiteliales idénticas a las del VHS-1 (Figs. 9-14 y 9-28). Después de algunos días, la mayor parte de las vesículas se rompe, quedando cubiertas de costras, y curan por rege-

neración sin dejar cicatrices, mientras que la rotura traumática de algunas vesículas con sobreinfección bacteriana puede conducir a una destrucción de la capa basal epidérmica con una cicatriz residual.

El **herpes zóster** se produce cuando el VVZ, que durante mucho tiempo ha permanecido latente en los ganglios de las raíces posteriores después de una varicela previa, es activado e infecta los nervios sensitivos que transportan los virus hasta uno o más dermatomas. Allí aparecen lesiones vesiculosas distintas de las de la varicela por el intenso prurito, quemazón o dolor franco debido a la radiculoneuritis simultánea. Este dolor es especialmente intenso si existe afectación del nervio trigémino; en raras ocasiones está afectado el núcleo geniculado, produciendo una parálisis facial (síndrome de Ramsay-Hunt). En los ganglios sensitivos se observa un denso infiltrado de predominio mononuclear, con inclusiones intranucleares herpéticas en las neuronas y las células que las rodean (Fig. 9-40). El VVZ también produce neumonitis intersticial, encefalitis, mielitis transversa y lesiones viscerales necrotizantes, especialmente en pacientes inmunodeprimidos.

## Tos ferina

La tos ferina está producida por un cocobacilo gramnegativo, *Bordetella pertussis*. Se trata de una enfermedad aguda, muy contagiosa, caracterizada por crisis paroxísticas y violentas de tos, seguidas de un ronco «quejido» inspiratorio. Aunque la vacuna DPT, que contiene *B. pertussis* destruida por el calor, ha reducido notablemente la prevalencia de tos ferina en Estados Unidos, en países en vías de desarrollo sigue habiendo decenas de millones de niños infectados y cientos de miles de fallecimientos al año. Debido a que la vacuna clásica con-

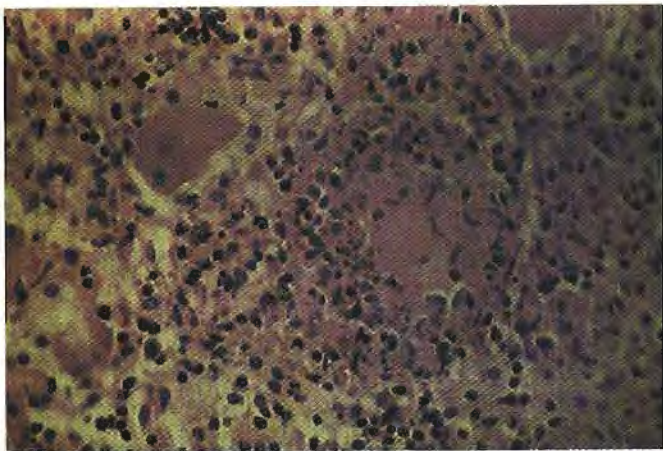


Figura 9-40

Ganglio de raíz dorsal con infección por el virus varicela-zóster. Se puede observar necrosis de las células ganglionares e inflamación asociada. (Cortesía del Dr. James Morris, Radcliffe Infirmary, Oxford, Inglaterra.)



Figura 9-41

Imagen correspondiente a un cuadro de tos ferina en la que se observan los bacilos (*flechas*) cubriendo los cilios de las células epiteliales cilíndricas bronquiales.

tra la tos ferina produce dolor en la zona de inyección y fiebre, se está intentando conseguir una vacuna peptídica que contenga hemaglutinina filamentososa y toxina inactivada<sup>124</sup>.

**Patogenia.** *B. pertussis* coloniza el borde en cepillo del epitelio bronquial y también invade los macrófagos. Las condiciones de las vías respiratorias superiores inducen a *B. pertussis* a elaborar coordinadamente numerosos factores de virulencia, como una hemaglutinina, fimbrias, toxinas de tos ferina y una toxina hemolisina adenilatociclasa. La hemaglutinina filamentososa se une a los carbohidratos de la superficie de las células epiteliales respiratorias, así como a las integrinas CR3 (Mac-1) de los macrófagos. La toxina de la tos ferina es una exotoxina formada por cinco péptidos distintos, entre los que hay un péptido catalítico S1 parecido a los péptidos catalíticos de la toxina del cólera y de la toxina termolábil de *E. coli*<sup>126</sup>. Al igual que la toxina del cólera, la toxina de la tos ferina ribosila el ADP e inactiva las proteínas unidas a nucleótidos de guanina, con lo que estas proteínas G no son capaces de seguir transmitiendo señales a los receptores de membrana plasmática del huésped. Otras toxinas de *B. pertussis* son: una hemolisina importante en las primeras fases de la colonización, un lipopolisacárido bacteriano con actividad de endotoxina y un pequeño peptidoglicano que rellena los lugares de la 5-hidroxitriptamina en las células epiteliales respiratorias. Estas toxinas, en conjunto, reducen el número de células epiteliales respiratorias ciliadas y disminuyen la cantidad de cilios por célula.

**MORFOLOGÍA.** *Bordetella* produce una laringotraqueobronquitis que, en los casos graves, puede cursar con erosión de la mucosa bronquial, hiperemia y abundante exudado mucopurulento (Fig. 9-41). En ausencia de sobreinfección, los alvéolos pulmonares permanecen abiertos e indemnes. Junto con una llamativa linfocitosis en sangre periférica (hasta del 90%), existe una hiperplasia y aumento de tamaño de los folículos linfoides de la mucosa y de los ganglios linfáticos peribronquiales.

## Difteria

La difteria está producida por *Corynebacterium diphtheriae*, un bacilo delgado grampositivo, que se transmite de persona a persona por gotas de saliva o escamas cutáneas. *C. diphtheriae* produce un espectro de enfermedades, desde el estadio de portador asintomático hasta lesiones cutáneas en heridas mal curadas en tropas combatientes en los trópicos, o un síndrome de evolución mortal, que consiste en la formación de membranas faríngeas y una lesión mediada por toxinas en corazón, nervios y otros órganos. A diferencia de *Bordetella* y otras bacterias, *C. diphtheriae* sólo tiene una toxina, codificada por un fago lisogénico y descrita con detalle anteriormente. La inclusión del toxoide de la difteria (toxina fijada en formol) en las vacunas infantiles no impide la colonización por *C. diphtheriae*, pero protege a los individuos inmunizados de los efectos letales de la toxina. Los grandes brotes de difteria que se han producido recientemente en la antigua Unión Soviética se han debido a la disminución en las tasas de vacunación, a la inestabilidad socioeconómica y al deterioro de la infraestructura sanitaria<sup>127</sup>.

**MORFOLOGÍA.** *C. diphtheriae* inhalada prolifera en la zona de fijación en la mucosa de la nasofaringe, orofaringe, laringe o tráquea, aunque también puede formar lesiones satélite en esófago o vías respiratorias inferiores. La liberación de exotoxina produce necrosis del epitelio, acompañada de la producción masiva de un denso exudado fibrinopurulento. La coagulación de este exudado sobre la superficie necrótica ulcerada da lugar a una membrana superficial espesa, de aspecto sucio y color negro grisáceo (Fig. 9-42). La infiltración por neutrófilos de los tejidos subyacentes es intensa y se acompaña de una importante congestión vascular, edema intersticial y exudado fibrinoso. Cuando la membrana se desprende del lecho inflamado y vascularizado, se puede producir hemorragia y asfixia. Al controlarse la infección, la membrana es desprendida o eliminada

por digestión enzimática y la reacción inflamatoria remite.

Aunque la invasión bacteriana permanece localizada, se observa una hiperplasia reticuloendotelial generalizada del bazo y los ganglios linfáticos, debido a la absorción de exotoxina soluble por la sangre. La exotoxina puede producir esteatosis miocárdica con necrosis aislada de miofibrillas, polineuritis con degeneración de las vainas de mielina y de los axones, y (con menor frecuencia) esteatosis y necrosis focales de las células parenquimatosas hepáticas, renales y de las cápsulas suprarrenales.

## INFECCIONES OPORTUNISTAS Y RELACIONADAS CON EL SIDA

### Infecciones asociadas con neutropenia y agotamiento de células T colaboradoras

Las infecciones que habitualmente son inocuas o latentes en individuos normales, afectan con gran frecuencia a huéspedes «alterados» por inmunodeficiencias genéticas o adquiridas. Estas infecciones oportunistas son especialmente frecuentes en pacientes que reciben tratamientos citotóxicos e inmunosupresores por tumores, trasplantes tisulares o enfermedades autoinmunitarias y, con especial dramatismo, en pacientes con SIDA (Capítulo 7). En este grupo hay infecciones virales, bacterianas, fúngicas y parasitarias; se expondrán algunos de los ejemplos más importantes.

### Enfermedad de inclusiones citomegálicas

CMV es un herpesvirus del grupo  $\beta$  que produce una infección asintomática o parecida a la mononucleosis en individuos sanos. Sin embargo, CMV también puede producir infección

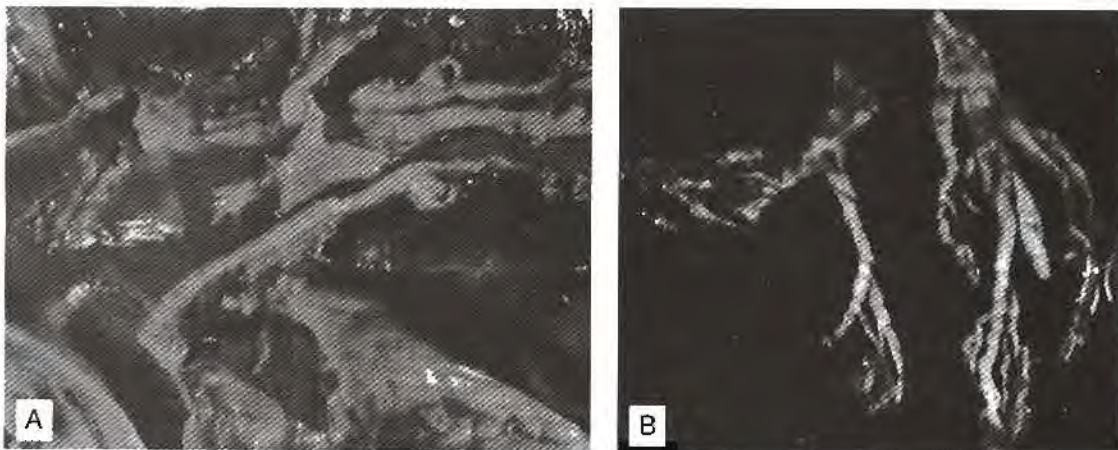


Figura 9-42

Membrana de difteria en un corte transversal del bronquio (A) y formando un molde perfecto (extraído del pulmón) del árbol respiratorio ramificado (B).

nes generalizadas devastadoras en recién nacidos y en pacientes inmunodeprimidos. CMV se contagia por: 1) transmisión intrauterina; 2) transmisión perinatal en el canal del parto; 3) leche materna; 4) secreciones respiratorias; 5) semen y líquidos vaginales; 6) transfusiones de sangre (aproximadamente en el 5 % de los donantes de sangre, los leucocitos circulantes contienen CMV latente), y 7) trasplante de injertos infectados por virus procedentes de un donante con infección latente<sup>128</sup>. En personas inmunocompetentes, CMV infecta y permanece latente en los leucocitos. En pacientes inmunodeprimidos, CMV produce esofagitis, colitis, hepatitis, neumonitis, tubulitis renal, coriorretinitis y meningoencefalitis. En pacientes con SIDA, la neumonitis por CMV prácticamente siempre se acompaña de *Pneumocystis carinii*, lo que determina la evolución de la infección. Por el contrario, CMV suele producir una neumonitis intersticial en receptores de trasplantes autólogos de médula ósea, que no suele complicarse con infección por *P. carinii* y parece estar facilitada por las reacciones injerto contra huésped<sup>129</sup>.

Aunque el 90 % de los recién nacidos infectados por CMV no presenta secuelas, la infección congénita completamente desarrollada se parece a la eritroblastosis fetal. Los lactantes afectados presentan anemia hemolítica, ictericia, trombocitopenia, púrpura, hepatoesplenomegalia (por hematopoyesis extramedular), neumonitis, sordera, coriorretinitis y lesión cerebral extensa. Al menos, la mitad de los niños con afectación grave fallece; algunos de los supervivientes presentan retraso mental.

**MORFOLOGÍA.** Las lesiones producidas por infección diseminada por CMV en el recién nacido y en pacientes inmunodeprimidos son similares, por lo que se describen conjuntamente. Las células infectadas por CMV están llamativamente aumentadas de tamaño, con grandes inclusiones intranucleares purpúricas rodeadas de un halo claro y pequeñas inclusiones citoplasmáticas basófilas (Fig. 9-43). La diseminación de CMV produce necrosis focal con inflamación mínima prácticamente en todos los órganos, pero especialmente en glándulas salivales, riñones, hígado, pulmones, intestino, páncreas, tiroides, cápsulas suprarrenales y cerebro. Las inclusiones citomegálicas están presentes en células endoteliales y epiteliales, y son más abundantes en el epitelio tubular renal, hepatocitos y células que tapizan los conductos biliares portales. En el pulmón, CMV también infecta las células epiteliales alveolares, macrófagos y células endoteliales, y produce una neumonitis intersticial con edema intraalveolar, exudado proteináceo y membranas hialinas focales. En el intestino grueso y delgado se observan úlceras en sacabocados bien delimitadas.

La encefalitis por CMV es más frecuente en las infecciones congénitas, donde se observan alteraciones inflamatorias agudas focales con células gigantes portadoras de cuerpos de inclusión dispuestas en una estrecha banda en el tejido subependimario y subpial, así como lesiones necróticas distribuidas irregularmente por el cerebro. Las lesiones por CMV se suelen localizar alrededor de los ventrículos laterales, acueducto y cuarto ventrículo, y se pueden calcificar. La coriorretinitis por

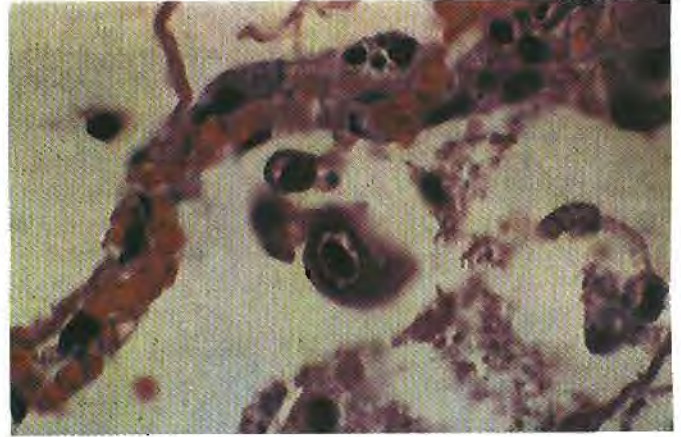


Figura 9-43

Citomegalovirus: inclusiones nucleares bien definidas y citoplásmicas mal definidas en el pulmón. (Cortesía de la Dra. Arlene Sharpe.)

CMV puede aparecer aislada o acompañar a otras afectaciones orgánicas y es una causa frecuente de ceguera en pacientes con SIDA.

## Infección por *Pseudomonas*

*Pseudomonas aeruginosa* es una bacteria gramnegativa oportunista, causa frecuente de muerte en pacientes con fibrosis quística, quemaduras graves o neutropenia<sup>130</sup>. La mayor parte de los pacientes con fibrosis quística fallece por insuficiencia pulmonar secundaria a una infección crónica por *P. aeruginosa*. Además, una bacteria relacionada, denominada *Burkholderia cepacia*, que se puede transmitir entre los pacientes con fibrosis quística, causa una neumonía necrotizante aguda con fiebre que puede ser mortal. Aunque después de las quemaduras térmicas son más frecuentes los cocos grampositivos, finalmente acaba predominando *P. aeruginosa*, se extiende y produce sepsis. *P. aeruginosa* es la tercera causa de infecciones hospitalarias (después de *S. aureus* y *E. coli*); se ha cultivado en recipientes utilizados para lavar a los enfermos, tubos de respiradores, cuadernos de enfermería e incluso frascos de antisépticos.

*P. aeruginosa* también produce queratitis en portadores de lentes de contacto, endocarditis y osteomielitis en adictos a drogas por vía intravenosa, otitis externa (oído del bañista) en individuos normales y otitis externa grave en diabéticos.

**Patogenia.** *P. aeruginosa* posee pili y proteínas de adhesión que participan en su adhesión a células epiteliales y mucina pulmonar, así como una endotoxina que ocasiona los síntomas y signos de una sepsis por gramnegativos. *Pseudomonas* también posee diversos factores de virulencia característicos. 1) En los pulmones de pacientes con fibrosis quística *Pseudomonas* forma colonias sobre una capa constituida por un exopolisacárido denominado *alginate*. El alginate, que es similar al de las algas marinas, cubre las bacterias y las hace resistentes a anticuerpos antibacterianos, complemento y fagocitos. 2) El microorganismo secreta *exotoxina A*, de estructura similar a la toxina de la difteria y, al igual que ella, in-

hibidora de la síntesis proteica por EF-2, una proteína G ribosomal, con ribosilados de ADP<sup>131</sup>. 3) *P. aeruginosa* secreta *exoenzima S*, que ADP-ribosila pequeñas proteínas G, incluido p21<sup>ras</sup>, interfiriendo de esta manera con el crecimiento de las células del huésped. 4) Secreta una fosfolipasa C, que lisa los eritrocitos y degrada el surfactante pulmonar, y una elastasa, que degrada IgG y proteínas de la matriz extracelular, por lo que es importante en la invasión tisular y en la destrucción de la córnea en la queratitis. 5) Por último, *P. aeruginosa* secreta compuestos de hierro que son extremadamente tóxicos para las células endoteliales y produce las lesiones vasculares características de esta infección<sup>132</sup>.

**MORFOLOGÍA.** La neumonía por *Pseudomonas*, especialmente en el huésped alterado, es el prototipo de **inflamación necrotizante**, distribuida por las vías respiratorias terminales siguiendo un patrón en «flor de lis», con llamativos centros blanquecinos necróticos y áreas periféricas hemorrágicas rojas. Microscópicamente, se aprecian masas de microorganismos que borran el tejido original como nubes azuladas y se concentran en las paredes de los vasos sanguíneos, donde las células del huésped muestran una necrosis por coagulación y desaparición de los núcleos (Fig. 9-44). Este cuadro de vasculitis por gramnegativos acompañada de trombosis y hemorragia, aunque no es patognomónico, es muy sugestivo de *P. aeruginosa*.

La obstrucción bronquial producida por los tapones de moco y la infección por *P. aeruginosa* es característica de la fibrosis quística. A pesar del tratamiento antibiótico y de la respuesta inmunitaria del huésped frente a la bacteria, la infección crónica por *P. aeruginosa* ocasiona bronquiectasias y fibrosis pulmonar (Capítulo 16).

En las quemaduras cutáneas, *P. aeruginosa* prolifera ampliamente, penetrando profundamente en las venas y dando lugar a bacteriemias masivas. Durante estas bacteriemias es frecuente la aparición de lesiones cutáneas bien delimitadas, ovaladas, necróticas o hemorrágicas, denominadas **ectima gangrenoso**. Una complicación frecuente de la bacteriemia es la CID.

## Enfermedad del legionario

Una neumonía de carácter mortal afectó a un grupo de participantes en la convención de 1976 de la Legión Americana en Filadelfia. El microorganismo detectado era una bacteria gramnegativa desconocida hasta entonces, que se bautizó con el nombre de *Legionella pneumophila*<sup>133</sup>. Aunque *L. pneumophila* no era un patógeno nuevo y había producido al menos un brote de fiebre en Pontiac, Michigan, en 1968, no había podido ser cultivado ya que estos microorganismos requieren cultivo en medios especiales y sólo son visibles en cortes tisulares con tinciones de plata. *L. pneumophila* resiste a la cloroquina y algunos focos epidémicos se han relacionado con los sistemas de aire acondicionado de los edificios. La misma bacteria *L. pneumophila* produce una fiebre leve autolimitada (fiebre Pontiac) en pacientes sanos o una neumonía grave (enfermedad de) le-

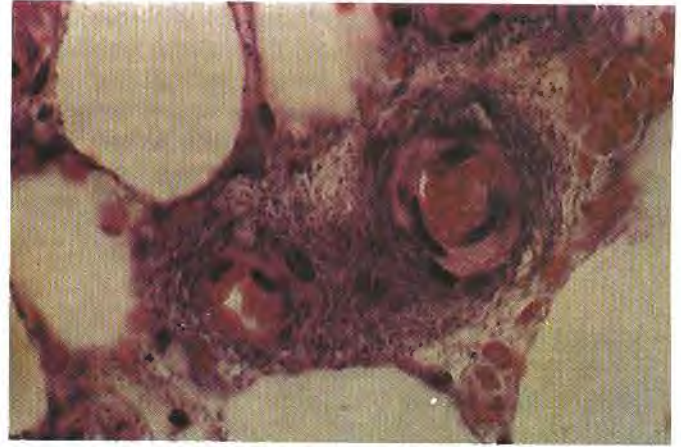


Figura 9-44

Vasculitis por *Pseudomonas* en la que la acumulación de microorganismos da lugar a un tono azulado perivascular.

gionario) en fumadores, ancianos, pacientes con enfermedad pulmonar crónica y en pacientes inmunodeprimidos.

*L. pneumophila* es una bacteria peculiar, ya que es un parásito intracelular facultativo de los macrófagos y de las amebas acuáticas *Hartmannella vermiformis* y *Tetrahymena pyriformis*. *L. pneumophila* penetra en el macrófago de dos formas: 1) en suero no inmunizado, las bacterias rodeadas de complemento se unen a los receptores de complemento de los macrófagos CR1 y CR3 y son englobadas por pseudópodos; y 2) cuando las bacterias son rodeadas por anticuerpos anti *L. pneumophila*, se unen a los receptores Fc de los macrófagos y penetran por fagocitosis convencional. En el interior del macrófago, *L. pneumophila* es incapaz de inducir un estallido respiratorio, bloquea la fusión del fagosoma con el lisosoma, se multiplica y finalmente lisa la célula del huésped. Es necesaria una proteína 24 kD de la superficie de la bacteria (llamada potenciador de la infectividad en los macrófagos) para el crecimiento en los macrófagos y en las amebas, y para la infectividad en modelos animales<sup>134</sup>.

**MORFOLOGÍA.** Las especies de *Legionella* producen una neumonía multifocal de tipo fibrinopurulento que inicialmente es nodular, pero acaba haciéndose confluyente o lobar. Las lesiones se localizan en los alvéolos y en los bronquiolos distales, extendiéndose hacia los bronquiolos proximales y bronquios. Es característica la elevada proporción de fagocitos mononucleares frente a neutrófilos, con muchos fagocitos destruidos en el centro de las lesiones (leucocitoclasia), rodeados por macrófagos intactos. En tinciones de plata, se observa que las bacterias son muy numerosas en las zonas de leucocitoclasia y también están presentes en el interior de los grandes macrófagos de aspecto globuloso y en los ganglios linfáticos hiliares. La inflamación secundaria de las paredes de las pequeñas arterias y venas pulmonares suele ser intensa y acompañada de trombosis. Son frecuentes los abscesos, aunque tienden a ser pequeños y rara vez confluentes. Estas lesiones destructivas explican la tendencia a la organización y cicatrización.



## Listeriosis

*Listeria monocytogenes* es una bacteria grampositiva, móvil e intracelular facultativa, que causa infecciones graves transmitidas por alimentos<sup>135</sup>. Los brotes epidémicos pequeños de *Listeria* se han relacionado con la ingestión de productos lácteos, pollo y perritos calientes. Las mujeres embarazadas, los recién nacidos y las personas inmunodeprimidas (p. ej., los receptores de trasplante o los pacientes con SIDA) son especialmente susceptibles a la infección grave por *Listeria*. En las mujeres embarazadas (así como en ovejas y vacas), *Listeria* produce una amnionitis que puede causar aborto, mortinato o sepsis neonatal. En los neonatos, *Listeria* puede producir una enfermedad diseminada (granulomatosis infantiséptica) y una meningitis de carácter exudativo, que también se puede observar en los adultos inmunodeprimidos.

*Listeria* presenta en su superficie proteínas ricas en leucina, denominadas *internalinas*, que se unen a la E-cadherina de las células epiteliales del huésped y que inducen la fagocitosis de la bacteria<sup>136</sup>. Entonces, *Listeria* escapa del fagosoma y se multiplica en el citosol<sup>137</sup>, y utiliza proteínas ActA de su superficie para polimerizar la actina del huésped y desplazar la bacteria hasta las filopodia de la superficie celular, con fragmentación y liberación de las bacterias. Los macrófagos no activados, que internalizan *Listeria* a través de C3 activado en la superficie bacteriana, son incapaces de destruir la bacteria. Por el contrario, los macrófagos activados, que dependen de la inmunidad mediada por células, fagocitan y destruyen la bacteria.

**MORFOLOGÍA.** En las infecciones agudas del ser humano, *L. monocytogenes* da lugar a una inflamación con patrón exudativo y abundantes neutrófilos. La meningitis que produce es macro y microscópicamente indistinguible de la producida por otros microorganismos piógenos. La observación de bacilos grampositivos con localización intracelular predominante en el líquido cefalorraquídeo (LCR) es prácticamente diagnóstica. En los neonatos y adultos con predisposición se pueden encontrar lesiones más variadas. Los abscesos focales alternan con nódulos grisáceos o amarillentos que representan restos tisulares necróticos amorfos y basófilos. Estos abscesos se pueden observar en cualquier órgano, entre ellos pulmón, hígado, bazo y ganglios linfáticos. En las infecciones de mayor duración, aparecen macrófagos en cantidades mayores que finalmente fagocitan los restos necróticos, aunque son infrecuentes los granulomas verdaderos con células epiteloideas. Los recién nacidos con sepsis por *Listeria* presentan un exantema papuloso rojizo en las extremidades, y en la placenta se pueden observar abscesos por *Listeria*. En el frotis del meconio se pueden aislar microorganismos grampositivos.

## Candidiasis

Las especies de *Candida*, que forman parte de la flora normal de la piel, boca y sistema gastrointestinal, son la causa más frecuente de infecciones por hongos en el ser humano. (La más común es *C. albicans*.) Estas infecciones varían desde lesiones superficiales en personas sanas hasta infecciones

diseminadas en pacientes neutropénicos. *Candida* crece como formas levaduriformes, en tándem de formas alargadas sin hifas (pseudohifas) y formando hifas verdaderas con tabiques. Todas estas formas pueden estar mezcladas en el mismo tejido y se tiñen con Gram, ácido peryódico de Schiff o plata metenamina. *Candida* crece mejor en superficies húmedas y templadas, por lo que es causa frecuente de vaginitis (especialmente durante el embarazo), dermatitis del pañal y muguet bucal. Son especialmente susceptibles a las candidiasis superficiales las personas que lavan platos, los diabéticos y los quemados. La candidiasis mucocutánea crónica se produce en personas con SIDA, en individuos con defectos hereditarios o iatrogénicos de la inmunidad mediada por células T, y en personas con déficit poliendocrinos (hipoparatiroidismo, hipoadrenalismo e hipotiroidismo). La candidiasis diseminada grave se relaciona con neutropenia secundaria, enfermedad granulomatosa crónica, leucemia, tratamiento del cáncer o inmunodepresión por trasplante. *Candida* es introducida directamente en la sangre por vías intravenosas, catéteres, diálisis peritoneal, cirugía cardíaca o consumo de drogas por vía intravenosa. Aunque la evolución de la sepsis por *Candida* es menos rápida que la de la sepsis bacteriana, también puede producir shock y CID.

**Patogenia.** *Candida* tiene numerosas moléculas en su superficie responsables de su adherencia a los tejidos del huésped, entre las que se encuentran: 1) un receptor homólogo de la integrina humana CR3, que se une a los grupos arginina-glicina-ácido aspártico (RGD) de C3bi, fibrinógeno, fibronectina y laminina; 2) una lectina que se une a los azúcares de las células epiteliales, y 3) proteínas con manosa que se unen a las moléculas similares a lectina de las células epiteliales<sup>138</sup>. Otros factores de virulencia son una aspartilproteínasa, que participa en la invasión tisular al degradar las proteínas de la matriz extracelular, y una adenosina secretada que bloquea la producción de radicales de oxígeno en los neutrófilos y su degranulación<sup>139</sup>. Finalmente, la transición de formas levaduriformes a hifas es importante para la virulencia del hongo, ya que parece que las hifas brotan fuera de las células, que las absorben<sup>140</sup>.

**MORFOLOGÍA.** Las infecciones por *Candida* en la cavidad bucal (muguet) y vagina producen placas blanquecinas y superficiales, o bien extensas membranas algodonosas que se desprenden con facilidad y dejan una superficie irritada y eritematosa. La extensión de la candidiasis bucal, por ejemplo, por una sonda nasogástrica, puede dar lugar a lesiones similares en el esófago (Fig. 9-45). *Candida* también produce lesiones eccematosas cutáneas en zonas húmedas de la piel (es decir, entre los dedos de pies y manos, pliegues inguinales y submamaros y región anogenital). Microscópicamente, estas lesiones muestran inflamación aguda y crónica con microabscesos, y en los estadios crónicos pueden aparecer reacciones granulomatosas. En ocasiones, las reacciones dérmicas de hipersensibilidad se producen en lugares distantes de la infección y estas lesiones se conocen como **cándidas** o **reacciones de tipo id**.

La **candidiasis invasora grave** relacionada con inmunodepresión o agotamiento de fagocitos afecta al **riñón** en el 90 % de los casos, dando lugar a múltiples microabscesos en la corteza y en la médula. Mi-



Figura 9-45

A. Candidiasis grave en la parte distal del esófago. B. Tinción de plata en un corte histológico de la misma lesión, con presencia de una gran colonia de *Candida*.

microscópicamente, los levaduras o pseudohifas del hongo ocupan el centro de la lesión, con una zona circundante de necrosis e infiltrado polimorfonuclear. Dentro de las asas capilares glomerulares se pueden encontrar algunas estructuras fúngicas. La **endocarditis** derecha por *Candida* se produce por inoculación directa del hongo en el torrente circulatorio, sobre todo en drogadictos, y da lugar a grandes vegetaciones friables que se rompen con frecuencia y dan lugar a émbolos. En los pulmones, las lesiones son extensas y polimorfas, y con frecuencia hemorrágicas o infartadas por la invasión fúngica de las paredes vasculares. Algunas otras manifestaciones de la candidiasis diseminada son: meningitis, abscesos intracerebrales, abscesos hepáticos, enteritis, endoftalmitis, abscesos subcutáneos múltiples, artritis y osteomielitis. En cualquiera de estas localizaciones, el hongo puede inducir escasa o nula reacción inflamatoria, causar la respuesta supurativa habitual o, en ocasiones, dar lugar a granulomas.

## Criptococosis

*Cryptococcus neoformans* es una levadura encapsulada que puede producir meningoencefalitis en individuos normales, pero es especialmente frecuente en pacientes con SIDA, leucemia, linfoma, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Hodgkin, sarcoidosis y receptores de trasplantes. Muchos de estos pacientes reciben corticoides en dosis elevadas, el principal factor de riesgo de la infección por *Cryptococcus*.

*C. neoformans* se encuentra en el suelo y en los excrementos de pájaros (especialmente pichones) e infecta a los pacientes al ser inhalado. Tres propiedades de *C. neoformans* guar-

dan relación con su virulencia: 1) el polisacárido capsular, una molécula de superficie que se tiñe de rojo brillante con mucicarmín en los tejidos, es negativa en las preparaciones de tinta china en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y se puede detectar con anticuerpos en el LCR; 2) resistencia a la destrucción por los macrófagos alveolares, y 3) producción de fenol oxidasa<sup>141</sup>; esta enzima consume la adrenalina del huésped en la síntesis de melanina fúngica, lo que protege al hongo del sistema oxidativo de la adrenalina presente en el sistema nervioso del huésped. Un motivo por el que *C. neoformans* infecta preferentemente al cerebro podría ser la ausencia en el LCR de los componentes de la vía alternativa del complemento (presentes en el suero), que se unen a la cápsula de carbohidratos y facilitan la fagocitosis y destrucción por las células polimorfonucleares.

**MORFOLOGÍA.** Aunque el pulmón es la localización primaria, la infección pulmonar por *C. neoformans* suele ser leve y asintomática, incluso mientras los hongos se extienden al sistema nervioso central. No obstante, *C. neoformans* puede formar un granuloma pulmonar solitario similar a las lesiones numulares producidas por *Histoplasma*. Las principales alteraciones anatomopatológicas inducidas por *C. neoformans* se localizan en el sistema nervioso central, incluyendo meninges, sustancia gris cortical y núcleos basales. La respuesta tisular a los criptococos es extremadamente variable. En pacientes inmunodeprimidos, los microorganismos no despiertan prácticamente reacción inflamatoria, por lo que las masas gelatinosas de hongos crecen en las meninges o en pequeños quistes dentro de la sustancia gris (lesiones en pompas de jabón; Fig. 9-46), como si fuera un medio de cultivo. En pacientes no inmu-

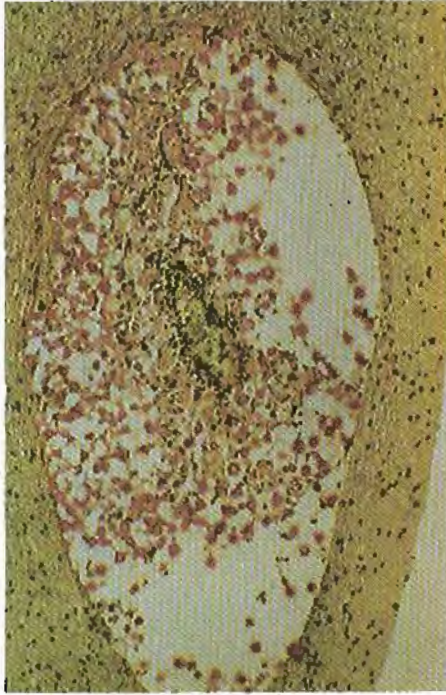


Figura 9-46

Tinción de mucicarmín de un cúmulo de *Cryptococcus* (tinción en rojo) en un espacio perivascular de Virchow-Robin cerebral (lesión en pompa de jabón).

deprimidos o con enfermedades prolongadas, los hongos inducen una reacción granulomatosa crónica formada por macrófagos, linfocitos y células gigantes de cuerpo extraño. También puede haber neutrófilos y supuración, así como una rara arteritis granulomatosa del polígono de Willis. En pacientes con inmunodepresión grave, *C. neoformans* se puede diseminar ampliamente por piel, hígado, bazo, glándulas suprarrenales y huesos.

## Aspergilosis

*Aspergillus* es un moho ubicuo que produce alergias (pulmón del cervicero) en personas sanas, y graves *sinusitis*, *neumonía* y *fungemia* en pacientes neutropénicos. Los estudios epidemiológicos moleculares del *Aspergillus* aislado de infecciones oportunistas muestran muchas cepas diferentes de *Aspergillus*, lo que sugiere que las características del huésped son más importantes que las características del hongo<sup>142</sup>.

**Patogenia.** Las zonas de ácido siálico en la superficie se unen a las proteínas de la matriz extracelular laminina y fibrinógeno<sup>143</sup>. Las especies de *Aspergillus* secretan tres toxinas que pueden ser importantes en la enfermedad humana. El carcinógeno *aflatoxina* es producido por especies de *Aspergillus* que crecen en la superficie de los cacahuetes y puede ser una causa importante de cáncer de hígado en África (Capítulo 10)<sup>144</sup>. *Restrictocina* y *mitogilina* son ribotoxinas que inhiben la síntesis proteica en las células del huésped al degradar los mRNA<sup>145</sup>. Además, la mitogilina es un potente inductor de

IgE, por lo que puede participar en las respuestas alérgicas del huésped frente a *Aspergillus*. La sensibilización frente a las esporas de *Aspergillus* produce una alveolitis alérgica inducida por reacciones de hipersensibilidad de tipos III y IV (Capítulo 16). La *aspergilosis broncopulmonar alérgica*, relacionada con hipersensibilidad por colonización superficial de la mucosa bronquial y frecuente sobre todo en pacientes asmáticos, puede dar lugar a una enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

**MORFOLOGÍA.** La *aspergilosis colonizante (aspergiloma)* consiste en el crecimiento del hongo en cavidades pulmonares con escasa invasión de los tejidos o sin ella. Las cavidades suelen estar causadas por procesos previos, como tuberculosis, bronquiectasias, infartos antiguos o abscesos. Las masas proliferantes de hifas fúngicas llamadas «bolas de hongos» forman masas marrones libres en el interior de las cavidades. La reacción inflamatoria circundante es escasa o puede ser de tipo crónico con fibrosis. Los pacientes con aspergiloma suelen presentar hemoptisis recurrentes.

La *aspergilosis invasora* es una infección oportunista que se limita a pacientes inmunodeprimidos o debilitados. Las lesiones primarias suelen ser pulmonares, pero es frecuente la diseminación hematogena con afectación de válvulas cardíacas, cerebro y riñones. Las lesiones pulmonares adoptan la forma de una neumonía necrotizante con focos grisáceos, redondeados, bien delimitados, de bordes hemorrágicos, a menudo denominadas **lesiones en diana**. *Aspergillus* forma estructuras con brotes (especialmente en cavidades) y filamentos septados, de 5 a 10  $\mu\text{m}$  de grosor, con ramificaciones en ángulos agudos ( $40^\circ$ ) (Fig. 9-47). *Aspergillus* tiende a invadir los vasos sanguíneos, por lo que suelen verse zonas de hemorragia e infarto sobre las reacciones tisulares inflamatorias necrotizantes. La infección rinocerebral por *Aspergillus* en pacientes inmunodeprimidos es parecida a la producida por ficomicetos (p. ej., mucormicosis).

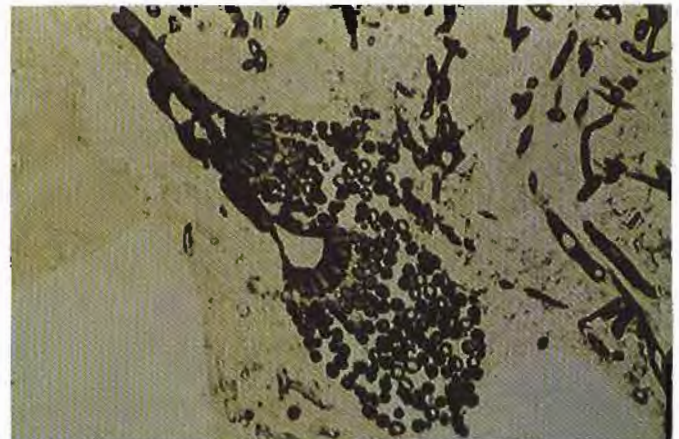


Figura 9-47

Colonias de *Aspergillus* que muestra cuerpos fructíferos e hifas septadas en el tabique nasal (tinción de plata).

## Mucormicosis

La mucormicosis es una infección oportunista de pacientes neutropénicos o diabéticos cetoacidóticos, producida por «hongos tipo moho», como *Mucor*, *Absidia*, *Rhizopus* y *Cunninghamella*, todos ellos denominados en conjunto Ficomycetos. Estos hongos, ampliamente distribuidos en la naturaleza e inocuos para individuos inmunocompetentes, infectan a pacientes inmunodeprimidos con una frecuencia algo menor que *Candida* o *Aspergillus*.

**MORFOLOGÍA.** Los tres principales puntos de invasión por *Mucor* son los senos nasales, los pulmones y el sistema gastrointestinal, dependiendo de si las esporas (presentes en polvo y aire) son inhaladas o ingeridas. En los diabéticos, el hongo se puede extender desde los senos nasales hasta la órbita y el cerebro, dando lugar a la **mucormicosis rinocerebral**. Los ficomicetos producen necrosis tisular local, invaden las paredes arteriales y penetran en los tejidos periorbitarios y en la cavidad craneal. Se produce una meningoencefalitis, en ocasiones complicada por infartos cerebrales cuando los hongos invaden las arterias y producen trombosis. Los ficomicetos forman hifas no septadas, de anchura irregular (6 a 50  $\mu\text{m}$ ) con frecuentes ramificaciones en ángulo recto, fácilmente demostrables en los tejidos necróticos mediante hematoxilina-eosina o tinciones especiales para hongos (Fig. 9-48).

La **afectación pulmonar** por *Mucor* puede ser secundaria a la infección rinocerebral, o primaria en pacientes con neoplasias hematológicas. En las lesiones pulmonares se mezclan zonas de neumonía hemorrágica con trombos vasculares e infartos distales.

## Neumonía por *Pneumocystis*

*Pneumocystis carinii* es un microorganismo ubicuo que no produce enfermedad en individuos normales, pero que da lugar a una neumonía grave en la mayor parte de los pacientes con SIDA y en niños con malnutrición calórico-proteica<sup>37</sup>. La neumonía por *Pneumocystis* suele ser la primera infección oportunista diagnosticada en personas infectadas por VIH-1 y es la principal causa de muerte en el SIDA. *Pneumocystis* se diagnostica por la demostración de quistes en forma de copa o abarquillados, de 4 a 6  $\mu\text{m}$ , en el líquido de lavado bronqueoalveolar, esputo o biopsia transbronquial con tinción de plata, Giemsa o azul de toluidina. El tratamiento agresivo con pentamidina y con inhibidores del ácido fólico reduce notablemente la morbilidad de *Pneumocystis* en el SIDA, pero suele ser incapaz de eliminar la infección, que se complica con importantes reacciones farmacológicas adversas.

*P. carinii* fue considerado, durante mucho tiempo, un protozoo parásito, debido a sus múltiples formas, incluida una parecida a trofozoítos. Sin embargo, diversos estudios sugieren que *P. carinii* es un hongo, basándose especialmente en las propiedades de su pared celular, su escasez de organelas

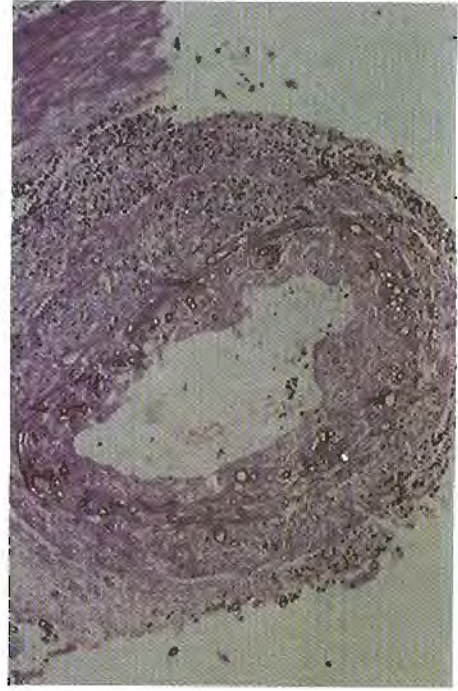


Figura 9-48

Tinción de PAS en un caso de mucormicosis en la que se observan hifas, con una anchura irregular y una ramificación en ángulos agudos, infiltrando la pared de una arteria.

intracelulares y el análisis filogenético de la secuencia de RNA en pequeñas subunidades ribosómicas<sup>147</sup>. *P. carinii* inhalado se une a las células epiteliales alveolares de tipo I y se multiplica en el interior del espacio alveolar. En ratones con inmunodeficiencia combinada grave que carecen de células B y T pero tienen macrófagos normales, la resistencia a la infección por *P. carinii* se transfiere mediante células T colaboradoras CD4+ o suero hiperinmune<sup>148</sup>. En personas infectadas por VIH-1, la infección por *P. carinii* se produce cuando las células T colaboradoras CD4+ caen por debajo de 200/mm<sup>3</sup>, y parece que los anticuerpos anti-*P. carinii* no tienen efecto en la resistencia del huésped frente a estos microorganismos.

**MORFOLOGÍA.** *P. carinii* produce una neumonía difusa o parcheada. Los pulmones afectados no tienen aire, y su aspecto es rojo y carnoso. Histológicamente, los espacios alveolares están rellenos de un material amorfo, espumoso, similar al edema proteináceo, formado por parásitos y detritus celulares (Fig. 9-49). Habitualmente existe una reacción inflamatoria intersticial leve, con ensanchamiento de los septos, exudación de proteínas y fibrina, proliferación de neumocitos, extravasación de hematíes y formación de membranas hialinas. Es frecuente la infección concurrente por bacterias, hongos o virus oportunistas, especialmente CMV, lo que puede oscurecer las alteraciones anatomopatológicas inducidas por *P. carinii*.

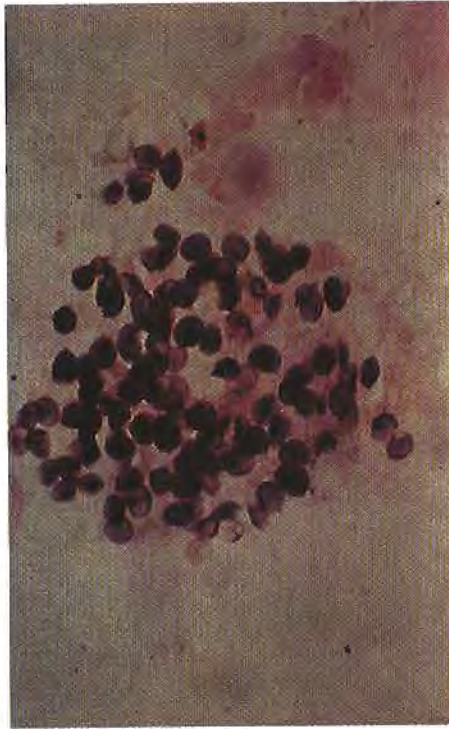


Figura 9-49

Tinción de plata para microorganismos de *Pneumocystis carinii* en forma de copa en una muestra de esputo de un paciente con SIDA.

## Infecciones por *Cryptosporidium* y *Cyclospora*

*Cryptosporidium parvum* es un protozoo parásito coccidioideo (familia que incluye a los parásitos del paludismo y *Toxoplasma*), que se conoce desde hace tiempo como causa de diarrea en ganado vacuno, pero sólo recientemente se ha observado que puede ser causa de una diarrea acuosa transitoria en niños normales y una diarrea crónica debilitante en pacientes con SIDA<sup>149</sup>. Esto lo diferencia de *Entamoeba* y *Giardia*, que tienen una elevada incidencia entre varones homosexuales, pero que no producen mayor frecuencia de patología en pacientes con SIDA. Los oocistos de *C. parvum* no son destruidos por el cloro y sólo lo son de manera incompleta por la filtración a través de arena, de manera que en 1993 aproximadamente 400 000 personas de Milwaukee sufrieron diarrea por criptosporidios tras beber el agua contaminada de fuentes municipales.

*C. parvum* tiene un ciclo vital complicado en el que hay oocistos resistentes y contagiosos, parecidos a los de *Entamoeba* y *Giardia*, así como esporozoítos y merozoítos asexuales y gametos sexuales parecidos a los parásitos del paludismo<sup>150</sup>. Los esporozoítos tienen una lectina en su superficie que favorece la adherencia a las células epiteliales intestinales y del colon. La malabsorción y la diarrea secretora se producen cuando los esporozoítos rompen las microvellosidades y penetran en el citoplasma de las células epiteliales. También pueden penetrar en las células M y en los macrófagos de las placas de Peyer subyacentes. Aunque tanto las personas normales como los pacientes con SIDA producen IgA antiparásitos, pa-

rece que es necesaria una inmunidad celular intacta (lo que no sucede en el SIDA) para eliminar los parásitos<sup>151</sup>.

*Cyclospora cayentanensis* es otro parásito coccidioideo que fue asociado a casos de diarrea en 20 Estados en 1996<sup>152</sup>. La causa del brote de diarrea por *Cyclospora* fueron fresas contaminadas procedentes de Guatemala, lo que sugiere la importancia del lavado cuidadoso de las frutas y verduras impo-

**MORFOLOGÍA.** Los criptosporidios se adhieren al borde apical en cepillo del epitelio intestinal, envueltos en la membrana de la célula huésped (Fig. 9-50). Hay una inflamación mixta en la lámina propia. Se eliminan por las heces y se pueden observar mediante una tinción ácido-alcohol resistente modificada.

## Toxoplasmosis

*Toxoplasma gondii* es un protozoo parásito coccidioideo que habitualmente produce una infección subclínica o linfadenopatía leve en personas normales, pero que da lugar a graves infecciones oportunistas en fetos y en pacientes con SIDA, debido a que en ambos casos están alterados los sistemas inmunitarios mediados por células<sup>153</sup>.

**Ciclo vital y patogenia.** *Toxoplasma* infecta a una gran variedad de animales, pero las infecciones del ser humano serán producidas predominantemente por una cepa<sup>154</sup>. La reproducción sexual sólo tiene lugar en el epitelio intestinal del gato, pero el ser humano se puede infectar al ingerir quistes procedentes de heces de gato o también a través de carnes de cordero o cerdo mal cocinadas: estas últimas contienen quistes de *Toxoplasma* llenos de microorganismos intraquistos llamados bradizoítos. Una vez dentro del intestino, *T. gondii* se extiende sistémicamente y penetra en cualquier tipo de célula del huésped, una propiedad única de este parásito. Los taquizoítos de *T. gondii* con forma de lazo se van extendiendo de célula a célula, hasta que se desarrolla la inmunidad mediada por células T y los macrófagos son activados para destruir a

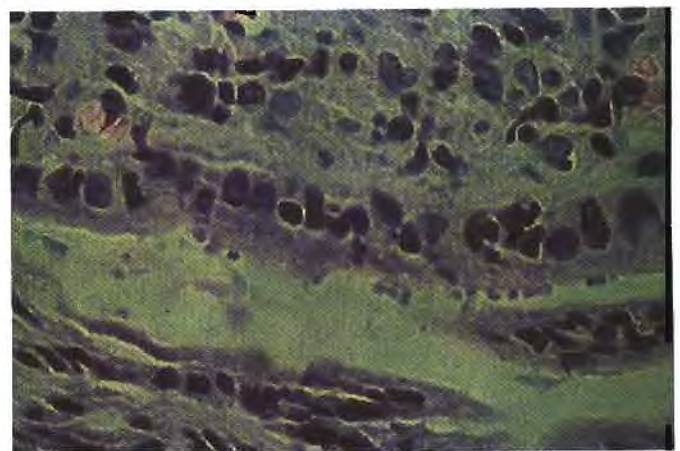


Figura 9-50

Criptosporidios de color azul sobre el borde de células epiteliales colónicas.

los parásitos intracelulares. Un importante inductor de la inmunidad mediada por células T puede ser un superantígeno de *Toxoplasma* que, al igual que el de los estafilococos que produce shock tóxico, se une directamente a receptores de muchas células T y causa la liberación de grandes cantidades de interferón- $\gamma$ <sup>155</sup>. Algunos quistes de *T. gondii* llenos de bradizoítos pueden permanecer latentes durante años en células musculares y viscerales.

Después de la primoinfección por *T. gondii* de la madre durante el primer trimestre del embarazo, en el 25 % de los fetos se producen diseminaciones y parasitemias de evolución mortal. Los taquizoítos atraviesan la placenta, llegan al feto y destruyen los tejidos cardíaco, cerebral y pulmonar en desarrollo. La infección congénita por *T. gondii* es también la principal causa de coriorretinitis en Estados Unidos, con ceguera de uno o ambos ojos. En pacientes con SIDA, *Toxoplasma* reactivado procedente de quistes latentes produce encefalitis y suele dar lugar a lesiones ocupantes de espacio. La inmunodepresión iatrogénica en pacientes receptores de trasplantes de órganos puede producir una toxoplasmosis por: 1) reactivación de los quistes en el injerto de riñón, corazón, hígado o pulmones, o 2) procedente de los tejidos del propio receptor después de un trasplante de médula ósea.

*T. gondii* puede infectar a todos los tipos celulares porque los parásitos unen la laminina de la matriz proteica extracelular a su superficie, uniéndose a su vez a los receptores de laminina de la superficie de las células huésped. Durante la penetración en las células, *Toxoplasma* libera numerosas proteínas de sus organelas secretoras<sup>157</sup>. Esta vía de entrada de *T. gondii* parece tener importancia en la prevención de la acidificación, ya que los microorganismos recubiertos por anticuerpos antiparásito y que penetran en las células del huésped a través de los receptores Fc sufren acidificación en las vacuolas.

**MORFOLOGÍA.** En adultos normales, *Toxoplasma* produce adenopatías caracterizadas por hiperplasia folicular; proliferación focal de células B histiocitoides transformadas y cúmulos aislados de macrófagos grandes, epitelioides, que no forman granulomas bien definidos. Las lesiones son más frecuentes en mujeres jóvenes que en hombres. Los ganglios linfáticos cervicales posteriores son los más afectados y el diagnóstico se puede confirmar mediante la titulación serológica de antígenos de *Toxoplasma* o mediante tinciones para antígenos del parásito con técnicas inmunohistoquímicas.

En la **toxoplasmosis neonatal**, las lesiones destructivas del sistema nervioso central están formadas por nódulos de microglia que contienen muchos taquizoítos, localizados alrededor de los ventrículos y el acueducto, que pueden obstruirse y causar hidrocefalia. Estas lesiones suelen acompañarse de una necrosis extensa del sistema nervioso central, trombosis vascular e inflamación intensa. Además, también puede haber necrosis en hígado, corazón, pulmones y glándulas suprarrenales.

En la **coriorretinitis por *Toxoplasma***, la destrucción de la retina por los taquizoítos se acompaña de una reacción granulomatosa en la coroides y en la esclerótica. La afectación del sistema nervioso central por *Toxoplasma* se expone e ilustra en el Capítulo 30.

## INFECCIONES TROPICALES, ZONOSIS E INFECCIONES TRANSMITIDAS POR VECTORES

En esta sección se describe un grupo diverso de enfermedades infecciosas producidas por virus, rickettsias, bacterias y parásitos. Se pueden clasificar en tres grupos. El primero está constituido por enfermedades cuya mayor prevalencia se sitúa en los trópicos y que son transmitidas por un artrópodo vector (fiebre del dengue, peste, paludismo, kala-azar, enfermedad del sueño africana y ceguera de los ríos). El segundo grupo son enfermedades infecciosas tropicales que están relacionadas con condiciones de vida pobres (p. ej., *M. leprae* o ancilostomiasis) o con medios sanitarios escasos (tenias, *Trichinella* y esquistosomiasis). El tercer grupo son infecciones transmitidas por un artrópodo vector que aparecen en climas templados, como la fiebre manchada de las Montañas Rocosas (FMMR), la erliquiosis, la enfermedad de Lyme y la babesiosis.

### Fiebre del dengue

La fiebre del dengue está causada por un virus transmitido por un artrópodo (arbovirus) de la familia Flavivirus, que también incluye a los agentes que causan la encefalitis oriental y la fiebre amarilla (véase la Tabla 9-4). La fiebre del dengue se considera una enfermedad infecciosa de carácter emergente debido a que su incidencia está aumentando en América Central y México en relación con el fracaso del control de su mosquito vector, *Aedes aegypti*, que también puede transmitir los parásitos del paludismo<sup>158</sup>.

La infección por el virus del dengue da lugar a una afectación sistémica con dos componentes importantes. En primer lugar, se produce una supresión transitoria de la médula ósea que puede causar neutropenia y fiebre simultáneamente<sup>159</sup>. En segundo lugar, en personas que han sufrido exposición previa frente al virus del dengue, los anticuerpos antivirales pueden incrementar la captación de virus por parte de las células del huésped y causar shock y muerte<sup>160</sup>. Esta exacerbación irónica de la enfermedad por los anticuerpos puede dificultar la elaboración de vacunas frente al virus del dengue, en relación con las vacunas frente a los virus del sarampión, la polio y la hepatitis B.

El dengue hemorrágico da lugar a un síndrome de tipo CID. Los fallecimientos producidos por la infección con el virus del dengue, que son más frecuentes en los niños, se deben a cuadros hemorrágicos en pulmones y cerebro.

### Infecciones por rickettsias

Las rickettsias son bacterias intracelulares obligadas transmitidas por vectores que causan el tífus epidémico (*R. prowazekii*), tífus de los matorrales (*R. tsutsugamushi*) y fiebres exantemáticas (*R. rickettsii* y otras) (véase la Tabla 9-10)<sup>161</sup>.

Por el contrario, la fiebre Q (producida por un microorganismo relacionado, *Coxiella burnetii*, y que cursa con neumonía y fiebre) es transmitida por aerosoles. *Ehrlichia chaffeensis*, un microorganismo intracelular de reciente descubrimiento rela-

cionado con las rickettsias, produce una enfermedad febril aguda similar a las fiebres exantemáticas, pero sin exantema<sup>13</sup>. Se transmite por garrapatas y puede afectar a los neutrófilos o los macrófagos. El tifus epidémico, transmitido de persona a persona por piojos del cuerpo, es especialmente frecuente en situaciones de guerras y campos de concentración, cuando las personas son obligadas a vivir en contacto estrecho sin cambiarse de ropa (p. ej., un brote en una prisión de Burundi en 1996)<sup>162</sup>. El tifus de los matorrales, transmitido por niguas, fue un grave problema para los soldados americanos del Pacífico en la Segunda Guerra Mundial y en Vietnam. La FMMR, transmitida al hombre por garrapatas de perros y roedores, es más frecuente en el Sudeste y Sudoeste de Estados Unidos. Las rickettsias de la FMMR penetran en la piel a través de una picadura o por rascado y contaminación con las heces del insecto.

**Patogenia.** Independientemente de la vía de infección, las rickettsias afectan fundamentalmente a las células endoteliales y musculares de los vasos, produciendo una extensa vasculitis que se puede complicar por trombos y hemorragias. Tienen una endotoxina, pero no secretan toxinas. Además, *R. rickettsii* activa la calicreína y cininas del huésped, lo que produce una coagulación local. Las rickettsias se unen a los receptores de colesterol, son incorporadas en fagolisosomas, se liberan en el citosol y se multiplican hasta que provocan el estallido de las células. La inmunidad humoral y celular puede prevenir la reinfección por rickettsias, pero no impide la reactivación del tifus después de muchos años, denominada enfermedad de Brill-Zinsser. En vez de ello, la inmunidad mediada por linfocitos T es la más importante para eliminar las rickettsias<sup>163</sup>. Un efecto de la inmunidad celular puede ser la liberación de citocinas que inducen actividad anti-rickettsias mediada por óxido nítrico, no muy diferente de la descrita en los macrófagos activados<sup>164</sup>. El diagnóstico de las infecciones por rickettsias se realiza por inmunotinción de los microorganismos o por detección de anticuerpos en el suero. Con esta introducción se pasará a exponer la morfología de las infecciones por rickettsias, haciendo especial hincapié en el tifus y la FMMR.

**MORFOLOGÍA. Tifus.** En los casos leves, las principales alteraciones se limitan al exantema cutáneo y a pequeñas hemorragias sobre las lesiones vasculares. En los casos más graves puede haber zonas de necrosis cutánea con gangrena de los pulpejos, nariz, lóbulos auriculares, escroto, pene y vulva. En estos casos, también se pueden encontrar hemorragias equimóticas irregulares en órganos internos, especialmente en cerebro, corazón, testículos, serosas, pulmones y riñones.

Los hallazgos microscópicos más relevantes son las lesiones de los pequeños vasos que subyacen al exantema y las áreas focales de hemorragia e inflamación en diversos órganos y tejidos afectados. La proliferación y tumefacción endoteliales en capilares, arteriolas y vénulas puede estrechar la luz de estos vasos. Alrededor de los vasos afectados hay manguitos de células inflamatorias mixtas. La luz vascular puede estar trombosada, pero en el tifus es raro encontrar una necrosis de la pared vascular, a diferencia de lo que ocurre en la Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas. La gangrena de la piel y otras

estructuras se debe a trombosis vasculares. En el cerebro, los característicos nódulos del tifus están formados por proliferaciones focales de microglia junto con leucocitos (Fig. 9-51).

**Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas (FMMR).** El dato característico de la FMMR es una escara en el punto de picadura de garrapata, seguida de un exantema hemorrágico que se extiende por todo el cuerpo, incluyendo palmas de manos y plantas de pies. Las lesiones vasculares que subyacen al exantema suelen evolucionar a una necrosis aguda, extravasación de fibrina y trombosis de los pequeños vasos sanguíneos, como arteriolas (Fig. 9-52). En la FMMR grave, aparecen focos de necrosis cutánea, especialmente en dedos, codos, pabellones auriculares y escroto. La necrosis vascular y la trombosis son bastante más frecuentes en la FMMR que en el tifus, y pueden simular la vasculitis necrotizante de las enfermedades del colágeno vascular. A pesar de la frecuencia de trombos locales, es rara una CID sistémica, incluso en los casos más graves. La respuesta inflamatoria perivascular es parecida a la del tifus, especialmente en el cerebro, músculos esqueléticos, pulmones, riñones, testículos y corazón. Las necrosis vasculares en el cerebro pueden afectar a grandes vasos y producir zonas focales de desmielinización isquémica o microinfartos. Los pacientes con afectación grave pueden presentar una neumonitis primariamente por rickettsias, que suele sobreinfectarse secundariamente por bacterias.

**Otras infecciones por rickettsias.** Las infecciones por *Coxiella* (Fiebre Q) afectan fundamentalmente a los pulmones, produciendo una neumonitis intersticial parecida a una neumonía viral. En los casos graves, pueden aparecer pequeños granulomas en bazo, hígado y médula ósea, junto con infiltrados inflamatorios perivasculares focales.

El tifus de los matorrales, o infección transmitida por ácaros, suele ser una versión leve del tifus epidémico. El exantema suele ser transitorio o puede estar ausente. Son raras la necrosis vascular y la trombosis, aunque puede haber una prominente linfadenopatía inflamatoria.

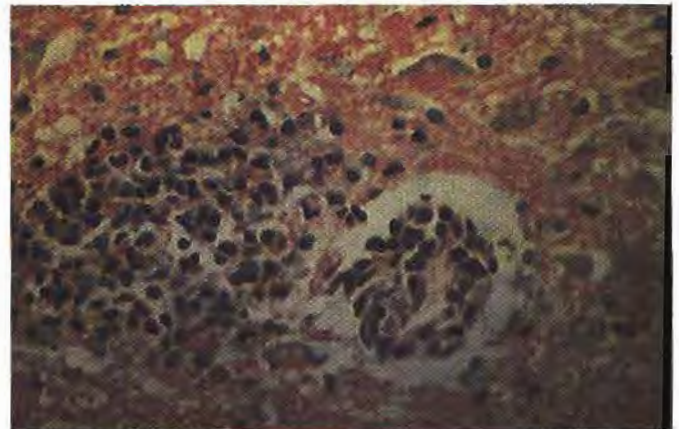


Figura 9-51

Nódulo tífico en el cerebro.

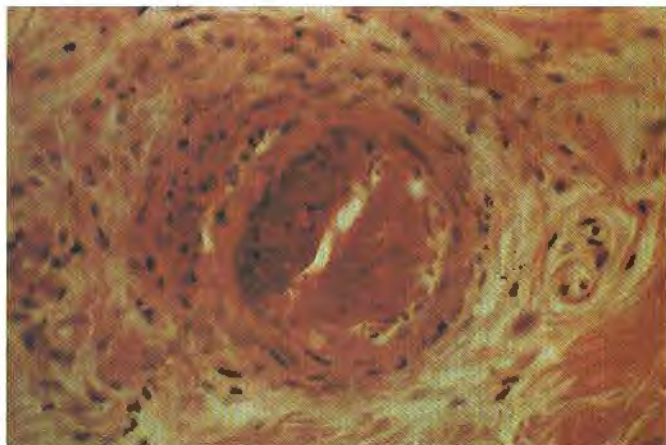


Figura 9-52

Fiebre manchada de las Montañas Rocosas con un vaso trombosado y vasculitis.

## Tracoma

El tracoma es una enfermedad ocular supurativa crónica, que se manifiesta por una queratoconjuntivitis folicular y está causada por diversos subtipos de *Chlamydia trachomatis* (Tabla 9-11). Es la principal causa infecciosa de ceguera en todo el mundo, con 6 millones de casos de alteración de la visión y 3 millones de casos de ceguera<sup>165</sup>. *El tracoma progresivo se*

*detecta sobre todo en regiones secas y arenosas, entre los individuos más pobres y nómadas, en los que la infección se adquiere durante la infancia. El tracoma se transmite por contacto humano directo, a través de partículas contaminadas (fómites) y posiblemente a través de las moscas.*

Las infecciones pueden ser autolimitadas o progresivas; este último tipo comienza con una fase supurativa con afectación de los tejidos más profundos, infiltración linfoplasmocitaria y formación de folículos linfoides. Se liberan numerosas citocinas, como TNF- $\alpha$ , factor de transformación del crecimiento  $\beta$ , interferon  $\gamma$  e IL-2<sup>166</sup>. El limbo corneal superior y la placa tarsal superior suelen ser los más afectados por la hiperplasia epitelial y la hipertrofia folicular. Un poco después, la conjuntiva se ulcera y la perforación de la córnea ocasiona la formación de pannus, crecimiento de fibroblastos, cicatrización y, por último, ceguera. Las cicatrices también dificultan el cierre de los párpados, lo que a su vez favorece la sobreinfección bacteriana. Las deformidades tardías características del tracoma son las arrugas en la mucosa que cubre la placa tarsal y el piqueteado en el anillo superior del limbo.

## Lepra

La lepra, o enfermedad de Hansen, es una infección de progresión lenta causada por *Mycobacterium leprae*, que afecta a la piel y nervios periféricos y que produce deformaciones incapacitantes. La mayor parte de *M. leprae* se encuentra en el interior de la piel, pero se cree que la enfermedad se transmite

Tabla 9-11. ENFERMEDADES POR RICKETTSIAS Y PATÓGENOS RELACIONADOS

Enfermedad	Distribución geográfica	Agente	Transmisión	Manifestaciones características
<b>Grupo del tifus</b>				
Tifus epidémico	Por todo el mundo (guerra, hambre)	<i>R. prowazekii</i>	Heces de piojos	Infección endotelial; exantema centrífugo
Enfermedad de Brill-Zinsser	La del tifus epidémico	<i>R. prowazekii</i>	Reactivación tardía	Las del tifus epidémico, aunque habitualmente más leves
Tifus de la ardilla voladora	Sudeste de los Estados Unidos	<i>R. prowazekii</i>	Pulgas, piojos de las ardillas voladoras	Similar al tifus epidémico, pero de menor mortalidad
Tifus mórdo	Mundial (relación con ratas)	<i>R. typhi</i> ( <i>R. mousseri</i> )	Heces de pulga de las ratas	Similar al tifus epidémico, pero de menor mortalidad
<b>Grupo de las fiebres exantemáticas</b>				
Fiebre manchada de las Montañas Rocosas	América del Norte y del Sur	<i>R. rickettsii</i>	Picadura de garrapata	Infección de endotelios y músculos lisos vasculares; exantema centrípeto; rara vez se ve la escara
Fiebre botonosa	Mediterráneo, India	<i>R. conorii</i>	Picadura de garrapata	Escara prominente, «mancha negra»
Tifus por garrapatas del Norte de Asia y Queensland	Antigua URSS, China, Australia	<i>R. sibirica</i> <i>R. australis</i>	Picadura de garrapata	Ambas enfermedades son fiebres manchadas típicas, habitualmente con escara
Viruela rickettsial	Estados Unidos; antigua URSS, Corea, África	<i>R. akari</i>	Picadura de ácaro	Escara prominente; exantema papulovesiculososo, más leve que el de la FMMR
<b>Otras</b>				
Tifus de los matorrales	Este de Asia, Pacífico	<i>R. tsutsugamushi</i>	Mordedura de niguas	Escara frecuente y adenopatías
Fiebre Q	Mundial	<i>Coxiella burnetii</i>	Inhalación de gotitas	Sin escara ni exantema; fiebre, neumonía, granuloma en anillo
Erliquiosis	Se desconoce	<i>Ehrlichia sennetsu</i> , <i>E. canis</i>	Picadura de garrapata	Fiebre, adenopatías, sin escara ni exantema



de persona a persona a través de las gotas de aerosoles infectadas por lesiones en las vías respiratorias superiores. *M. leprae* inhalado, al igual que *M. tuberculosis*, es captado por los macrófagos alveolares y se disemina por el torrente circulatorio, pero sólo crece en los tejidos relativamente fríos como piel y extremidades. A pesar de su baja capacidad de contagio, se estima que la lepra sigue siendo endémica en 10 a 15 millones de personas que viven en países tropicales pobres.

**Patogenia.** *M. leprae* es un microorganismo intracelular obligado acidorresistente, que no ha podido cultivarse aunque sí puede crecer en el armadillo. Su crecimiento es más lento que el de otras micobacterias y crece mejor entre 32 y 34 °C, la temperatura de la piel humana y del cuerpo de los armadillos. Igual que *M. tuberculosis*, *M. leprae* no secreta toxinas, pero su virulencia se basa en las propiedades de su pared celular. La pared celular es tan parecida a la de *M. tuberculosis* que la vacuna con BCG confiere una protección del 50 % frente a la infección por *M. leprae*. Una mayor inmunización puede actuar como adyuvante al tratamiento con fármacos antimicobacterianos<sup>167</sup>. La inmunidad mediada por células se refleja en las reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado precipitadas por las inyecciones intradérmicas de un extracto bacteriano llamado *lepromina*. Una proteína de golpe de calor de 10 kD de *M. leprae* constituye un importante antígeno reconocido por el sistema inmunitario<sup>168</sup>.

La lepra es una enfermedad bipolar, determinada por la respuesta inmunitaria celular del huésped. La enfermedad tiene dos formas, dependiendo de si el huésped es capaz de elaborar una respuesta inmunitaria mediada por células T (*lepra tuberculoide*) o es anérgico (*lepra lepromatosa*). Los pacientes con *lepra tuberculoide* forman granulomas similares a los de la tuberculosis, con macrófagos epitelioides, células gigantes y escasas micobacterias supervivientes (enfermedad paucibacilar). La intradermoreacción con lepromina es muy positiva a las 48 horas. Alrededor de los granulomas hay células T colaboradoras CD4+ de tipo 1, que al igual que las células müridas T<sub>H</sub>1, secretan IL-2 e interferón  $\gamma$ <sup>169</sup>. En el centro de las lesiones de lepra tuberculoide también hay algunos linfocitos CD8+. Se puede producir una lesión del sistema nervioso y formación de granulomas en las vainas nerviosas.

Por el contrario, los pacientes con *lepra lepromatosa* carecen de inmunidad mediada por células T, son anérgicos a la lepromina y presentan lesiones difusas con macrófagos espumosos cargados de gran número de micobacterias (enfermedad multibacilar). Las lesiones de la lepra lepromatosa carecen de células T CD4+ tipo 1 en sus bordes, y en su lugar contienen muchas células T supresoras CD8+ con un patrón difuso. Las células T supresoras CD8+ secretan IL-10, que inhibe las células T colaboradoras y puede ser la causa de la anergia que se aprecia en la lepra lepromatosa. Estas células T supresoras CD8+ también secretan IL-4, que induce la producción de anticuerpos por las células B. Los anticuerpos no son protectores y, de hecho, la formación de complejos antígeno-anticuerpo en la lepra lepromatosa da lugar a la aparición de eritema nodoso leproso, una vasculitis muy grave y glomerulonefritis. En la lepra lepromatosa, la lesión del sistema nervioso se produce por invasión de las micobacterias de las células de Schwann y de los macrófagos endoneurales y perineurales. Debido a que las lesiones difusas están llenas de parásitos, los pacientes con lepra lepromatosa son más contagiosos que los de lepra tuberculoide.

Los estudios preliminares de la base genética de la respuesta humana frente a *M. leprae* han arrojado algo de luz acerca de la razón de por qué la lepra presenta diferentes formas de evolución en personas distintas<sup>170</sup>. Las personas que reconocen ciertos antígenos de *M. leprae* y no padecen la enfermedad muestran alelos diferentes en el locus humano *Bcg* que aquellas personas que son anérgicas y presentan una enfermedad multibacilar. El gen mürido *bcg* controla las respuestas frente a las bacterias y parásitos intracelulares (véase anteriormente)<sup>53</sup>. Diversos polimorfismos concretos en los genes del receptor de las células T también se correlacionan con la aparición de enfermedad multibacilar o paucibacilar.

**MORFOLOGÍA.** La *lepra tuberculoide* comienza con lesiones cutáneas localizadas, que inicialmente son planas y eritematosas, pero que van creciendo y adoptan formas irregulares con bordes indurados, sobreelevados, hiperpigmentados y unas zonas centrales pálidas, deprimidas (curación central). En la lepra tuberculoide predomina la afectación neuronal, al ir quedando los nervios englobados en el interior de las reacciones inflamatorias granulomatosas y, si son lo suficientemente pequeños (p. ej., las terminaciones), son destruidos (Fig. 9-53). La degeneración nerviosa produce anestesia en la piel y atrofia muscular y cutánea, que hacen al paciente más vulnerable en las partes afectadas, con aparición de úlceras cutáneas indoloras. Pueden aparecer contracturas, parálisis o amputación espontánea de los dedos de manos o pies. La afectación del nervio facial produce parálisis de los párpados, con queratitis y úlceras corneales. Microscópicamente, en las zonas afectadas se observan lesiones granulomatosas muy parecidas a los tuberculomas y prácticamente nunca se encuentran bacilos. Debido a que la lepra sigue una evolución extremadamente lenta durante decenios, la mayor parte de los pacientes fallece con lepra más que de ella.

La *lepra lepromatosa (anérgica)* afecta a piel, nervios periféricos, cámara anterior del ojo, vías respiratorias superiores (hasta la laringe), testículos, manos y pies. Rara vez afecta a órganos vitales y al sistema nervioso central, posiblemente porque la temperatura de estas zonas es demasiado elevada para el crecimiento de *M. leprae*. Las lesiones lepromatosas contienen grandes conglomerados de macrófagos cargados de lípidos (células de lepra), a menudo rellenos con masas de bacilos acidorresistentes (globi; Fig. 9-54). Pueden aparecer lesiones maculosas, papulosas o nodulares en la cara, pabellones auriculares, muñecas, codos y rodillas. Con la evolución, las lesiones nodulares confluyen y dan lugar a la característica facies leonina. La mayor parte de las lesiones cutáneas presenta hipoestesia o anestesia. Las lesiones en la nariz pueden producir una inflamación persistente y con secreciones cargadas de bacilos. Los nervios periféricos, especialmente los nervios cubitales y peroneos en su vecindad con la piel, suelen estar invadidos simétricamente por micobacterias con inflamación mínima. Las lesiones nerviosas se acompañan de una pérdida de sensibilidad y alteraciones tróficas en manos y pies. En los ganglios linfáticos se observan conglomerados de histiocitos espumosos en las zonas paracorticales (células T) con aumento

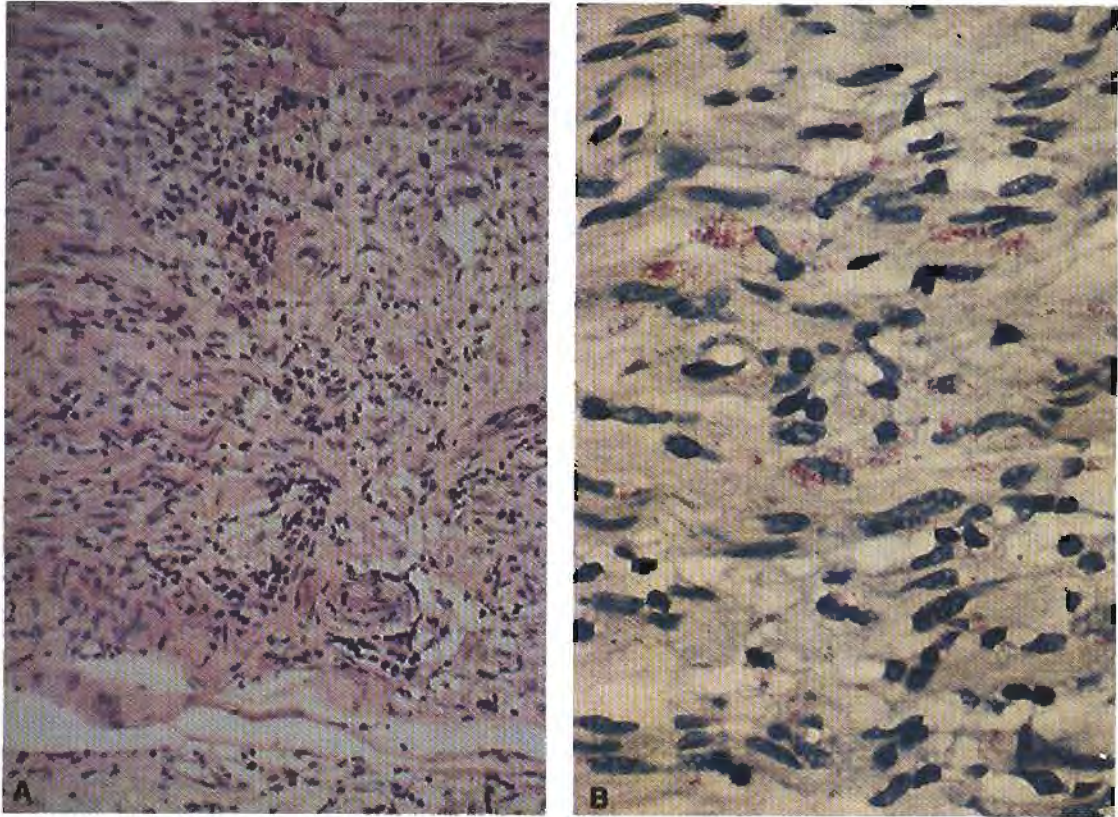


Figura 9-53

Leprosia. *A*, Nervio periférico. Se pueden observar infiltrados de células inflamatorias en los compartimientos endoneurial y epineurial. *B*, Una célula del endoneuro contiene bacilos acidoresistentes correspondientes a los bacilos de la lepra. (Cortesía de F. P. Richardson Jr. y U. De Girolami, Harvard Medical School.)

de tamaño de los centros germinales. En la enfermedad avanzada, estos conglomerados de macrófagos también están presentes en la pulpa roja del bazo y en el hígado. Los testículos suelen estar extensamente afectados, con destrucción de los túbulos seminíferos y la consiguiente esterilidad.

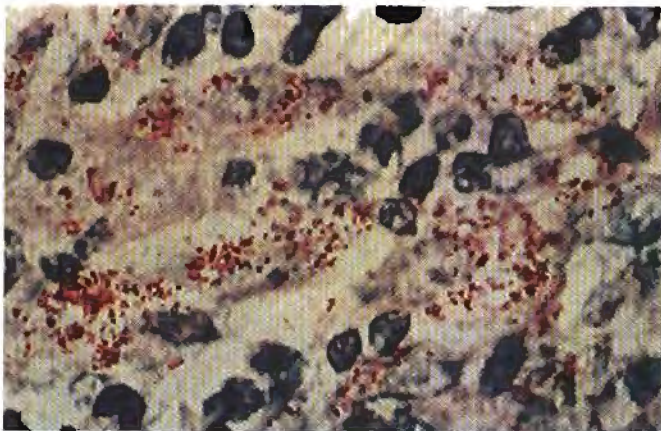


Figura 9-54

Leprosia lepromatosa. Los bacilos acidoresistentes (puntos de color rojo) proliferan en los macrófagos.

## Peste

*Yersinia pestis* es una bacteria intracelular facultativa gramnegativa que se transmite por picaduras de pulga o por gotas de saliva, y produce una infección sistémica, muy invasora y frecuentemente mortal, denominada *peste*. La peste, también denominada Muerte Negra, ha producido tres grandes pandemias en las que se calcula fallecieron 100 millones de personas en Egipto y Bizancio en el siglo vi; la cuarta parte de la población de Europa en los siglos xiv y xv, y decenas de millones en India, Burma y China a principios del siglo xx<sup>171</sup>. Actualmente, los roedores salvajes del oeste de Estados Unidos están infectados por *Y. pestis*, aunque rara vez la transmiten a las personas. El mayor número de casos de peste se produce en focos urbanos en el Sudeste asiático, donde las ratas constituyen el reservorio de la infección<sup>172</sup>. *Y. enterocolitica* y *Y. pseudotuberculosis* son genéticamente parecidas a *Y. pestis*; estas bacterias producen una ileítis y linfadenitis mesentérica transmitida por vía fecal-oral, como se ha descrito anteriormente.

*Y. pestis* elabora una proteasa codificada en un plásmido que activa el plasminógeno y rompe el complemento C3 en un punto específico<sup>173</sup>. Esta proteasa secretada es esencial para la extensión de la bacteria desde el punto de inoculación e inflamación al torrente circulatorio, por lo que las bacterias mutantes que carecen de esta proteasa son un millón de veces menos virulentas para los ratones cuando se inoculan en la piel.

**MORFOLOGÍA.** La peste produce un aumento de tamaño de los ganglios linfáticos (bubones), neumonía o sepsis, todos ellos con una llamativa neutrofilia. Los hallazgos histológicos característicos son: 1) proliferación masiva de microorganismos; 2) aparición rápida de derrames ricos en proteínas y polisacáridos con escasas células inflamatorias pero con importante edema tisular; 3) necrosis de tejidos y vasos sanguíneos con hemorragia y trombosis, y 4) infiltrados neutrófilos que se acumulan en la vecindad de las zonas necróticas al iniciarse la curación.

En la **peste bubónica**, el punto de entrada suele estar en las piernas y queda marcado por una pequeña pústula o ulceración. En pocos días, los ganglios de drenaje aumentan de tamaño llamativamente y se vuelven blandos, carnosos y de color morado, y se pueden infartar o romper a través de la piel. En la **peste neumónica**, se produce una bronconeumonía grave, confluyente, hemorrágica y necrotizante, a menudo con pleuritis fibrinosa. En la **peste septicémica**, los ganglios linfáticos de todo el cuerpo, así como los órganos del sistema reticuloendotelial, desarrollan focos de necrosis. Las bacteriemias fulminantes también producen CID con diseminación de las hemorragias y trombosis.

## Fiebre recurrente

La fiebre recurrente está producida por la espiroqueta helicoidal *Borrelia* (*B. recurrentis*), que transmiten, de persona a persona, el piojo del cuerpo o, desde los animales al ser humano, las garrapatas. La borreliosis transmitida por piojos está en relación con la pobreza o la guerra, ha causado numerosas epidemias en África, Europa Oriental y Rusia en la primera mitad del siglo XX (infectando a 15 millones de personas con 5 millones de muertos), y sigue siendo un problema en algunos países en vías de desarrollo.

La borreliosis, tanto la transmitida por piojos como por garrapatas, tiene un período de latencia de 1 a 2 semanas después de la picadura, en el que las espiroquetas se multiplican en el suero. La infección clínica está precedida por escalofríos, fiebre, cefalea y astenia, y se continúa con CID y fracaso multisistémico. Entre las citocinas se incluye TNF- $\alpha$ . Las espiroquetas son eliminadas de la sangre por anticuerpos anti-*Borrelia* dirigidos contra una única proteína de superficie, denominada proteína variable principal<sup>174</sup>. Después de algunos días, las bacterias portadoras de antígenos de superficie diferentes alcanzan elevadas densidades en la sangre y los síntomas reaparecen hasta que una segunda tanda de anticuerpos del huésped consigue eliminar estos microorganismos. Otros agentes infecciosos que modifican las moléculas de superficie en respuesta a los anticuerpos, en un proceso que se denomina *variación antigénica*, se recogen en la Tabla 9-7. La gravedad decreciente de las crisis sucesivas de fiebre recurrente y su curación espontánea en muchos pacientes sin tratamiento se han atribuido al limitado repertorio genético de *Borrelia*, que permite al huésped producir anticuerpos específicos de clon o con reactividad cruzada. El tratamiento antibiótico de las infecciones por *Borrelia* puede producir una liberación masiva de en-

dotoxina, dando lugar a una elevación peligrosa de la temperatura con convulsiones, hipotensión y leucopenia (reacción de Jarisch-Herxheimer)<sup>175</sup>. Debido a que las reacciones frente a la endotoxina están mediadas por el TNF- $\alpha$  del huésped, los anticuerpos anti-TNF pueden proteger a los pacientes de la reacción de Jarisch-Herxheimer.

**MORFOLOGÍA.** En la mortal enfermedad transmitida por piojos, el bazo está moderadamente aumentado de tamaño (300 a 400 g) y presenta necrosis focal y cúmulos miliares de leucocitos con neutrófilos y numerosas borrelias. En la pulpa roja hay congestión e hiperplasia con eritrofagocitosis. El hígado también puede estar aumentado de tamaño y congestivo, con células de Kupffer prominentes y focos sépticos. Se pueden observar hemorragias por CID en serosas, mucosas, piel y órganos. Una complicación frecuente es la sobreinfección pulmonar bacteriana.

## Enfermedad de Lyme

La enfermedad de Lyme, llamada así por la ciudad de Connecticut donde, a mediados de los años setenta, hubo una epidemia de artritis con eritema cutáneo, está producida por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi*. La enfermedad de Lyme es transmitida desde los roedores a las personas por pequeñas garrapatas duras del ciervo (véase la Fig. 9-6). Es la principal enfermedad transmitida por artrópodos actualmente en Estados Unidos, y también es frecuente en Europa y Japón. En el este de Estados Unidos, la incidencia de enfermedad de Lyme está aumentando debido a la reforestación que se ha llevado a cabo durante los últimos 75 años, que ha permitido un aumento del número de ciervos de cola blanca y de ratones de campo necesarios para la transmisión de las espiroquetas de esta enfermedad. En efecto, en las áreas endémicas, como las zonas costeras de Massachusetts, hasta el 50 % de las garrapatas están infectadas por *Borrelia*, y las garrapatas también pueden estar infectadas por *Ehrlichia* (expuesta anteriormente) y *Babesia* (se expone a continuación). En la región de Chesapeake Bay y en diversas partes del Sudeste, las garrapatas Lone Star pueden transmitir una segunda espiroqueta *Borrelia* mecos virulenta<sup>176</sup>.

**Fases clínicas y su patogenia.** Como sucede en la sífilis, otra importante enfermedad producida por espiroquetas, la enfermedad clínica producida por las espiroquetas de la enfermedad de Lyme afecta a múltiples sistemas y suele dividirse en tres fases<sup>177</sup>. En la *fase 1* (Fig. 9-55), la *Borrelia* se multiplica en el lugar de la picadura y se extiende localmente por la dermis, dando lugar a una zona de eritema de crecimiento centrífugo, a menudo con un centro pálido o indurado. Esta lesión cutánea, llamada *eritema crónico migratorio*, se puede acompañar de fiebre y adenopatías, pero habitualmente desaparece en pocas semanas. En la *fase 2*, de *diseminación inicial*, las espiroquetas se extienden por vía hematogena a todo el cuerpo, y producen lesiones cutáneas anulares secundarias, adenopatías, dolor articular y muscular migratorio, arritmias cardíacas y meningitis, frecuentemente con afectación de los pares craneales. En los pacientes no tratados, se producen anticuerpos frente a las proteínas flagelares de la espiroqueta y a dos proteínas de membrana externa principales. Estos anticuerpos

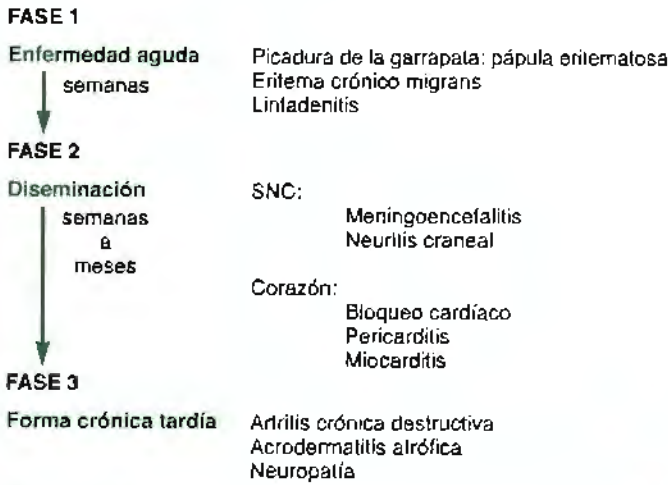


Figura 9-55

Fases clínicas de la enfermedad de Lyme.

son útiles para el serodiagnóstico de la infección por *Borrelia*, y las proteínas recombinantes de la membrana externa están incluidas en una vacuna frente a la enfermedad de Lyme. *Borrelia* cubiertas de anticuerpos son fagocitadas por macrófagos por el mismo proceso utilizado en la recaptación de *Legionella*, *Trypanosoma* y *Leishmania*. Sin embargo, algunas espiroquetas escapan de los anticuerpos y las respuestas de células T del huésped, autosecuestrándose en el sistema nervioso central o (como formas intracelulares) en el interior de las células endoteliales<sup>178</sup>. *Borrelia* que producen la enfermedad de Lyme se unen al galactocerebrósido, un componente glucolípido de mielina. *Borrelia* también pueden inducir citoquinas inflamatorias en el sistema nervioso central, entre ellas IL-6 y TNF- $\alpha$ . En la fase 3, de diseminación tardía, dos o tres años después de la picadura inicial, *Borrelia* produce una artritis crónica, en ocasiones con destrucción importante de grandes articulaciones, y una encefalitis que puede ser leve o debilitante. La respuesta inmunitaria del huésped es desproporcionada frente al escaso número de microorganismos detectables y puede deberse a anticuerpos frente a proteínas de golpe de calor de las espiroquetas que tienen reacción cruzada con tejidos del huésped<sup>179</sup>.

**MORFOLOGÍA.** Las lesiones cutáneas producidas por *B. burgdorferi* se caracterizan por edema e infiltrado de células plasmáticas y linfocitos. En la artritis inicial, la membrana sinovial se parece a la de la artritis reumatoide incipiente, con hipertrofia vellositaria, hiperplasia de las células epiteliales y abundantes linfocitos y células plasmáticas en la zona subsinovial. Un rasgo característico de la artritis de Lyme es una arteritis con lesiones en piel de cebolla parecidas a las del lupus (Capítulo 7). En la enfermedad de Lyme tardía, puede haber erosión extensa del cartílago en las articulaciones grandes. En la meningitis de Lyme, el LCR es hiper celular, con marcada linfoplasmositosis, y contiene IgG anti-espiroquetas.

## (Paludismo) malaria

El paludismo está producido por un protozoo intracelular, *Plasmodium falciparum*. Es una infección mundial que afecta a 100 millones de personas, y mata entre 1 y 1.5 millones cada año, por lo que es la principal causa de muerte de origen parasitario. *P. falciparum* y los otros tres parásitos del paludismo que infectan al ser humano (*P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*) son transmitidos por más de una docena de especies de mosquitos *Anopheles* ampliamente distribuidos por África, Asia y Latinoamérica. La extensa distribución geográfica del paludismo es debida al fracaso para erradicarlo en las campañas masivas que se llevaron a cabo entre los años 1950 a 1980. Estas campañas dieron lugar a la aparición de mosquitos resistentes al DDT y al malatión, así como a parásitos de *P. falciparum* resistentes a cloroquina y pirimetamina. Recientemente, se han determinado algunos de los mecanismos moleculares de la resistencia de los parásitos frente a estos fármacos<sup>180</sup>.

*P. vivax* y *P. malariae* producen anemia leve y, en casos infrecuentes, rotura esplénica y síndrome nefrótico. Las infecciones agudas por *P. falciparum* dan lugar a elevadas parasitemias, anemia grave, síntomas cerebrales, insuficiencia renal, edema pulmonar y muerte. Por tanto, a continuación nos centraremos en la patología causada por *P. falciparum*.

**Ciclo vital y patogenia.** Los esporozoítos del paludismo, que representan el estadio transmitido por las picaduras del mosquito, presentan un único antígeno en su superficie, que constituye un importante candidato para la vacuna<sup>181</sup>. Los esporozoítos son liberados en la sangre con la picadura de un mosquito infectado, y en pocos minutos invaden las células hepáticas al unirse a los receptores del hepatocito para las proteínas séricas trombospondina y properdina, localizadas en la superficie basolateral de los hepatocitos (Fig. 9-56)<sup>182</sup>. La unión se lleva a cabo por la presencia en el esporozoíto de proteínas de superficie que contienen una región homóloga a la región de unión de la trombospondina. En las células hepáticas, los parásitos se multiplican rápidamente y, cuando el hepatocito se rompe, se liberan hasta 30 000 merozoítos (formas hemáticas alopoides, asexuales). La resistencia a las infecciones por *P. falciparum* relacionada con HLA-B53 que poseen muchos africanos parece deberse a la capacidad del HLA-B53 para presentar antígenos del paludismo específicos del estadio hepático a las células T citotóxicas, que podrían destruir los hepatocitos infectados<sup>183</sup>.

Una vez liberados, los merozoítos de *P. falciparum* se unen a los residuos de ácido siálico en moléculas de glucoforina de la superficie de los hematíes, gracias a una molécula similar a la lectina. (Los merozoítos de *P. vivax* se unen por una lectina homóloga a los antígenos Duffy de los hematíes, por lo que muchos africanos que son Duffy-negativos son resistentes a este parásito.) Los merozoítos liberan numerosas proteasas de una organela especial llamada *roptria*, que también se encuentra, como ya se ha visto, en *Toxoplasma*, *Cryptosporidium* y *Babesia*. En el interior de los hematíes, los parásitos se multiplican en una vacuola digestiva rodeada por una membrana e hidrolizan la hemoglobina mediante enzimas secretadas, entre las que hay una aspartato proteasa análoga a la del VIH y que representa el objetivo de los nuevos fármacos anti-SIDA<sup>184</sup>. Los pacientes con rasgo falciforme son resistentes al paludismo, porque cuando sus hematíes falciformes son parasitados son eliminados por el bazo. La mayor parte de parásitos del

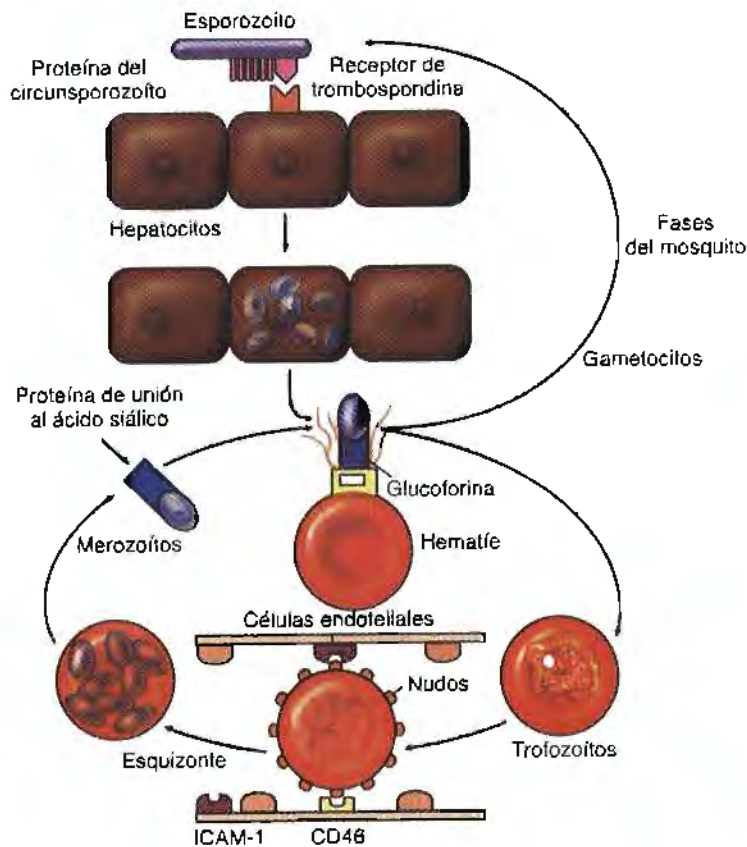


Figura 9-56

Ciclo vital de *Plasmodium falciparum*. (Dibujado por el Dr. Jeffrey Joseph, Beth Israel-Deaconess Hospital, Boston.)

paludismo evoluciona a merozoítos en el interior de los hematíes, rompen la célula e infectan a nuevos hematíes, pero algunos parásitos evolucionan a formas sexuales, llamadas *gametocitos*, que infectan a los mosquitos cuando chupan la sangre.

A medida que los parásitos van madurando en el interior de los hematíes, su morfología varía desde formas anulares a formas esquizontes y secretan proteínas que originan protuberancias o *abultamientos* de 100 nm en la superficie de los hematíes. Estas proteínas en la superficie de los abultamientos, denominadas *secuestrinas*, están codificadas por genes *var*, así denominados porque muestran variación antigénica (véase anteriormente)<sup>35</sup>. Las secuestrinas se unen a las células endoteliales a través de ICAM-1, el receptor de trombospondina, y la glucoforina CD46, que eliminan de la circulación los hematíes infectados por paludismo<sup>185</sup> (Fig. 9-56). De este modo, los hematíes con formas anulares inmaduras del parásito, que son flexibles y pueden pasar a través del bazo, circulan en la sangre, mientras que los hematíes con esquizontes maduros, que son más rígidos, eluden el secuestro esplénico. Además, la secuestrina hace que los hematíes se unan por medio de la trombospondina a otros hematíes no infectados y formen rosetas con los mismos.

La afectación cerebral por *P. falciparum*, que origina más del 80 % de las muertes en niños, se debe a la adherencia de los parásitos a las células endoteliales del cerebro. *P. falciparum* parasita las células endoteliales en el cerebro. Los pacientes con paludismo cerebral tienen cantidades elevadas de ICAM-1, el receptor de la trombospondina, y de CD46 en sus células endoteliales cerebrales (quizá activados por citocinas como TNF), a los que se unen los hematíes infectados.

**MORFOLOGÍA.** La infección por *P. falciparum* produce inicialmente congestión y aumento de tamaño del **bazo**, que puede superar los 1000 g de peso. Los parásitos están presentes en el interior de los hematíes y hay un aumento de la actividad fagocítica de las células reticuloendoteliales. En el paludismo crónico, el bazo cada vez es más fibroso y quebradizo, con una gruesa cápsula y trabéculas fibrosas. El parénquima es de color gris o negro, porque las células fagocíticas contienen el pigmento hemozoína, granular, de color marrón negro, levemente birrefringente. Además, hay numerosos macrófagos cargados de parásitos, hematíes y detritus celulares.

Con la progresión del paludismo, el **hígado** va aumentando progresivamente de tamaño y pigmentándose. Las células de Kupffer están cargadas de pigmento, parásitos y detritus celulares, aunque también hay algo de pigmento en las células parenquimatosas. Se pueden encontrar células fagocíticas pigmentadas dispersas por médula ósea, ganglios linfáticos, tejido subcutáneo y pulmones. Los riñones suelen estar agrandados y congestivos, con gránulos de pigmento en los glomérulos y cilindros de hemoglobina en los túbulos.

En el **paludismo cerebral maligno** producido por *P. falciparum*, los vasos sanguíneos están tapados por hematíes parasitados, en el interior de los cuales se observa un punteado de pigmento hemozoína (Fig. 9-57). Alrededor de los vasos se observan anillos hemorrágicos, probablemente relacio-



Figura 9-57

Hematíes infectados por *Plasmodium falciparum* marginados en el interior de una vena, en un caso de paludismo cerebral.

nados con una hipoxia local por la estasis vascular, y pequeñas reacciones inflamatorias focales (los denominados granulomas del paludismo o de Dürck). Si la hipoxia es más intensa, se produce una degeneración de las neuronas, reblandecimiento isquémico focal y ocasionales infiltrados inflamatorios en las meninges.

En el **corazón** pueden aparecer lesiones hipóxicas focales inespecíficas debidas a la anemia progresiva y a la estasis circulatoria en pacientes con infección crónica. En algunos de ellos, el miocardio muestra infiltrados intersticiales focales. Finalmente, en el paciente no inmunizado, el edema pulmonar o el shock con CID puede causar la muerte, a veces en ausencia de otras lesiones características.

## Babesiosis

*Babesia microti* es un protozoo parecido a los microorganismos del paludismo y que es transmitido por las mismas garrapatas de la enfermedad de Lyme<sup>186</sup>. Las babesias parasitan los hematíes y producen fiebre y anemia hemolítica. Los síntomas son leves, excepto en individuos debilitados o esplenectomizados, que pueden desarrollar parasitemias graves y mortales. Los pacientes esplenectomizados también pueden infectarse por *Babesia bovis*, que origina una enfermedad en el ganado vacuno con importante repercusión económica (fiebre de Texas del ganado vacuno).

**MORFOLOGÍA.** En los frotis de sangre, *Babesia* es parecida a las formas anulares de *P. falciparum*, aunque carece del pigmento hemozoína (Fig. 9-58). Forma tétradas características, que son diagnósticas. El nivel de parasitemia por *B. microti* es una buena indicación de la gravedad de la infección: 1 % en casos leves y superior al 30 % en pacientes esplenectomizados, que también presentan una llamativa eritro-

fagocitosis relacionada con la destrucción de los hematíes. En los casos mortales, los hallazgos anatómicos corresponden al shock e hipoxia, e incluyen ictericia, necrosis hepática, necrosis tubular renal aguda, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, hemólisis y hemorragias viscerales.

## Leishmaniasis

La leishmaniasis es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel, mucosas o vísceras, producida por un protozoo cinetoplastido, intracelular obligado, transmitido a través de la picadura de flebótomos infectados. La leishmaniasis es endémica en Oriente Medio, Sur de Asia, África y Latinoamérica, de manera que muchos soldados norteamericanos se infectaron por *Leishmania* durante la operación Tormenta del Desierto<sup>187</sup>. También puede ser epidémica, como es el caso trágico del Sur de Sudán, donde decenas de miles de personas han fallecido de leishmaniasis visceral. Finalmente, la infección por *Leishmania*, de la misma forma que la causada por otros microorganismos intracelulares (micobacterias, histoplasma, toxoplasma y tripanosomas), está exacerbada en el SIDA.

**Patogenia.** La forma infecciosa de *Leishmania* es un parásito flagelado, delgado, liberado en la dermis del huésped junto con la saliva de los flebótomos, que potencia la capacidad infecciosa del parásito<sup>188</sup>. La amplitud de la extensión de los amastigotos por el organismo viene determinada por la especie de *Leishmania*. La enfermedad cutánea está producida por *L. major* y *L. aethiopica* en el Viejo Mundo, y por *L. mexicana* y *L. braziliensis* en el Nuevo Mundo; la enfermedad mucocutánea (también llamada espundia) es producida por *L. braziliensis*, y la enfermedad visceral que afecta a hígado y bazo es producida por *L. donovani*, en el Viejo Mundo, y por *L. chagasi*, en el Nuevo Mundo. Una explicación del tropismo de la leishmania parece ser la temperatura, ya que los parásitos que producen enfermedad visceral crecen a 37 °C *in vitro*, mientras que los parásitos que producen enfermedad mucocutánea sólo crecen a 34 °C.

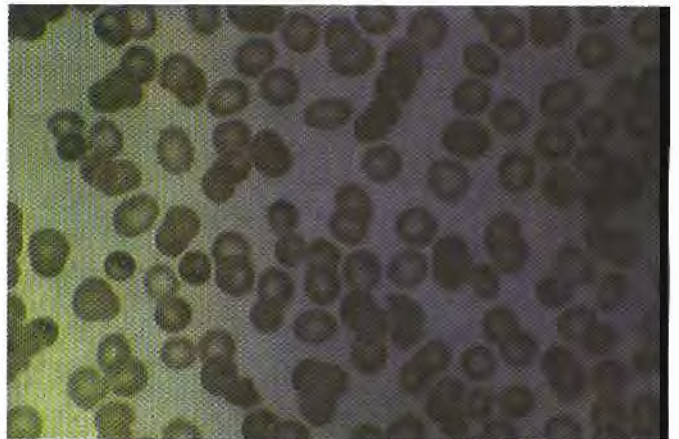


Figura 9-58

Eritrocitos repletos de *Babesia microti*.

Las leishmanias son fagocitadas por los macrófagos, y la acidez del interior del fagolisosoma hace que se transformen en amastigotos redondeados, que carecen de flagelo pero contienen una única estructura alargada parecida a las mitocondrias llamada cinetoplasto<sup>189</sup>. Los amastigotos de *Leishmania* son los únicos protozoos que sobreviven y se reproducen en los fagolisosomas de los macrófagos, con un pH de 4.5. Los amastigotos están protegidos de la acidez intravacuolar por una ATPasa transportadora de protones, que mantiene el pH intracelular del parásito a 6.5. Las leishmanias también tienen en su superficie dos abundantes glucoconjugados unidos a lípidos de anclaje, que parecen ser importantes para su virulencia<sup>190</sup>. Los primeros, o *lipofosfoglucanos*, son glucolípidos que forman un denso glicocálix y se unen a C3b o iC3b. No obstante, los microorganismos resisten la lisis por las fracciones C5-C9 del complemento y son fagocitados por los macrófagos a través de los receptores del complemento CR1 (LFA 1) y CR3 (integrina Mac-1). Los lipofosfoglucanos también pueden proteger a los parásitos del interior de los fagolisosomas eliminando los radicales de oxígeno e inhibiendo las enzimas lisosomales. El segundo glucoconjugado, *gp 63*, es una proteína dependiente del cinc que rompe el complemento y algunas enzimas antimicrobianas lisosomales.

Como en el caso de la infección por *M. leprae*, la gravedad de la enfermedad producida por *Leishmania* viene determinada por la respuesta inmunitaria del huésped. Los individuos con inmunidad celular específica frente al parásito son capaces de controlar la infección o producir granulomas con escasos parásitos, mientras que los individuos anérgicos muestran lesiones difusas formadas por macrófagos cargados de parásitos. El organismo elimina las leishmanias mediante mecanismos de inmunidad celular, que se reflejan en la positividad de la reacción de hipersensibilidad retardada frente a extractos de *Leishmania* inyectados en la piel (*prueba de leishmanina*). Los linfocitos T colaboradores CD4+ específicos contra el parásito de clase T<sub>H</sub>1 secretan interferón- $\gamma$  que, junto con TNF- $\alpha$  secretado por otros macrófagos, activa los fagocitos que destruyen a los parásitos mediante metabolitos de oxígeno tóxicos o ácido nítrico (o ambos)<sup>191</sup>. Por el contrario, la regulación negativa de la respuesta inmunitaria que conduce a la anergia con progresión de la enfermedad puede estar causada por células T colaboradoras CD4+ de clase T<sub>H</sub>2 específicas contra el parásito, que secretan IL-4 que inhibe la activación de los macrófagos, a través del interferón- $\gamma$ ; así como la secreción de TNF- $\alpha$ .

**MORFOLOGÍA.** *Leishmania* produce cuatro lesiones diferentes en el ser humano: viscerales, cutáneas, mucocutáneas y cutáneas difusas. En la **leishmaniasis visceral**, *L. donovani* o *L. chagasi* invaden los macrófagos del sistema reticuloendotelial y producen una enfermedad sistémica grave, caracterizada por hepatoesplenomegalia, adenopatías, pancitopenia, fiebre y pérdida de peso. El bazo puede pesar hasta 3 kg y los ganglios linfáticos medir hasta 5 cm de diámetro. Las células fagocíticas están agrandadas y llenas de *Leishmania*, las células plasmáticas son numerosas y desaparece la arquitectura normal del bazo (Fig. 9-59). En los estadios finales, el hígado se fibrosa. Las células fagocíticas llenan la

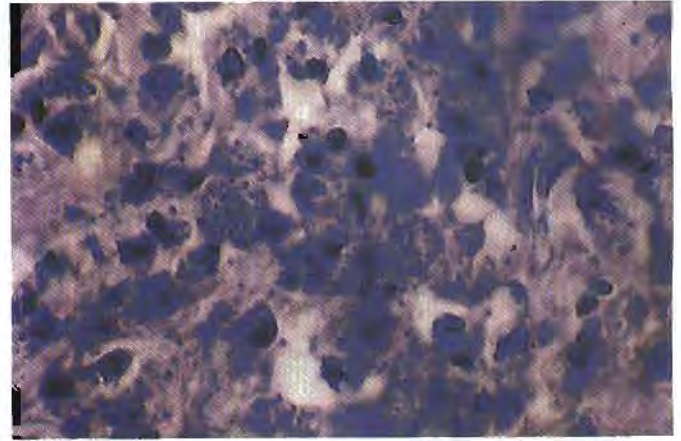


Figura 9-59

Parásitos de *Leishmania donovani* en el interior de macrófagos de un ganglio linfático en la leishmaniasis visceral (kala-azar).

médula ósea y también se pueden encontrar en pulmones, sistema gastrointestinal, riñones, páncreas y testículos. Suele haber una hiperpigmentación cutánea en las extremidades, motivo por el cual la enfermedad se denomina kala-azar o «fiebre negra» en Hindi. En los riñones, puede haber una glomerulonefritis mesangioproliferativa mediada por inmunocomplejos y, en casos avanzados, depósitos de amiloide. La sobrecarga del sistema reticuloendotelial por los parásitos predispone a los pacientes a las infecciones bacterianas, que suelen ser la causa del fallecimiento. Las hemorragias debidas a trombocitopenia también pueden ser mortales.

La **leishmaniasis cutánea**, producida por *L. major*, *L. mexicana* y *L. braziliensis*, es una enfermedad localizada, relativamente leve, que consiste en una única úlcera en una zona de piel expuesta. La lesión (a veces denominada «botón de Oriente» o «úlcera tropical») comienza con una pápula pruriginosa rodeada por un halo indurado; evoluciona a una úlcera superficial, de crecimiento lento y bordes irregulares, y habitualmente se cura sin tratamiento en el transcurso de 6 meses. Microscópicamente, la lesión es granulomatosa, habitualmente con muchas células gigantes y escasos parásitos.

La **leishmaniasis mucocutánea**, producida por *L. braziliensis*, sólo se encuentra en América. Las lesiones son húmedas, ulceradas o no ulceradas, pueden ser deformantes y afectan a la laringe y zonas de transición mucocutáneas en el tabique nasal, ano o vulva. Histológicamente se observa un infiltrado inflamatorio mixto con histiocitos llenos de parásitos junto con linfocitos y células plasmáticas. Posteriormente, la reacción tisular se hace granulomatosa y disminuye el número de parásitos. Finalmente, las lesiones remiten y cicatrizan, aunque por mecanismos mal conocidos pueden presentar reactivaciones después de largo tiempo.

La **leishmaniasis cutánea difusa** es una forma rara de infección dérmica que sólo se presenta en Etiopía y zonas vecinas del África Oriental, y en Vene-

zuela, Brasil y México. La leishmaniasis cutánea difusa comienza como un nódulo cutáneo único, que continúa extendiéndose hasta que toda la superficie corporal está cubierta por lesiones nodulares muy irregulares. Estas lesiones, que parecen queloides o grandes verrugas, frecuentemente se confunden con los nódulos de la lepra lepromatosa, por lo que los pacientes pueden ser enviados incorrectamente a una leprosería. Las lesiones no se ulceran, pero contienen grandes conglomerados de macrófagos espumosos cargados de leishmanias. Los pacientes suelen presentar anergia no sólo a la leishmanina sino también a otros antígenos cutáneos, y las lesiones responden mal al tratamiento.

Infiltración de linfocitos, células plasmáticas y macrófagos llenos de parásitos muertos. Los tripanosomas, que son pequeños y difíciles de visualizar, se concentran en las asas capilares, como las de los plexos coroideos y los glomérulos. Cuando los parásitos rompen y atraviesan la barrera hematoencefálica e invaden el sistema nervioso central, se produce una leptomeningitis que se extiende a los espacios perivasculares de Virchow-Robin y, finalmente, una panencefalitis desmielinizante. Son frecuentes las células plasmáticas con glóbulos de glucoproteínas, denominadas **células en llama** o **células de Mott**. La enfermedad crónica produce una caquexia progresiva y los pacientes, sin energía y con funciones mentales alteradas, fallecen.

## Tripanosomiasis africana

Los tripanosomas africanos son cinetoplastidos que proliferan como formas extracelulares en la sangre y producen fiebres mantenidas o intermitentes, adenopatías, esplenomegalia, disfunción cerebral progresiva (enfermedad del sueño), caquexia y muerte. La infección por *Trypanosoma rhodesiense* suele ser aguda y virulenta. Su vector, la mosca tse-tse, prefiere las llanuras de las sabanas del este de África. La infección por *T. gambiense* tiende a cronificarse y es más frecuente en África Occidental. *T. brucei brucei*, al que los hombres se han hecho refractarios, causa estragos en el ganado bovino y ovino de millones de kilómetros cuadrados de África Oriental<sup>192</sup>.

**Patogenia.** Los tripanosomas africanos están cubiertos por una única proteína unida a glucolípidos, muy abundante, llamada glucoproteína variable de superficie (VSG)<sup>193</sup>. Cuando va aumentando el número de parásitos en el torrente circulatorio, el huésped produce anticuerpos contra la VSG, que, junto con los fagocitos, destruyen la mayor parte de los microorganismos y dan lugar a un pico febril. Sin embargo, un pequeño número de parásitos sufre un reordenamiento genético y produce una VSG diferente, que elude momentáneamente la respuesta inmunitaria del huésped. Estos clones se multiplican hasta que el huésped reconoce su VSG y los destruye, comenzando entonces el relevo de otro clon con una nueva VSG. De esta manera, los tripanosomas africanos producen oleadas de fiebre antes de acabar por vencer las defensas del huésped e invadir el sistema nervioso central. Una segunda forma importante por la que el parásito evita el sistema inmunitario del huésped es secretando un factor de estimulación linfocitaria que se une a las moléculas CD8 de las células T supresoras y hace que secreten interferón- $\gamma$ , que es un potente estimulador del crecimiento de los parásitos. Se desconocen los mecanismos precisos de la lesión tisular, aunque parece que participan los complejos antígeno-anticuerpo y la liberación de enzimas lisosomales procedentes de la degeneración de fagocitos.

**MORFOLOGÍA.** En el lugar de la picadura del insecto se observa una gran úlcera eritematosa, de consistencia firme, con numerosos parásitos rodeados por un denso infiltrado inflamatorio fundamentalmente mononuclear. Al cronificarse, los ganglios linfáticos y el bazo aumentan de tamaño debido a la hiperplasia e

## Enfermedad de Chagas

*Trypanosoma cruzi* es un protozoo cinetoplastido, intracelular, que produce la tripanosomiasis americana o enfermedad de Chagas, la causa más frecuente de insuficiencia cardíaca en Brasil y en los países latinoamericanos vecinos. Las infecciones por *T. cruzi* son exacerbadas por el SIDA que, desgraciadamente, es cada vez más frecuente en las poblaciones homosexuales y heterosexuales de Brasil. *T. cruzi* se transmite de persona a persona a través de las «chinchas besadoras» (triatómidos), que viven en las grietas de las casas viejas, se alimentan de sus habitantes cuando duermen y eliminan parásitos contagiosos por las heces; estos últimos penetran en el huésped a través de la piel lesionada o de las mucosas. En el punto de entrada de la piel puede haber un nódulo eritematoso transitorio, denominado *chagoma*.

**Patogenia.** *Trypanosoma cruzi* tiene en su superficie un homólogo de la proteína reguladora del complemento humano, el factor acelerador del deterioro (DAF, *decay-accelerating factor*)<sup>195</sup>. Igual que el DAF humano, el homólogo parasitario se une a través de un glucosilfosfatidilinositol, liga C3b e inhibe la formación de C3 convertasa y la activación de la vía alternativa del complemento.

Al menos dos proteínas diferentes de la superficie de *T. cruzi* participan en la penetración del parásito en los macrófagos y otras células. La primera, una *trans-sialidasa* parasitaria, elimina los residuos de ácido siálico de la célula huésped y los transfiere a la proteína de superficie del parásito, que se une a las células huésped. La segunda, una proteína llamada *penetrina*, en la superficie de *T. cruzi*, se une a las proteínas de la matriz extracelular, heparina, heparán sulfato y colágeno, y participa en la invasión por los parásitos de las células huésped. *T. cruzi* evita la destrucción por los macrófagos mediante un desplazamiento rápido desde el lisosoma al citosol de la célula huésped. Nuevamente, participan dos proteínas del parásito. 1) Una *neuraminidasa* parasitaria, que elimina los residuos de ácido siálico de las proteínas del huésped que rodean al lisosoma, con lo que desestabiliza esta organela, y 2) estimulado por el pH ácido del interior del lisosoma, el parásito libera *hemolisinas*, que forman poros y rompen las membranas lisosomales<sup>197</sup>. Los parásitos se reproducen, en forma de amastigotos redondeados, en el citoplasma de las células huésped y posteriormente desarrollan flagelos, rompen las células, penetran



en el torrente circulatorio y en los músculos esqueléticos y corazón, o bien infectan «chinchas besadoras» cuando los insectos chupan sangre.

En la enfermedad de Chagas aguda, que en la mayor parte de los individuos es leve, la lesión cardíaca se produce por invasión directa de las células miocárdicas por los microorganismos, con las consiguientes alteraciones inflamatorias. En raras ocasiones, los pacientes con enfermedad de Chagas aguda presentan parasitemia importante, fiebre o dilatación cardíaca progresiva con insuficiencia cardíaca, adenopatías generalizadas o esplenomegalia. En la *enfermedad de Chagas crónica*, que se produce en el 20 % de los pacientes infectados 5 a 15 años después de la infección inicial, las lesiones cardíacas y digestivas parecen ser el resultado de la respuesta autoinmunitaria inducida por *T. cruzi*, que todavía está presente en escaso número. La llamativa infiltración inflamatoria del miocardio puede estar inducida por el escaso número de microorganismos presente, como ocurre con los granulomas micobacterianos (véase anteriormente)<sup>198</sup>. De manera alternativa, los parásitos pueden inducir una respuesta autoinmunitaria de anticuerpos y células T, que reaccionan con las proteínas del parásito y también tienen reacciones cruzadas con las células miocárdicas y nerviosas del huésped, linfocitos y proteínas extracelulares como la laminina. La lesión de las células miocárdicas y de las vías de conducción ocasiona una miocardiopatía dilatada y arritmias cardíacas, mientras que las lesiones del plexo miéntérico producen una dilatación de colon y esófago. La lesión autoinmunitaria en un modelo experimental en ratones está mediada por células T colaboradoras CD4+<sup>199</sup>.

**MORFOLOGÍA.** En la miocarditis aguda mortal, las alteraciones están distribuidas de forma difusa por todo el corazón. Los cúmulos de leishmanias producen tumefacción de las fibras miocárdicas y forman pseudoquistes intracelulares. Hay una necrosis focal de las células miocárdicas acompañada de un denso infiltrado inflamatorio intersticial agudo, extenso por todo el miocardio (Capítulo 13), y es frecuente la dilatación de las cuatro cámaras cardíacas.

En la *enfermedad de Chagas crónica*, que en algunos casos se ha tratado mediante trasplante cardíaco, el corazón típicamente está dilatado, redondeado y aumentado de tamaño y peso. Con frecuencia hay trombos murales que, en la mitad de las autopsias realizadas a estos pacientes, dan lugar a émbolos o infartos pulmonares o sistémicos. Histológicamente, el infiltrado inflamatorio intersticial y perivascular está formado por linfocitos, células plasmáticas y monocitos, y es más intenso en la rama derecha del sistema de conducción cardíaco. Existen focos aislados de necrosis de células miocárdicas y fibrosis intersticial, especialmente en el ápex del ventrículo izquierdo, que pueden dar lugar a dilatación aneurismática. En los focos endémicos en Brasil, la mitad de los pacientes con carditis mortal también presenta dilatación del esófago o el colon, aparentemente relacionada con la lesión de la inervación intrínseca de estos órganos. Sin embargo, en fases más avanzadas, cuando aparecen estas alteraciones, no es posible detectar la presencia de parásitos en estos ganglios.

## Triquinosis

*Trichinella spiralis* es un parásito nematodo que se adquiere por ingestión de carne de cerdo incorrectamente cocinada, procedente de animales infectados por ingestión de ratas o restos de cerdo infectados por *T. spiralis*. En Estados Unidos, el número de cerdos infectados por *T. spiralis* se redujo desde el 11 al 0.5 % entre 1950 y 1968, con la consiguiente disminución de la infección por *T. spiralis* en autopsias del 16 al 4 %. La triquinosis sigue siendo un problema en zonas donde se ingiere carne de cerdo mal cocinada.

En el intestino humano, los parásitos de *T. spiralis* evolucionan a formas adultas, que producen y liberan larvas capaces de penetrar en los tejidos. Las larvas se diseminan por vía hematogena y penetran en las células musculares ocasionando fiebre, mialgias, eosinofilia importante y edema periorbitario. Con mucha menor frecuencia, los pacientes pueden presentar disnea (por invasión del diafragma), encefalitis e insuficiencia cardíaca. En el músculo esquelético estriado, las larvas de *T. spiralis* se transforman en parásitos intracelulares, aumentan llamativamente de tamaño y modifican la célula muscular huésped (denominada célula nodriza), que pierde sus estriaciones, adquiere una cápsula de colágeno y desarrolla un plexo de neovascularización a su alrededor<sup>200</sup>. El complejo parásito-célula nodriza es asintomático y puede existir durante años antes de calcificarse. Los anticuerpos contra las larvas, entre los que se incluye un epitopo carbohidrato inmunodominante, denominado tyvelose, pueden evitar la reinfección y son útiles para el diagnóstico serológico<sup>201</sup>. Aunque los eosinófilos son muy numerosos, su papel exacto es desconocido, ya que ratones en los que se han eliminado los eosinófilos con anticuerpos contra IL-5, la linfoquina que estimula los eosinófilos, no son más susceptibles a la primoinfección o reinfección por *T. spiralis*.

**MORFOLOGÍA.** Durante la fase invasora de la triquinosis, la destrucción celular puede ser extensa pero rara vez es mortal. En el **corazón**, hay una miocarditis intersticial parcheada caracterizada por la presencia de muchos eosinófilos y células gigantes. La miocarditis puede evolucionar a una cicatrización. Las larvas no se enquistan y son difíciles de identificar, ya que mueren y desaparecen. En los **pulmones**, las larvas atrapadas producen edema y hemorragias focales, a veces con un infiltrado alérgico repleto de eosinófilos. En el **sistema nervioso central**, las larvas producen un infiltrado difuso de linfocitos y eosinófilos con gliosis focal en el interior y alrededor de los pequeños capilares del cerebro.

*T. spiralis* suele enquistarse en los músculos esqueléticos estriados con mayor aporte sanguíneo como diafragma, músculos extraoculares, laringeos, deltoides, gemelos e intercostales (Fig. 9-60). Las larvas miden aproximadamente 1 mm y están rodeadas de vacuolas recubiertas por membranas en el interior de las células nodriza, que a su vez están rodeadas de nuevos vasos sanguíneos y un infiltrado de linfocitos y células plasmáticas. Este infiltrado es mayor alrededor de los parásitos muertos, que acaban calcificándose y dejando cicatrices características muy útiles para el diagnóstico retrospectivo de triquinosis.

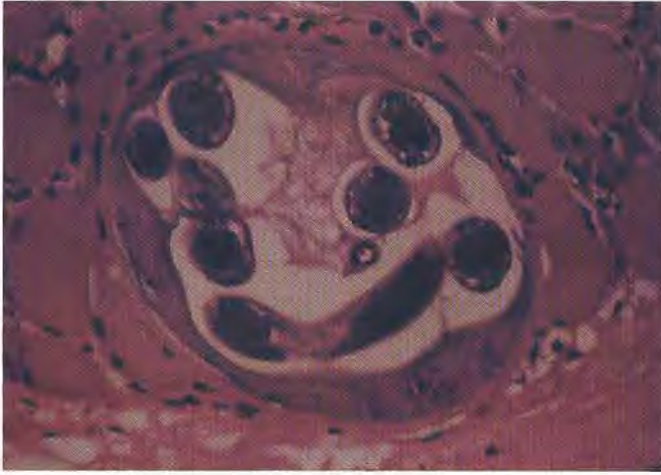


Figura 9-60

Larva de *Trichinella spiralis* enrollada en el interior de una célula muscular esquelética.

## Ancilostomiasis

Los ancilostomas, principalmente *Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus*, infectan el intestino delgado de casi 1000 millones de personas, principalmente en los países en vías de desarrollo de los trópicos, y dan lugar a una anemia de grado suficiente como para producir la exanguinación diaria de 1.5 millones de personas<sup>202</sup>. Los huevos de los ancilostomas son eliminados con las heces, se refugian en la tierra e infectan a las personas a través de la piel. Las larvas pasan desde el torrente sanguíneo hasta los pulmones, en donde alcanzan los alvéolos y son eliminadas mediante la tos y deglutidas. Las larvas maduran hacia formas adultas, que se fijan en la pared intestinal mediante sus grandes dientes y chupan la sangre del huésped. *Ancylostoma*, que consume diariamente 0.2 mL de sangre por cada gusano, da lugar a una anemia grave (con aletargamiento, debilidad y, en ocasiones, muerte) debido a que el paciente puede estar infectado con más de 100 gusanos. Este parásito ilustra el principio al que se aludió al inicio del capítulo de que la gravedad de las infecciones producidas por helmintos, que no se dividen en el interior del huésped, es proporcional al número de gusanos infectantes. Además, las personas infectadas por *Ancylostoma* suelen presentar también malnutrición y déficit de hierro, lo que exacerba su anemia. *Necator*, que consume sólo la décima parte de sangre que *Ancylostoma*, da lugar a una anemia de grado más leve.

Los factores de virulencia más importantes secretados por los ancilostomas son: 1) una proteína anticoagulante denominada AcAP que inactiva el factor de la coagulación Xa, 2) antioxidantes que inhiben el óxido nítrico y otros radicales reactivos del oxígeno, 3) una anticolinesterasa que inhibe las neuronas intestinales y 4) una hialuronidasa que destruye los tejidos del huésped<sup>203</sup>. Más que fármacos dirigidos contra estas proteínas, se están desarrollando vacunas para inducir la aparición de anticuerpos con capacidad inhibitoria<sup>204</sup>.

## Cisticercosis y enfermedad hidatídica

*Taenia solium* y *Echinococcus granulosus* son cestodos que invaden los tejidos y causan la cisticercosis y las infecciones hidatídicas, respectivamente. Dependiendo de la vía de infección, *T. solium* produce leves síntomas abdominales, causados por un gusano adulto solitario en la luz intestinal, o convulsiones, aumento de la presión intracraneal y alteraciones mentales, producidas por la presencia de quistes de *T. solium* en el tejido cerebral. Los gusanos adultos proceden de la ingestión de carne de cerdo mal cocinada que contiene cisticercos de *T. solium*. Los gusanos pueden tener varios centímetros de largo, se unen a la pared intestinal por su escólex en forma de gancho y liberan por las heces segmentos de proglótides y miles de huevos cada día. Cuando los huevos son ingeridos, las larvas penetran en la pared intestinal, se diseminan por vía hematológica y se enquistan en el sistema nervioso central, ocasionando una cisticercosis cerebral. Los quistes de *T. solium* secretan una proteína llamada antígeno B, que se une al colágeno y al primer componente del complemento, inhibiendo de esta forma la activación de la vía clásica<sup>205</sup>.

**MORFOLOGÍA.** Se pueden encontrar cisticercos en cualquier órgano, pero las localizaciones más frecuentes son el cerebro, músculos, piel y corazón. Los síntomas cerebrales dependen de la localización de los quistes en meninges, sustancia gris y sustancia blanca, acueducto de Silvio y forámenes ventriculares. Los quistes son ovoides, blancos u opalescentes, de tamaño que no suele superar 1.5 cm y contienen un escólex invaginado con gancho inmerso en un líquido claro (Fig. 9-61). La pared del quiste supera los 100  $\mu\text{m}$  de espesor, es rica en glucoproteínas y —si está intacta, despierta escasa reacción en el huésped. Sin embargo, cuando los quistes degeneran, se produce una inflamación seguida de cicatrización focal y calcificaciones, que pueden ser visibles en la radiología.

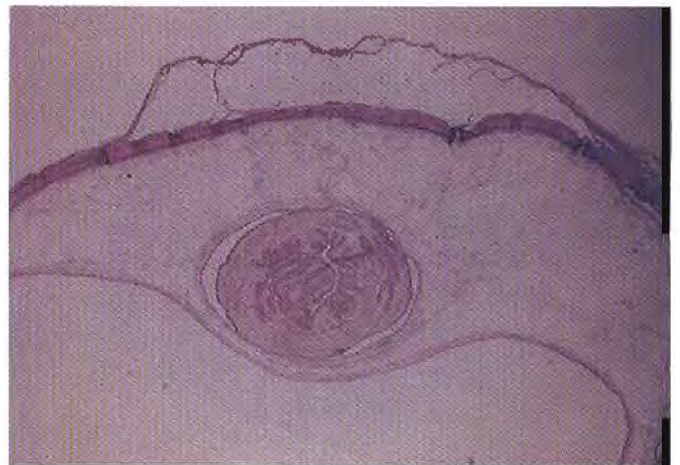


Figura 9-61

Parte de un quiste de cisticercos.

Aproximadamente, las dos terceras partes de los quistes humanos de *E. granulosus* se encuentran en el hígado, el 5 al 15 % en el pulmón y el resto en huesos, cerebro u otros órganos. En los diferentes órganos, las larvas se alojan en el interior de los capilares e inicialmente inducen una reacción inflamatoria que está constituida principalmente por leucocitos mononucleares y eosinófilos. Muchas de estas larvas son destruidas, pero otras se enquistan. Los quistes se inician como formaciones microscópicas y aumentan progresivamente de tamaño, de manera que al cabo de 5 o más años pueden adquirir un diámetro superior a 10 cm. Con un contenido de líquido opalescente, se observa una capa germinativa, nucleada e interna, así como una capa opaca, no nucleada y externa. La capa externa no nucleada es característica y presenta innumerables láminas delgadas como si estuviera constituida por muchas capas de gelatina. Por fuera de esta capa opaca se observa la reacción inflamatoria del huésped, que incluye una zona de fibroblastos, células gigantes y células mononucleares con eosinófilos. Con el transcurso del tiempo, se forma una cápsula fibrosa densa. Cuando estos quistes han estado presentes durante aproximadamente 6 meses, aparecen quistes hijos en su interior. Inicialmente, estos quistes hijos aparecen como pequeñas proyecciones de la capa germinativa, que desarrollan vesiculación central y forman de esta manera pequeñas cápsulas. Los escólices del gusano aparecen en la parte interna de estas cápsulas y se separan de la capa germinativa, dando lugar a un sedimento fino y arenoso en el líquido hidatídico.

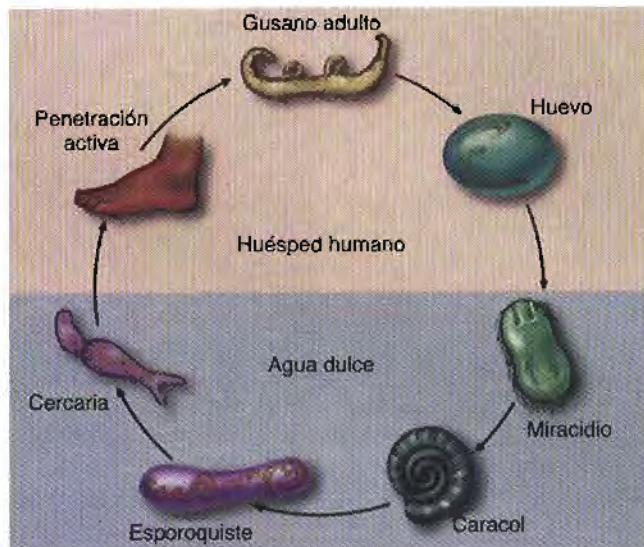


Figura 9-62

Ciclo vital del esquistosoma.

## Esquistosomiasis

La esquistosomiasis es la enfermedad producida por helmintos más importante, afecta aproximadamente a 200 millones de personas al año y causa cerca de 250 000 fallecimientos anuales. La mortalidad se debe fundamentalmente a la presencia de fibrosis y granulomas hepáticos, producidos por *Schistosoma mansoni* en Latinoamérica, África y Oriente Medio, y por *S. japonicum* y *S. mekongi* en el Este Asiático. Además, *S. haematobium*, que se encuentra en África, produce hematuria y enfermedad granulomatosa de la vejiga, dando lugar a una uropatía obstructiva crónica.

**Ciclo vital.** La esquistosomiasis se transmite por los caracoles de agua dulce que viven en las aguas tranquilas de los ríos tropicales, lagos y diques para regadíos, donde irónicamente han ligado el desarrollo de la agricultura con la expansión de la esquistosomiasis (Fig. 9-62). Las larvas infecciosas de *Schistosoma* nadan en el agua y penetran en la piel humana con ayuda de potentes enzimas proteolíticas que degradan la capa queratinizada. En el interior de la piel, las larvas de *Schistosoma* producen un glucocálix de superficie que protege los organismos de la lesión osmótica; sin embargo, este glucocálix activa la vía alternativa del complemento y es reconocido por muchos anticuerpos antiesquistosoma humanos. Los esquistosomas migran por la red vascular periférica, atraviesan los pulmones y se asientan en el sistema venoso pélvico o

portal, donde evolucionan a esquistosomas adultos masculinos y femeninos. Las hembras producen cientos de huevos al día, alrededor de los cuales se desarrollan granulomas y fibrosis, las principales manifestaciones patológicas de la esquistosomiasis. Algunos huevos de *Schistosoma* atraviesan las venas portales hacia la pared del intestino y la luz del colon, y son eliminados por las heces, liberados al agua en forma de miracidios que infectan a los caracoles, completando así el ciclo vital.

**Patogenia.** Los huevos de *Schistosoma mansoni* producen lesiones hepáticas de diversas maneras. En primer lugar, las sustancias liberadas por los huevos de *Schistosoma* son directamente hepatotóxicas, ya que estas lesiones aparecen en ratones con inmunodeficiencia combinada grave que carecen de células T y B<sup>207</sup>. En segundo lugar, los huevos inducen una acumulación de macrófagos y formación de granulomas mediados por TNF y células colaboradoras T<sub>H</sub>1 y T<sub>H</sub>2<sup>208</sup>. Las células T colaboradoras T<sub>H</sub>2 son responsables de la eosinofilia, la mastocitosis y los elevados niveles séricos de IgE en la esquistosomiasis humana, ya que estas células secretan: IL-4, que induce la síntesis de IgE por las células B; IL-3 e IL-4, que estimulan la mastocitosis, e IL-5, que es un factor de crecimiento para los eosinófilos. La resistencia a la reinfección por esquistosomas después del tratamiento está en relación con los niveles de IgE, mientras que la proteína básica principal de los eosinófilos puede destruir los esquistosomas larvarios. En tercer lugar, los huevos liberan factores que estimulan a los linfocitos para secretar una linfocina fibrogénica que, a su vez, estimula la proliferación de fibroblastos y la fibrosis portal<sup>209</sup>. Esta exuberante fibrosis, desproporcionada con la lesión producida por los huevos y los granulomas, se produce en el 5 % de las personas infectadas por esquistosomas, y da lugar a una grave hipertensión portal, varices esofágicas y ascitis, los rasgos característicos de la esquistosomiasis grave.

**MORFOLOGÍA.** En las infecciones leves por *S. mansoni* o *S. japonicum* se observan granulomas del tamaño de una cabeza de alfiler, blanquecinos, diseminados en el intestino y el hígado. En el centro del granuloma está el huevo de *Schistosoma*, que contiene un miracidio; éste degenera con el tiempo y se calcifica. Los granulomas están formados por macrófagos, linfocitos, neutrófilos y eosinófilos; estos últimos son característicos de las infecciones por helmintos (Fig. 9-63). El hígado es de color oscuro, por la regurgitación de pigmentos hemoderivados procedentes de los esquistosomas intestinales, que al igual que los pigmentos del paludismo carecen de hierro y se acumulan en las células de Kupffer y en los macrófagos esplénicos.

En las infecciones graves por *S. mansoni* o *S. japonicum*, en el colon se pueden formar placas o pseudopólipos inflamatorios. La superficie del hígado está abombada y al corte se aprecian granulomas y una fibrosis portal extensa sin distorsión del parénquima por nódulos de regeneración. Como la triada portal fibrosa se parece a un tubo, la lesión se denomina fibrosis «en tubo» (Fig. 9-64). Muchos de estos espacios portales carecen de una luz venosa, lo que da lugar a hipertensión portal presinusoidal y a una importante esplenomegalia congestiva, varices esofágicas y ascitis. Los huevos de *Schistosoma* llegan al pulmón a través de las colaterales del sistema porta y pueden producir una arteritis pulmonar granulomatosa con hiperplasia de la íntima, obstrucción arterial progresiva y, finalmente, insuficiencia cardíaca (cor pulmonale). Histológicamente, en las arterias pulmonares se aprecia una interrupción de la elástica por granulomas y cicatrices, trombos luminales organizados y lesiones angiomasoides similares a las de la hipertensión pulmonar idopática (Capítulo 16). Los pacientes con esquistosomiasis hepatoesplénica también presentan una elevada frecuencia de glomerulopatías membranosas o mesangioproliferativas (Capítulo 21), en las que los glomérulos contienen depósitos de inmunoglobulinas y complemento, pero rara vez antígeno parasitario.

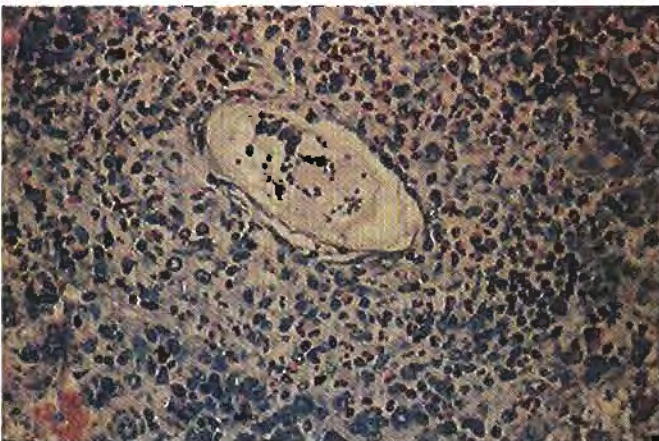


Figura 9-63

Granuloma de *Schistosoma mansoni* con un huevo que contiene un miracidio (centro) y numerosos eosinófilos diseminados.

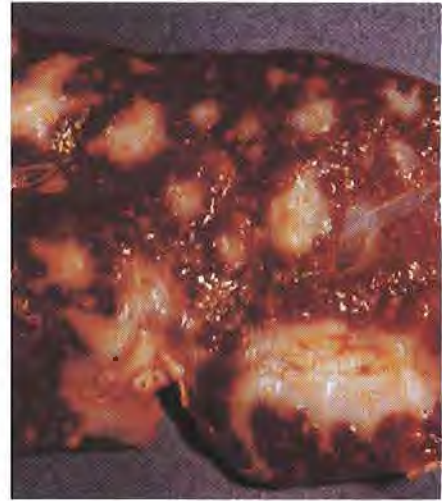


Figura 9-64

Fibrosis hepática en tubo debido a infección crónica por *Schistosoma japonicum*.

En la infección por *S. haematobium* aparecen inicialmente placas inflamatorias en la vesícula, debidas al depósito masivo de huevos y granulomas que, cuando se erosionan, ocasionan hematuria (véase la Fig. 9-15). Posteriormente, los granulomas se calcifican y pueden tener un aspecto «arenoso», tapizando toda la pared de la vejiga y dando lugar a un denso anillo concéntrico (vejiga calcificada) en la radiología. La complicación más frecuente de la infección por *S. haematobium* es la inflamación y fibrosis de las paredes ureterales, que ocasionan obstrucción, hidronefrosis y pielonefritis crónica. También hay relación entre la esquistosomiasis urinaria y el carcinoma epidermoide de vejiga (Capítulo 22).

## Filariasis linfática

La filariasis linfática es transmitida por mosquitos y producida por dos nematodos muy relacionados entre sí, *Wuchereria bancrofti* y *Brugia malayi*, que son responsables del 90 y el 10 %, respectivamente, de los 90 millones de infecciones en el mundo. En las zonas endémicas, que comprenden partes de Latinoamérica, África subsahariana y Sudeste Asiático, las filarias ocasionan un espectro de enfermedades que incluye: 1) microfilaremia asintomática; 2) linfadenitis crónica con tumefacción de la extremidad correspondiente o del escroto (elefantiasis), y 3) eosinofilia pulmonar tropical. Como sucede con la lepra y las infecciones por *Leishmania*, algunas de las diferentes manifestaciones de los procesos producidos por filarias linfáticas se deben interpretar en el contexto de los diferentes pautones de respuestas de las células T del huésped frente a los parásitos<sup>210</sup>.

**Patogenia.** Las larvas infecciosas liberadas durante la picadura por los mosquitos en el interior de los tejidos evolucionan en los conductos linfáticos a machos y hembras adultos,

que se aparean y producen microfilarias que penetran en el torrente circulatorio. Experimentos realizados en ratones desnudos sugieren que las filarias adultas secretan una serie de factores que, por sí mismos, son capaces de producir dilatación linfática, linfedema y elefantiasis. Por el contrario, las microfilarias, incluso en número masivo, no son directamente tóxicas para el huésped.

En la filarisis linfática crónica, la lesión de los linfáticos es producida directamente por los parásitos adultos y por una respuesta inmunitaria mediada por células T colaboradoras  $T_H1$ , que forman granulomas alrededor de los parásitos adultos. En el torrente circulatorio no hay microfilarias por la lesión inmunitaria de los adultos y de ellas mismas.

Por el contrario, en pacientes con microfilaremia se produce una *respuesta hipoinmunitaria* frente a los parásitos circulantes, en relación con células colaboradoras  $T_H2$  específicas de las filarias, que ejercen una regulación inhibitoria sobre las células  $T_H1$  e inhiben la formación de granulomas<sup>211</sup>. Como la mayor parte de los pacientes microfilarémicos proceden de zonas con filarisis endémica, se especula que la respuesta hipoinmunitaria se debe a una exposición prenatal a los antígenos parasitarios que pueden llegar a ser tolerados por el huésped.

Por último, en la *eosinofilia pulmonar tropical* hay una *hipersensibilidad mediada por IgE* frente a las microfilarias. Tanto la IgE como los eosinófilos pueden ser secundarios a la secreción de IL-4 e IL-5, respectivamente, por células T colaboradoras  $T_H2$  específicas de filarias. La eosinofilia pulmonar tropical ocasiona una enfermedad pulmonar restrictiva, que se expone en el Capítulo 16.

**MORFOLOGÍA.** La filarisis crónica se caracteriza por linfedema persistente de escroto, pene, vulva, piernas o brazos (Fig. 9-65). Con frecuencia hay hidrocele y aumento de tamaño de los ganglios linfáticos. En las infecciones graves y prolongadas, puede observarse una exudación quillosa en el escroto agrandado, o una pierna con edema crónico puede desarrollar fibrosis subcutánea e hiperqueratosis epitelial, lesión denominada **elefantiasis**. La piel elefantásica muestra dilatación de los linfáticos dérmicos con extensos infiltrados linfocíticos y depósitos focales de colesterol; la epidermis está engrosada e hiperqueratósica. En los vasos o ganglios linfáticos que drenan el escroto se pueden observar filarias adultas (vivas, muertas o calcificadas) rodeadas por: 1) escasa o nula inflamación; 2) una intensa eosinofilia con hemorragia y fibrina (funiculoepididimitis recurrente por filarias); o 3) granulomas parecidos a los de las infecciones por micobacterias. La organización del exudado endolinfático da lugar a invaginaciones polipoides en los vasos con infiltrados linfocíticos y eosinófilos persistentes. Con el tiempo, el líquido del hidrocele, que suele contener cristales de colesterol, hemafes y hemosiderina, produce un engrosamiento y calcificación de la vaginal.

La afectación pulmonar por microfilarias se caracteriza por una eosinofilia producida por IgE anti-microfilarias circulantes que desencadenan degranulación de los mastocitos (eosinofilia tropical) o por microfilarias muertas rodeadas de precipitados eosinófilos, hialinos, estrellados, en el interior de pe-



Figura 9-65

Filarisis de la pierna. (Cortesía del Dr. Willy Piessens, Harvard Medical School of Public Health.)

queños granulomas epitelloides (cuerpos de Meyers-Kouvenaar). Típicamente, estos pacientes carecen de otras manifestaciones de enfermedad por filaria.

## Oncocercosis

*Onchocerca volvulus*, nematodo filarial transmitido por moscas negras, es la principal causa de ceguera en el África Ecuatorial, donde el parásito infecta a 20 millones de personas. Recientemente, una agresiva campaña de tratamiento con ivermectina ha reducido de manera espectacular la infección por *Onchocerca* y podría dar lugar a la erradicación de esta enfermedad en algunas zonas geográficas<sup>212</sup>.

Los parásitos adultos de *O. volvulus* se aparean en la dermis, donde se rodean de un infiltrado mixto de células del huésped, que produce un nódulo subcutáneo característico (*oncocercoma*). Sin embargo, las principales alteraciones patológicas, como son la ceguera y una dermatitis pruriginosa crónica, están ocasionadas por gran número de microfilarias, liberadas por las hembras, que se acumulan en la piel y en las cámaras oculares. La *queratitis punteada* está producida por inflamación alrededor de microfilarias en degeneración. A veces se acentúa por el tratamiento con fármacos antifilarias («reacción de Mazzotti»), dando lugar a ceguera. La lesión de la retina es desproporcionada en relación con el número de parásitos en la cámara posterior del ojo. Probablemente está producida por la liberación de citocinas por parte del huésped, entre ellas IL-12<sup>213</sup>.

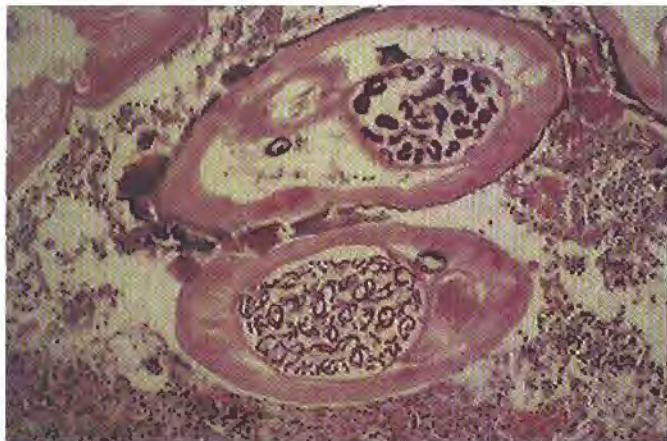


Figura 9-66

Hembra grávida de *Onchocerca volvulus* en un nódulo fibroso localizado en el tejido subcutáneo.

**MORFOLOGÍA.** La infección grave por *O. volvulus* produce una dermatitis pruriginosa crónica con oscurecimiento, denominada piel de «leopardo», «lagarto» o «elefante». Los focos de atrofia epidérmica y rotura de fibras elásticas pueden alternar con zonas de hiperqueratosis, hiperpigmentación con incontinencia pigmentaria, atrofia dérmica y fibrosis. El oncocercoma subcutáneo está formado por una cápsula fibrosa que rodea gusanos adultos y un infiltrado inflamatorio crónico mixto que incluye fibrina, neutrófilos, eosinófilos, linfocitos y células gigantes (Fig. 9-66). Las lesiones oculares progresivas empiezan por una queratitis punteada alrededor de microfilarias en degeneración, que desencadenan un infiltrado eosinófilo. A continuación, se produce una queratitis esclerosante que opacifica la córnea y que se inicia en el limbo escleral. Las microfilarias en la cámara anterior causan iridociclitis y glaucoma, mientras que la afectación de la coroides y la retina da lugar a atrofia con pérdida de la visión.

La contribución extraordinaria del Dr. Franz von Lichtenberg a las ediciones previas de este capítulo, incluyendo muchas de las descripciones de las lesiones y la mayor parte de las fotografías microscópicas, es reconocida con el más profundo aprecio.

REFERENCIAS

1. Murray CJ, Lopez AD: Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 349:1436, 1997.
2. Falkow S: Molecular Koch's postulates applied to microbial pathogenicity. *Rev Infect Dis* 10:5274, 1988.
3. Brown H: Ilya Mechnikov and his studies on comparative inflammation. *Proc Soc Exp Biol Med* 209:99, 1995.
4. Tomb J-F, et al: The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature* 388:539, 1997.
5. Blattner FR, et al: The complete genome sequence of *Escherichia coli* K-12. *Science* 277:1453, 1997.

6. Lederberg J: Infectious disease as an evolutionary paradigm. *Emerg Infect Dis* 3:417, 1997.
7. Greenberg HB, et al: Rotavirus pathology and pathophysiology. *Curr Top Microbiol Immunol* 185:255, 1994.
8. Le Guenno B, et al: Isolation and partial characterization of a new strain of Ebola virus. *Lancet* 345:1271, 1995.
9. von Lichtenberg F: *Pathology of Infectious Disease*. New York, Raven Press, 1991.
10. O'Connor DH, et al: *Pathology of Infectious Diseases*. Stamford, CT, Appleton & Lange, 1996.
11. Horwich AL, Weissman JS: Deadly conformations—proteins misfolding in prion disease. *Cell* 89:499, 1997.
12. Tracey S, et al: Genetics of coxsackievirus B cardiovirulence and inflammatory heart muscle disease. *Trends Microbiol* 4:175, 1996.
13. Walker DH, Tumlir JS: Emergence of the ehrlichioses as human health problems. *Emerg Infect Dis* 2:18, 1996.
14. Mims CA: *The Pathogenesis of Infectious Disease*. 4th ed. San Diego, CA, Academic Press, 1996.
15. Metcalf TG, et al: Environmental virology: from detection of virus in sewage and water by isolation to identification by molecular biology—a trip of over 50 years. *Annu Rev Microbiol* 49:461, 1995.
16. Chan DC, et al: Core structure of gp41 from the HIV envelope glycoprotein. *Cell* 89:263, 1997.
17. Liu R, et al: Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell* 86:367, 1997.
18. Cudmore S, et al: Viral manipulations of the actin cytoskeleton. *Trends Microbiol* 5:142, 1997.
19. Kondo T, et al: Essential roles of the Fas ligand in the development of hepatitis. *Nat Med* 3:409, 1997.
20. Graham BS: Immunological determinants of disease caused by respiratory syncytial virus. *Trends Microbiol* 4:293, 1996.
21. Gillet G, Brun G: Viral inhibition of apoptosis. *Trends Microbiol* 4:312, 1996.
22. Groisman EA, Ochman H: How *Salmonella* became a pathogen. *Trends Microbiol* 5:343, 1997.
23. Hale TL: Genetic basis of virulence in *Shigella* species. *Microbiol Rev* 55:206, 1991.
24. Covacci A, et al: Did inheritance of a pathogenicity island modify the virulence of *Helicobacter pylori*? *Trends Microbiol* 5:205, 1997.
25. Lee CA: Type III secretion systems: machines to deliver bacterial proteins into eukaryotic cells? *Trends Microbiol* 5:148, 1997.
26. Fischetti VA: Streptococcal M protein. *Sci Am* 264:58, 1991.
27. Waldor MK, Mekalanos JJ: Lysogenic conversion by a filamentous phage encoding cholera toxin. *Science* 272:1910, 1996.
28. Marra A, Isberg R: Common entry mechanisms. *Bacterial pathogenesis*. *Curr Biol* 6:1084, 1996.
29. Brandtzaeg P: Significance and pathogenesis of septic shock. *Curr Top Microbiol Immunol* 216-16, 1996.
30. Choe S, et al: The crystal structure of diphtheria toxin. *Nature* 357:216, 1992.
31. Sears CL, Kaper JB: Eimeric bacterial toxins: mechanisms of action and linkage to intestinal secretion. *Microbiol Rev* 60:167, 1996.
32. Kautman AF, et al: The economic impact of a bioterrorist attack: are prevention and postattack intervention programs justifiable? *Emerg Infect Dis* 3:83, 1997.
33. Smith GL: Virus strategies for evasion of the host response to infection. *Trends Microbiol* 2:81, 1994.
34. Zhang J-R, et al: Antigenic variation in Lyme disease borreliae by promiscuous recombination of VMP-like sequence. *Cell* 89:275, 1997.
35. Su X-Z, et al: The large diverse gene family *var* encodes proteins involved in cytoadherence and antigenic variation of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes. *Cell* 82:89, 1995.
36. Relman DA, et al: Identification of the uncultured bacillus of Whipple's disease. *N Engl J Med* 327:293, 1992.
37. Beard CB, Navin TR: Molecular epidemiology of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Emerg Infect Dis* 2:147, 1996.
38. Johnston SL: Problems and prospects of developing effective therapy for common cold viruses. *Trends Microbiol* 5:58, 1997.
39. Rossmann MG, Johnson JE: Icosahedral virus structure. *Annu Rev Biochem* 58:533, 1989.
40. Staunton DE, et al: The arrangement of the immunoglobulin-like domains of ICAM-1 and the binding sites for LFA-1 and rhinovirus. *Cell* 61:243, 1990.

41. Bullough PA, et al: Structure of influenza haemagglutinin at the pH of membrane fusion. *Nature* 371:37, 1994.
42. Amthier H, et al: Transgenic mice with intracellular immunity to influenza virus. *Cell* 62:51, 1990.
43. Gorman OT, et al: Evolutionary processes in influenza viruses: divergence, rapid evolution, and stasis. *Curr Top Microbiol Immunol* 176:75, 1992.
44. Taubenberger JK, et al: Initial genetic characterization of the 1918 «Spanish» influenza virus. *Science* 275:1739, 1997.
45. Roche RJ, Moxon ER: Phenotypic variation of carbohydrate surface antigens and the pathogenesis of *Haemophilus influenzae* infections. *Trends Microbiol* 3:304, 1995.
46. Gilsdorf JR, et al: Role of pili in *Haemophilus influenzae* adherence and colonization. *Infect Immun* 65:2997, 1997.
47. Bloom BR, Murray CJL: Tuberculosis: commentary of a reemerging killer. *Science* 257:1055, 1992.
48. Heym B, et al: Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Curr Top Microbiol Immunol* 215:49, 1996.
49. Long EC, et al: Model for pathogenesis of *Mycobacterium avium*. *Ann N Y Acad Sci* 797:255, 1996.
50. Quinn FD, et al: Virulence determinants of *Mycobacterium tuberculosis*. *Curr Top Microbiol Immunol* 215:131, 1996.
51. Clemens DL: Characterization of the *Mycobacterium tuberculosis* phagosome. *Trends Microbiol* 4:113, 1996.
52. Stenger S, et al: Differential effects of cytolytic T cell subsets on intracellular infection. *Science* 276:1684, 1997.
53. Vidal SM, et al: Natural resistance to infection with intracellular parasites: isolation of a candidate for *Bcg*. *Cell* 73:469, 1993.
54. Maresca B, et al: Morphological transition in the human fungal pathogen *Histoplasma capsulatum*. *Trends Microbiol* 2:110, 1994.
55. Kirkland TN, Prier J: Coccidioidomycosis: a reemerging infectious disease. *Emerg Infect Dis* 2:192, 1996.
56. Neutra MR, et al: Antigen sampling across epithelial barriers and induction of mucosal immune responses. *Annu Rev Immunol* 14:275, 1996.
57. Berg RD: Bacterial translocation from the gastrointestinal tract. *Trends Microbiol* 3:149, 1995.
58. Burke B, Desselberger U: Rotavirus pathogenicity. *Virology* 218:299, 1996.
59. Hall GA: Comparative pathology of infection by novel diarrhoea viruses. *Ciba Found Symp* 128:192, 1987.
60. Hermant D, et al: Functional conservation of the *Salmonella* and *Shigella* effectors of entry into epithelial cells. *Mol Microbiol* 17:781, 1995.
61. Lingwood CA: Role of verotoxin receptors in pathogenesis. *Trends Microbiol* 4:147, 1996.
62. Allos BM, Blaser MJ: *Campylobacter jejuni* and the expanding spectrum of related infections. *Clin Infect Dis* 20:1092, 1995.
63. Wooldridge KG, Ketley JM: *Campylobacter*-host cell interactions. *Trend Microbiol* 5:96, 1997.
64. Isberg RR: Uptake of enteropathogenic *Yersinia* by mammalian cells. *Curr Top Microbiol Immunol* 209:1, 1996.
65. Cornelis GR, Wolf-Watz H: The *Yersinia* Yop virulon: a bacterial system for subverting eukaryotic cells. *Mol Microbiol* 23:861, 1997.
66. Galvay EE, et al: A secreted protein kinase of *Y. pseudotuberculosis* is an indispensable virulence determinant. *Nature* 361:730, 1993.
67. Jones BB, Falkow S: Salmonellosis: host immune responses and bacterial virulence determinants. *Annu Rev Immunol* 14:533, 1996.
68. Alpuche Aranda CM, et al: *Salmonella typhimurium* activates gene transcription within acidified macrophage phagosomes. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:10079, 1992.
69. Mahan MJ, et al: Selection of bacterial virulence genes that are specifically induced in host tissues. *Science* 259:686, 1993.
70. Mooi FR, Bak EM: The evolution of epidemic *Vibrio cholerae* strains. *Trends Microbiol* 5:161, 1997.
71. Spangler BD: Structure and function of cholera toxin and the related *Escherichia coli* heat-labile enterotoxin. *Microbiol Rev* 56:622, 1992.
72. Ravdin JT: Amebiasis. State-of-the-art clinical article. *Clin Infect Dis* 20:1453, 1995.
73. Rosenthal B, et al: Evidence for the bacterial origin of genes encoding fermentation enzymes of the amitochondriate protozoan parasite *Entamoeba histolytica*. *J Bacteriol* 179:3736, 1997.
74. Leippe M: Ainoebapores. *Parasitol Today* 13:178, 1997.
75. Diamond LS, Clark CG: A redescription of *Entamoeba histolytica* Schaudinn, 1903 (emended Walker, 1911) separating it from *Entamoeba dispar* Brumpt, 1925. *J Eukaryot Microbiol* 40:340, 1993.
76. Adam RD: The biology of *Giardia* spp. *Microbiol Rev* 55:706, 1991.
77. Lujan HO, et al: Cholesterol starvation induces differentiation of the intestinal parasite *Giardia lamblia*. *Proc Natl Acad Sci USA* 93:7628, 1996.
78. Uperoff P, et al: Telomeric organization of a variable and inducible toxin gene family in the ancient eukaryote *Giardia duodenalis*. *Genome Res* 7:37, 1997.
79. Mowatt MR, et al: Size heterogeneity among antigenically related *Giardia lamblia* variant-specific surface proteins is due to differences in tandem repeat copy number. *Infect Immun* 62:1213, 1994.
80. Aral SO, Holmes KK: Sexually transmitted diseases in the AIDS era. *Sci Am* 264:62, 1991.
81. Stanbury LR: Pathogenesis of herpes simplex virus infection and animal models for its study. *Curr Top Microbiol Immunol* 179:15, 1992.
82. Croen KD, Straus SE: Varicella-zoster virus latency. *Annu Rev Microbiol* 45:265, 1991.
83. Deymaz MZ, Rouse BT: Immunopathology of herpes simplex virus infections. *Curr Top Microbiol Immunol* 179:121, 1992.
84. Offerman MK: HHV-8: a new herpesvirus associated with Kaposi's sarcoma. *Trends Microbiol* 4:383, 1996.
85. Thygefors B, et al: Global data on blindness. *Bull World Health Organ* 73:115, 1995.
86. Moulder JW: Interaction of chlamydiae and host cells in vitro. *Microbiol Rev* 55:143, 1991.
87. Black CM: Current methods of laboratory diagnosis of *Chlamydia trachomatis* infections. *Clin Microbiol Rev* 10:160, 1997.
88. Olyhoek T, et al: Clonal population structure of *Neisseria meningitidis* serogroup A isolated from epidemics and pandemics between 1915 and 1983. *Rev Infect Dis* 9:665, 1987.
89. Gomez-Duarte OG, et al: Binding of vitronectin to opa-expressing *Neisseria gonorrhoeae* mediates invasion of HeLa cells. *Infect Immun* 65:3857, 1997.
90. Scifert HS: Questions about gonococcal pilus phase- and antigenic variation. *Mol Microbiol* 21:433, 1996.
91. McGee ZA, et al: Local induction of tumor necrosis factor as a molecular mechanism of mucosal damage by gonococci. *Microb Pathog* 12:333, 1992.
92. Thomas DD, et al: Enhanced levels of attachment of fibronectin-primed *Treponema pallidum* to extracellular matrix. *Infect Immun* 52:736, 1986.
93. Blanco DR, et al: Surface antigens of the syphilis spirochete and their potential as virulence determinants. *Emerg Infect Dis* 3:11, 1997.
94. Fitzgerald TJ: The Th<sub>1</sub>/Th<sub>2</sub>-like switch in syphilitic infection: is it detrimental? *Infect Immun* 60:3475, 1992.
95. Bradley PJ, et al: Targeting and translocation of proteins into the hydrogenosome of the protist *Trichomonas*: similarities with mitochondrial protein import. *EMBO J* 16:3484, 1997.
96. Ji G, et al: Bacterial interference caused by autoinducing peptide variants. *Science* 276:2027, 1997.
97. Foster TJ, McDevitt D: Surface-associated proteins of *Staphylococcus aureus*: their possible roles in virulence. *FEMS Microbiol Lett* 118:199, 1994.
98. Kaneko J, et al: Sequential binding of staphylococcal gamma-hemolysin to human erythrocytes and complex formation of the hemolysin on the cell surface. *Biosci Biotech Biochem* 61:846, 1997.
99. Swaminathan S, et al: Crystal structure of staphylococcal enterotoxin B, a superantigen. *Nature* 359:801, 1992.
100. See RH, Chow AW: Microbiology of toxic shock syndrome. *Rev Infect Dis* 11:S55, 1989.
101. Johnston RB: Pathogenesis of pneumococcal pneumonia. *Rev Infect Dis* 13:S509, 1991.
102. Paton JC: The contribution of pneumolysin to the pathogenicity of *Streptococcus pneumoniae*. *Trends Microbiol* 4:103, 1996.
103. Loeche WJ: Role of *Streptococcus mutans* in human dental decay. *Microbiol Rev* 50:353, 1986.
104. Cunningham MW, et al: Cytotoxic and viral neutralizing antibodies cross-react with streptococcal M protein, enteroviruses, and human cardiac myosin. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:1320, 1992.
105. Stevens DL: The toxins of group A streptococcus, the flesh eating bacteria. *Immunol Invest* 26:129, 1997.
106. Songer JG: Bacterial phospholipases and their role in virulence. *Trends Microbiol* 5:156, 1997.
107. Linn M: Bacterial neurotoxins—a thousand years later. *Isr J Med Sci* 31:591, 1995.

108. Hammond GA, et al: Transcriptional analysis of the toxigenic element of *Clostridium difficile*. *Microb Pathog* 22:143, 1997.
109. Brook J: Encapsulated anaerobic bacteria in synergistic infections. *Microbiol Rev* 50:452, 1986.
110. Weiss R: Measles battle loses potent weapon. *Science* 258:546, 1992.
111. Hutchins S: Measles outbreaks in the United States, 1987 through 1990. *Pediatr Infect Dis J* 15:31, 1996.
112. Hsu EC, et al: Artificial mutations and natural variations in the CD46 molecules from human and monkey cells define regions important for measles virus binding. *J Virol* 71:6144, 1997.
113. Cattaneo R, Billeter MA: Mutations and A/T hypermutations in measles virus persistent infections. *Curr Top Microbiol Immunol* 176:63, 1992.
114. van Loon FP, et al: Mumps surveillance—United States, 1988–1993. *MMWR CDC Surveil Summ* 44:1, 1995.
115. Birkenbach M, et al: Characterization of an Epstein-Barr virus receptor on human epithelial cells. *J Exp Med* 176:1405, 1992.
116. Izumi KM, et al: The Epstein-Barr virus LMP1 amino acid sequence that engages tumor necrosis factor receptor associated factors is critical for primary B lymphocyte growth transformation. *Proc Natl Acad Sci USA* 94:1447, 1997.
117. Sixbey JW, Yao Q-Y: Immunoglobulin A-induced shift of Epstein-Barr virus tissue tropism. *Science* 255:1578, 1992.
118. Minor PD: The molecular biology of polioviruses vaccines. *J Gen Virol* 73:3065, 1992.
119. Dowdle WR, Birmingham ME: The biologic principles of poliovirus eradication. *J Infect Dis* 175:S286, 1997.
120. Nomoto A, et al: Tissue tropism and species specificity of poliovirus infection. *Trends Microbiol* 2:47, 1994.
121. Racaniello VR, et al: Poliovirus biology and pathogenesis. *Curr Top Microbiol Immunol* 206:305, 1996.
122. White CJ: Varicella-zoster virus vaccine. *Clin Infect Dis* 24:753, 1997.
123. Steiner I: Human herpes viruses latent infection in the nervous system. *Immunol Rev* 152:157, 1996.
124. Cherry JD: Historical review of pertussis and the classical vaccine. *J Infect Dis* 174:S259, 1996.
125. Beier D, et al: Signal transduction and virulence regulation in *Bordetella pertussis*. *Microbiologia* 12:185, 1996.
126. Gierschik P: ADP-ribosylation of signal-transducing guanine nucleotide-binding proteins by pertussis toxin. *Curr Top Microbiol Immunol* 175:69, 1992.
127. Hardy JR, et al: Current situation and control strategies for resurgence of diphtheria in newly independent states of the former Soviet Union. *Lancet* 347:1739, 1996.
128. Sinzger C, Jahn G: Human cytomegalovirus cell tropism and pathogenesis. *Intervirology* 39:302, 1996.
129. Grundy JE: Virologic and pathogenetic aspects of cytomegalovirus infections. *Rev Infect Dis* 12:S711, 1990.
130. Govan JRW, Deretic V: Microbial pathogenesis in cystic fibrosis: mucoid *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia*. *Microbiol Rev* 60:539, 1996.
131. Kreitman RJ, Pastan I: Targeting *Pseudomonas* exotoxin to hematologic malignancies. *Semin Cancer Biol* 6:297, 1995.
132. Britigan BE, et al: Interaction of the *Pseudomonas aeruginosa* secretory products pyocyanin and pyochelin generates hydroxyl radical and causes synergistic damage to endothelial cells. *J Clin Invest* 90:2187, 1992.
133. Stout JE, Yu VL: Legionellosis. *N Engl J Med* 337:682, 1997.
134. Cianciotto NP, Fields BS: *Legionella pneumophila* mip gene potentiates intracellular infection of protozoa and human macrophages. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:5188, 1992.
135. Southwick FS, Purich DL: Intracellular pathogenesis of listeriosis. *N Engl J Med* 334:770, 1996.
136. Mengaud J, et al: E-cadherin is the receptor for internalin, a surface protein required for entry of *L. monocytogenes* into epithelial cells. *Cell* 84:923, 1996.
137. Dramsi S, et al: Molecular and genetic determinants involved in invasion of mammalian cells by *Listeria monocytogenes*. *Curr Top Microbiol Immunol* 209:61, 1996.
138. Calderone RA, Braun PC: Adherence and receptor relationships of *Candida albicans*. *Microbiol Rev* 55:1, 1991.
139. Sanglard D, et al: A triple deletion of the secreted aspartyl proteinase genes SAP4, SAP5, and SAP6 of *Candida albicans* causes attenuated virulence. *Infect Immun* 65:3539, 1997.
140. Kohler JR, Fink GR: *Candida albicans* strains heterozygous and homozygous for mutations in mitogen-activated protein kinase signaling components have defects in hyphal development. *Proc Natl Acad Sci USA* 93:13223, 1996.
141. Kozel TR: Virulence factors of *Cryptococcus neoformans*. *Trends Microbiol* 3:295, 1995.
142. Debeaupuis JP, et al: Genetic diversity among clinical and environmental isolates of *Aspergillus fumigatus*. *Infect Immun* 65:3080, 1997.
143. Bouchara JP, et al: Sialic acid-dependent recognition of laminin and fibrinogen by *Aspergillus fumigatus* conidia. *Infect Immun* 65:2717, 1997.
144. Prieto R, et al: Identification of aflatoxin biosynthesis genes by genetic complementation in an *Aspergillus flavus* mutant lacking the aflatoxin gene cluster. *Appl Environ Microbiol* 62:3567, 1996.
145. Arruda LK, et al: *Aspergillus fumigatus* allergen I, a major IgE-binding protein, is a member of the mitogillin family of cytotoxins. *J Exp Med* 172:1529, 1990.
146. Simonds RJ, et al: Preventing *Pneumocystis carinii* pneumonia in persons infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 21:S44, 1995.
147. Edman JC, et al: Ribosomal RNA sequence shows *Pneumocystis carinii* to be a member of the fungi. *Nature* 334:519, 1988.
148. Roths JB, Sidman CL: Both immunity and hyperresponsiveness to *Pneumocystis carinii* result from transfer of CD4+ but not CD8+ T cells into severe combined immunodeficiency mice. *J Clin Invest* 90:673, 1992.
149. Steiner TS, et al: Protozoal agents: what are the dangers for the public water supply? *Annu Rev Med* 48:329, 1997.
150. Guerrant RL: Cryptosporidiosis: an emerging, highly infectious threat. *Emerg Infect Dis* 3:51, 1997.
151. McDonald V, et al: Immune responses to *Cryptosporidium muris* and *Cryptosporidium parvum* in adult immunocompetent or immunocompromised (nude and SCID) mice. *Infect Immun* 60:3325, 1992.
152. Herwaldt BL, Ackers ML: An outbreak in 1996 of cyclosporiasis associated with imported raspberries. *N Engl J Med* 336:1548, 1997.
153. Ambrose-Thomas P, Pelloux H: Toxoplasmosis—congenital and in immunocompromised patients: a parallel. *Parasitol Today* 9:61, 1993.
154. Howe DK, et al: Determination of genotypes of *Toxoplasma gondii* strains isolated from patient with toxoplasmosis. *J Clin Microbiol* 35:1411, 1997.
155. Sher A, et al: Induction and regulation of host cell-mediated immunity by *Toxoplasma gondii*. *Ciba Found Symp* 195:95, 1995.
156. Dobrowolski JM, Sibley LD: *Toxoplasma* invasion of mammalian cells is powered by the actin cytoskeleton of the parasite. *Cell* 84:933, 1996.
157. Carruthers VB, Sibley LD: Sequential protein secretion from three distinct organelles of *Toxoplasma gondii* accompanies invasion of human fibroblasts. *Eur J Cell Biol* 73:114, 1997.
158. Monath TP: Dengue: the risk to developed and developing countries. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:2395, 1994.
159. La Russa VF, Innis BL: Mechanisms of dengue virus-induced bone marrow suppression. *Baillieres Clin Haematol* 8:249, 1995.
160. Morens DM: Antibody-dependent enhancement of infection and the pathogenesis of viral disease. *Clin Infect Dis* 19:500, 1994.
161. Walker DH, Dunler JS: Emerging and reemerging rickettsial diseases. *N Engl J Med* 331:1651, 1994.
162. Bise G, Corning R: Epidemic typhus in a prison in Burundi. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 91:133, 1997.
163. Feng H, et al: Role of T lymphocyte subsets in immunity to spotted fever group rickettsiae. *J Immunol* 158:5314, 1997.
164. Walker DH, et al: Cytokine-induced, nitric oxide-dependent, intracellular antirickettsial activity of mouse endothelial cells. *Lab Invest* 76:129, 1997.
165. Ranson MK, Evans EG: The global burden of trachomatous visual impairment: I. Assessing prevalence. *Int Ophthalmol* 19:26, 1995.
166. Bobo L, et al: Evidence for a predominant proinflammatory conjunctival cytokine response in individuals with trachoma. *Infect Immun* 64:3273, 1996.
167. Rada E, et al: A longitudinal study of immunologic reactivity in leprosy patients treated with immunotherapy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 62:552, 1994.
168. Kim J, et al: Determinants of T cell reactivity to the *Mycobacterium leprae* GroES homologue. *J Immunol* 159:335, 1997.
169. Yamamura M, et al: Defining protective response to pathogens: cytokine profiles in leprosy lesions. *Science* 254:277, 1991.



170. Kaur G, et al: Association of polymorphism at *COL3A* and *CTLA4* loci on chromosome 2q31-33 with the clinical phenotype and in vitro CMI status in healthy and leprosy subjects: a preliminary study. *Hum Genet* 100:43, 1997.
171. Cravens G, Murr JS: *The Black Death*. New York, Ballantine Books, 1997.
172. Pery RD, Fetherston JD: *Yersinia pestis*—etiologic agent of plague. *Clin Microbiol Rev* 10:35, 1997.
173. Sodeinde OA, et al: A surface protease and the invasive character of plague. *Science* 258:1004, 1992.
174. Barbour AG, et al: Variable antigen genes of the relapsing fever agent *Borrelia hermsii* are activated by promoter addition. *Mol Microbiol* 5:489, 1991.
175. Bekade D, et al: Prevention of Jarisch-Herxheimer reactions by treatment with antibodies against tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med* 335:311, 1996.
176. Armstrong PM, et al: A new *Borrelia* infecting Lone Star ticks. *Lancet* 347:67, 1996.
177. Evans J: Lyme disease. *Curr Opin Rheumatol* 9:328, 1997.
178. Garcia-Monco JC, Benach JL: Mechanisms of injury in Lyme neuroborreliosis. *Semin Neurol* 17:57, 1997.
179. Sigal LH: Lyme disease: a review of aspects of its immunology and immunopathogenesis. *Annu Rev Immunol* 15:63, 1997.
180. Goldberg DE, et al: Probing the chloroquine resistance locus of *Plasmodium falciparum* with a novel class of multidentate metal(III) coordination complexes. *J Biol Chem* 272:6567, 1997.
181. Sique JA, et al: A preliminary evaluation of a recombinant circumsporozoite protein vaccine against *Plasmodium falciparum* malaria. *N Engl J Med* 336:86, 1997.
182. Cerami C: The basolateral domain of the hepatocyte plasma membrane bears receptors for the circumsporozoite protein of *Plasmodium falciparum* sporozoites. *Cell* 70:1021, 1992.
183. Hill AVS, et al: Molecular analysis of the association of HLA-B53 and resistance to severe malaria. *Nature* 360:434, 1992.
184. Francis SE, et al: Characterization of native falcipain, an enzyme involved in *Plasmodium falciparum* hemoglobin degradation. *Mol Biochem Parasitol* 83:189, 1996.
185. Craib BS, et al: Targeted gene disruption shows that knobs enable malaria-infected red cells to cytoadhere under physiological shear stress. *Cell* 89:287, 1997.
186. Boustani MR, Gelfand JA: Babesiosis. *Clin Infect Dis* 22:611, 1996.
187. Magill AJ: Epidemiology of the leishmaniasis. *Dermatol Clin* 13:505, 1995.
188. Titus RG, Ribeiro JMC: Salivary gland lysates from the sandfly *Lutzomyia longipalpis* enhance *Leishmania* infectivity. *Science* 239:1306, 1988.
189. Zifferstein D, Shapiro M: The role of pH and temperature in the development of *Leishmania* parasites. *Annu Rev Microbiol* 48:449, 1994.
190. Beverley SM, Turco SJ: Identification of genes mediating lipophoglycan biosynthesis by functional complementation of *Leishmania donovani* mutants. *Ann Trop Med Parasitol* 89S:11, 1995.
191. Reiner SL, Locksley RM: The regulation of immunity to *Leishmania major*. *Annu Rev Immunol* 13:151, 1995.
192. Hajduk SL, et al: Human high density lipoprotein killing of African trypanosomes. *Annu Rev Microbiol* 48:139, 1994.
193. Carrington M, Boothroyd J: Implications of conserved structural motifs in disparate trypanosome surface proteins. *Mol Biochem Parasitol* 81:119, 1996.
194. Olson T, et al: CD8 is critically involved in lymphocyte activation by a *T. brucei brucei*-released molecule. *Cell* 72:715, 1993.
195. Norris KA, et al: Characterization of a *Trypanosoma cruzi* C3 binding protein with functional and genetic similarities to the human complement regulatory protein, decay-accelerating factor. *J Immunol* 147:2240, 1993.
196. Pereira ME, et al: Invasive phenotype of *Trypanosoma cruzi* restricted to a population expressing *trans*-sialidase. *Infect Immun* 64:3884, 1996.
197. Rodriguez A, et al: Host cell invasion by trypanosomes requires lysosomes and microtubule/kinesin-mediated transport. *J Cell Biol* 134:349, 1996.
198. Tarleton RL, et al: «Autoimmune rejection» of neonatal heart transplants in experimental Chagas disease is a parasite-specific response to infected host tissue. *Proc Natl Acad Sci USA* 94:3932, 1997.
199. Van Voorhis WC, et al: Molecular mimicry by *Trypanosoma cruzi*: the F1-160 epitope that mimics mammalian nerve can be mapped to a 12-amino acid peptide. *Proc Natl Acad Sci USA* 88:5993, 1991.
200. Polvere RI, et al: *Trichinella spiralis*: synthesis of type IV and type VI collagen during nurse cell formation. *Exp Parasitol* 86:191, 1997.
201. Ortega-Pierres MG, et al: Workshop on a detailed characterization of *Trichinella spiralis* antigens: a platform for future studies on antigens and antibodies to this parasite. *Parasite Immunol* 18:273, 1996.
202. Hotz PJ: Hookworm infection. *Sci Am* 272:68, 1995.
203. Stassens P, et al: Anticoagulant repertoire of the hookworm *Ancylostoma caninum*. *Proc Natl Acad Sci USA* 93:2149, 1996.
204. Hotz PJ, et al: Molecular approaches to vaccinating against hookworm disease. *Pediatr Res* 40:515, 1996.
205. LaClette JP, et al: Paramyosin inhibits complement C1. *J Immunol* 148:124, 1992.
206. Clarkson MJ: Hydatid disease. *J Med Microbiol* 46:24, 1997.
207. Amiri P, et al: Tumor necrosis factor alpha restores granulomas and induces parasite egg-laying in schistosome-infected SCID mice. *Nature* 356:604, 1992.
208. Velupillai P, et al: B-1 cell (CD5+B220+) outgrowth in murine schistosomiasis is genetically restricted and is largely due to activation by poly-lactosaminic sugars. *J Immunol* 158:338, 1997.
209. Prakash S, Wyler DJ: Fibroblast stimulation in schistosomiasis. *J Immunol* 148:3583, 1992.
210. Ottesen EA: Wellcome Trust Lecture. Infection and disease in lymphatic filariasis: an immunological perspective. *Parasitology* 104:S71, 1992.
211. Sartono E, et al: Specific T cell unresponsiveness in human filariasis: diversity in underlying mechanisms. *Parasite Immunol* 17:587, 1995.
212. Boussinesq M, et al: *Onchocerca volvulus*: striking decrease in transmission in the Vina Valley (Cameroon) after eight annual large scale ivermectin treatments. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 91:82, 1997.
213. Pearlman E, et al: IL-12 exacerbates helminth-mediated corneal pathology by augmenting inflammatory cell recruitment and chemokine expression. *J Immunol* 158:827, 1997.

# Enfermedades ambientales y nutricionales

Agnes B. Kane y Vinay Kumar

## EL SER HUMANO Y EL MEDIO AMBIENTE

### RECONOCIMIENTO DE LAS ENFERMEDADES LABORALES Y AMBIENTALES

### MECANISMOS DE TOXICIDAD

### EXPOSICIONES AMBIENTALES Y LABORALES FRECUENTES

### EXPOSICIONES DE TIPO PERSONAL

Consumo de tabaco

Alcoholismo

Consumo de drogas

### FÁRMACOS

Estrógenos exógenos y anticonceptivos orales

Paracetamol

Aspirina (ácido acetilsalicílico)

### CONTAMINACIÓN DEL AIRE EXTERIOR

### CONTAMINACIÓN DEL AIRE DE INTERIORES

### EXPOSICIONES INDUSTRIALES

Compuestos orgánicos volátiles

Hidrocarburos aromáticos halogenados

Plásticos, caucho y polímeros

Metales

### PELIGROS EN LA AGRICULTURA

### TOXINAS NATURALES

### LESIÓN POR RADIACIÓN

Radiación ionizante

Radiación ultravioleta

Campos electromagnéticos

### AMBIENTE FÍSICO

Fuerzas mecánicas

Lesiones térmicas

Lesiones por electricidad

Lesiones por cambios en la presión atmosférica

### ALIMENTOS Y NUTRICIÓN

### SEGURIDAD DE LOS ALIMENTOS: ADITIVOS Y CONTAMINANTES

### DÉFICIT NUTRICIONALES

Malnutrición proteico-energética

Anorexia nerviosa y bulimia

Déficit de vitaminas

Déficit de minerales

### OBESIDAD

### DIETA Y ENFERMEDADES SISTÉMICAS

### QUIMIOPREVENCIÓN DEL CÁNCER

## EL SER HUMANO Y EL MEDIO AMBIENTE

La salud ambiental y laboral incluye el diagnóstico, tratamiento y prevención de las lesiones y enfermedades debidas a la exposición frente a agentes químicos o físicos exógenos. Este tipo de exposición se puede producir en el lugar de trabajo, o bien las personas pueden exponerse voluntariamente a algunos de estos peligros, por ejemplo, el consumo de drogas, el alcoholismo o el consumo de cigarrillos. Estos hábitos personales también pueden dar lugar a la exposición involuntaria de fetos y lactantes a drogas y fármacos, alcohol y humo de tabaco.

En general, las personas suelen estar confundidas en relación con la magnitud de los posibles efectos adversos que sobre la salud puede tener la exposición frente a agentes físicos y químicos. Existe una preocupación generalizada sobre los posibles efectos crónicos o retardados de la exposición frente a niveles bajos de sustancias contaminantes en el aire, agua y alimentos, y, por tanto, los pacientes suelen pedir información y consejo a sus médicos en relación con el riesgo de las enfermedades asociadas a exposiciones ambientales y laborales específicas. En este capítulo, se recogen los fundamentos de las enfermedades más importantes

relacionadas con exposiciones ambientales y laborales, y se subrayan los mecanismos que conducen a las mismas. Estos principios básicos pueden ser útiles para que los médicos diagnostiquen y traten las lesiones y enfermedades debidas a exposiciones ambientales y laborales, y también para educar a los pacientes acerca de los riesgos que comportan estas exposiciones<sup>1</sup>.

## Reconocimiento de las enfermedades laborales y ambientales

Los accidentes, las enfermedades y las muertes prematuras debidas a exposición laboral afectan a 120 millones de trabajadores en Estados Unidos. El número anual de traumatismos y lesiones mortales en el lugar de trabajo fue de, aproximadamente, 10 000 en 1992: el 40 % fueron accidentes en el transporte, el 20 % ataques y violencia física, el 10 % caídas, el 5 % accidentes con electrocución, y el 5 % explosiones y fuego. El número de lesiones no mortales fue de 13 247 millones; de ellas, 6 millones dieron lugar a incapacidad. El coste económico de estas lesiones de origen laboral se ha estimado en 145 000 millones de dólares<sup>2</sup>. La incidencia de lesiones no mortales es mayor en los trabajadores de la construcción, seguido de las personas que trabajan en la agricultura, la silvicultura, la pesca y el manufacturado. Además de las lesiones, la exposición laboral contribuye a una amplia gama de enfermedades, como el cáncer y las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, que dan lugar a una muerte prematura (Tabla 10-1). Se ha estimado que en 1992 se produjeron 862 000 nuevos casos de enfermedades de origen laboral; éstos dieron lugar a 60 300 muertes prematuras, con un coste económico estimado de 25 000 millones de dólares. El coste total de las lesiones y enfermedades de origen laboral es mayor que el debido al tratamiento del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y de la enfermedad de Alzheimer.

La magnitud del problema planteado por las enfermedades relacionadas con las exposiciones ambientales es difícil de valorar. La Environmental Protection Agency ha estimado que en la actualidad se están utilizando más de 60 000 sustancias químicas en Estados Unidos; aproximadamente, 1500 son pesticidas y 5500 son aditivos alimentarios que alteran el agua y los alimentos. Aunque no se han comprobado todas estas sustan-

**Tabla 10-2. PRODUCTOS QUÍMICOS FRECUENTES EN ZONAS DE RESIDUOS PELIGROSOS**

Producto químico	Número de emplazamientos
Metales	564
Compuestos volátiles orgánicos	518
Hidrocarburos policíclicos aromáticos	187
Bifenilos policlorados	162
Plastificantes de ésteres de ftalato	106
Pesticidas	82
Dioxinas	47

Tomado de MICHEN H.: Hazardous waste. In Korn WH (ed): Environmental and Occupational Medicine, 2nd ed. Boston, Little, Brown, 1992, p 1275.

cias químicas, se sabe que 600 de ellas producen cáncer en al menos una especie de roedores<sup>2</sup>. Los productos químicos industriales, los productos intermedios y los metales son sustancias que se detectan con frecuencia en las zonas de eliminación de residuos peligrosos (Tabla 10-2). Se ha estimado que 4 millones de personas viven en un radio de dos kilómetros de 785 zonas fuertemente contaminadas selladas («zonas superselladas»). Aproximadamente, 1,8 millones de trabajadores realizan su actividad en zonas de residuos peligrosos<sup>3</sup>.

Existen diferencias considerables en la magnitud de la exposición en los contextos laboral y ambiental. La exposición laboral afecta a grupos definidos de trabajadores que están expuestos a sustancias químicas en el rango de partes por millón (ppm); por el contrario, la exposición ambiental frente a estas mismas sustancias químicas en el aire, el agua o las zonas de residuos peligrosos puede estar en el rango de partes por mil millones (ppmm) o de partes por billón (ppb). Son desconocidos los efectos que sobre la salud pueden tener estas exposiciones crónicas y de bajo nivel.

En Estados Unidos, existen cuatro agencias reguladoras que determinan los límites de exposición para las sustancias peligrosas ambientales y laborales: la Environmental Protection Agency, la Food and Drug Administration, la Occupational Safety and Health Administration y la Consumer Products Safety Commission. La Environmental Protection Agency regula la exposición frente a pesticidas, productos químicos tóxicos, sustancias contaminantes del agua y el aire, y residuos peligrosos. La Food and Drug Administration regula los fármacos, dispositivos médicos, aditivos alimentarios y cosméticos. La Occupational Safety and Health Administration obliga a que los empresarios (incluyendo los hospitales y los médicos) proporcionen condiciones laborales seguras para los empleados. Los demás productos que se utilizan en los hogares, las escuelas o los sitios de recreo están regulados por la Consumer Products Safety Commission.

Los médicos deben estar familiarizados con la normativa actualizada de las agencias reguladoras, y preparados para explicar el alcance y las limitaciones de la evidencia científica en términos no técnicos. Por desgracia, la percepción del riesgo por el público en general puede ser diferente del riesgo determinado por los científicos. Por ejemplo, la mortalidad anual estimada en relación con el consumo de tabaco según los expertos técnicos (150 000) fue muy diferente del número de casos mortales estimados por los estudiantes universitarios (2400). Los médicos pueden ayudar a los pacientes a identifi-

**Tabla 10-1. MORTALIDAD ESTIMADA POR ENFERMEDAD LABORAL EN ESTADOS UNIDOS EN 1992**

Causa de muerte	Número de fallecimientos	Porcentaje atribuido a la ocupación laboral
Cáncer	517 090	6-10
Enfermedad cardiovascular y cerebrovascular	101 846	5-10
Enfermedad respiratoria crónica	91 541	10
Neumoconiosis	1136	100
Afectación del sistema nervioso	26 936	1-3
Enfermedad renal	22 957	1-3

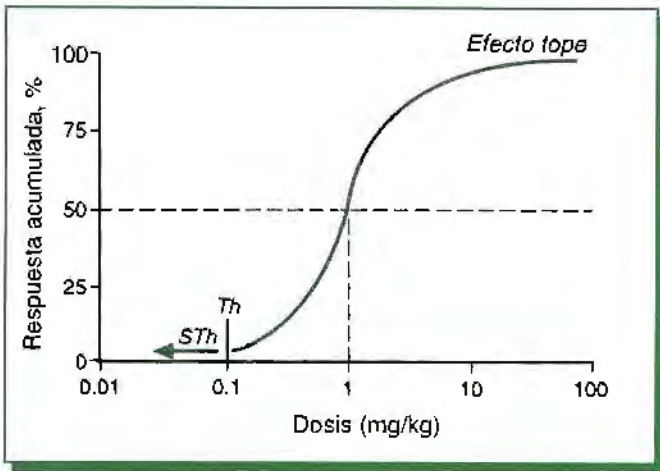
Tomado de Leigh JP, et al: Occupational injury and illness in the United States. Estimates of costs, morbidity, and mortality. Arch Intern Med 157:1557, 1997.

car los peligros específicos ambientales y laborales que dan lugar a efectos adversos sobre la salud, educar a los pacientes acerca de la naturaleza y magnitud de estos riesgos, y facilitar y animar la adopción de pautas de conducta para disminuir estos riesgos<sup>4</sup>.

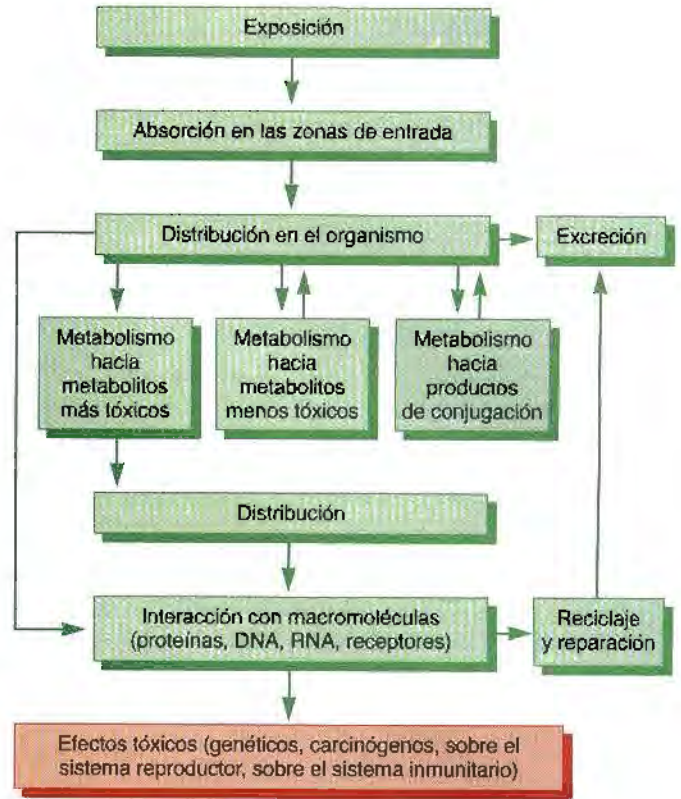
### Mecanismos de toxicidad

La toxicología es la disciplina científica que estudia la detección, los efectos y los mecanismos de acción de venenos y sustancias químicas tóxicas. La toxicidad es un fenómeno relativo, que depende de la estructura y propiedades de un compuesto químico, así como de su dosis. Las curvas dosis-respuesta se obtienen habitualmente en animales de experimentación expuestos a concentraciones diferentes de un producto químico. En la Figura 10-1, se recoge una curva dosis-respuesta típica de toxicidad aguda. En este ejemplo, se observa una respuesta mensurable para una dosis de 0.1 mg/kg; ésta se define como la *dosis umbral*. A la izquierda de esta dosis, en los niveles subumbral, no existe una respuesta mensurable. Con respecto a este producto químico, dicha zona es el *nivel sin efecto observado*, y se puede considerar una dosis segura. Esta información se utiliza para establecer diaria o anualmente un *valor límite umbral* o *nivel de exposición permisible* en las exposiciones de tipo laboral. Con frecuencia, para las dosis más elevadas se alcanza una meseta; esta meseta se define como el *efecto tope*<sup>5</sup>. No se sabe con seguridad si los carcinógenos muestran un efecto umbral o si la curva dosis-respuesta se podría extrapolar linealmente a cero<sup>6</sup>.

A pesar de las limitaciones inherentes al estudio de la toxicidad en animales de experimentación, se han establecido varios principios toxicológicos importantes mediante este enfoque experimental. Las sustancias químicas exógenas se absorben tras su ingestión, inhalación o contacto con la piel, y después se distribuyen hacia diferentes órganos (Fig. 10-2). Las sustancias químicas se metabolizan con frecuencia, a me-



**Figura 10-1**  
Curva dosis-respuesta de la toxicidad química aguda. Th, dosis umbral; STh, niveles subumbral. (Tomado de Hughes WW: *Essentials of Environmental Toxicology: The Effects of Environmentally Hazardous Substances on Human Health*. Washington, DC, Taylor & Francis, 1996, p 33.)



**Figura 10-2**  
Absorción y distribución de tóxicos. (Tomado de Hodgson E, Levi PE: *Absorption and distribution of toxicants*. En Hodgson E, Levi PE (eds): *A Textbook of Modern Toxicology*. Stamford, CT, Appleton & Lange, 1997, p 52.)

nudo a través de vías múltiples, dando lugar a productos que pueden ser más o menos tóxicos que la sustancia química original. Más tarde, uno o más de estos productos pueden interactuar con la macromolécula diana, dando lugar a un efecto tóxico<sup>7</sup>. El punto de toxicidad suele ser el órgano en el que se produce el metabolismo o la excreción de los metabolitos tóxicos. La dosis administrada (dosis externa) puede no ser la misma que la *dosis biológica efectiva* que alcanza el órgano y la macromolécula diana.

Los principios básicos del metabolismo xenobiótico, así como algunos ejemplos específicos del mismo, se exponen a continuación.

- La mayor parte de las sustancias xenobióticas son lipófilas; esta propiedad facilita su transporte en el torrente sanguíneo mediante lipoproteínas, y su capacidad para atravesar las membranas lipídicas.
- Los tóxicos lipófilos son metabolizados hacia metabolitos hidrófilos mediante dos pasos (Fig. 10-3). En las *reacciones de fase I*, se añade un grupo funcional polar al compuesto original. Con frecuencia, son reacciones de oxidación, que dan lugar a productos intermedios reactivos y electrófilos como metabolitos primarios. Estos metabolitos pueden ser eliminados o bien pueden participar en las *reacciones de fase II*. Dichas reacciones dan lugar a la conjugación de los productos con sustratos endógenos que presentan una mayor hidrosolubilidad y son más fácilmente excretados.

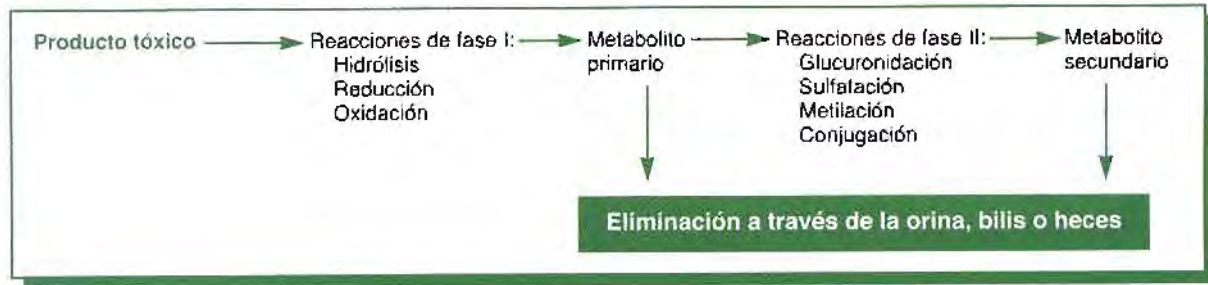


Figura 10-3

Biotransformación de tóxicos lipófilos hacia metabolitos hidrófilos. (Adaptado de Hodgson E. *Metabolism of toxicants*. En Hodgson E, Levi PE (eds): *A Textbook of Modern Toxicology*. Stamford, CT. Appleton & Lange, 1997, p 57.)

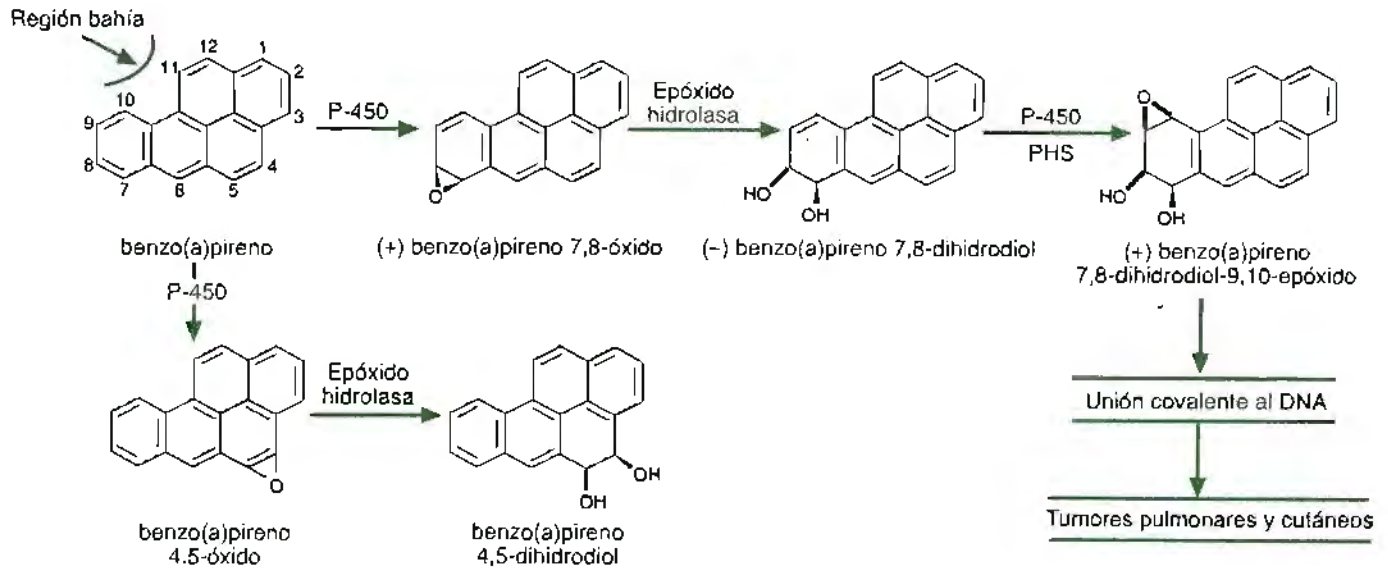
- Existen variaciones genéticas en el nivel de actividad de las enzimas que participan en el metabolismo de las sustancias xenobióticas. Por ejemplo, el sistema de oxidasa de función mixta, o sistema de la monooxigenasa dependiente del citocromo (P-450), presenta múltiples isoenzimas. Las enzimas del sistema citocromo P-450 están implicadas en la detoxificación de hormonas endógenas y de productos naturales, así como en la inactivación de productos xenobióticos mediante la formación de sustancias reactivas intermedias o, en última instancia, carcinógenos. El gen *CYP1A1* del citocromo P-450 es inducido por los hidrocarburos policíclicos aromáticos presentes en el humo del tabaco<sup>6</sup>. Los fumadores que heredan los alelos del gen *CYP1A1* que confiere una mayor actividad con incremento en la inducción de esta enzima pueden presentar un riesgo más elevado de padecer cáncer de pulmón<sup>9</sup> (Capítulo 8). Las glutatión-S-transferasas son enzimas implicadas en la detoxificación de los metabolitos xenobióticos mediante su conjugación con glutatión. Las personas que heredan el déficit de GSTM1 (fenotipo nulo) pueden presentar un riesgo mayor de cáncer de pulmón, vejiga y colon<sup>9</sup>.
- En el metabolismo de una sustancia química tóxica pueden estar implicadas múltiples vías. El predominio de una vía sobre las demás puede explicar las diferencias en la toxicidad y potencial carcinógeno observadas entre las distintas especies, sexos y grupos de edad.
- Los factores endógenos como las características nutricionales y hormonales alteran las actividades enzimáticas implicadas en el metabolismo de las sustancias xenobióticas.
- Los factores exógenos (p. ej., sustancias químicas, fármacos y drogas, alcohol y estrés) pueden inducir o inhibir diversas actividades de las enzimas que metabolizan las sustancias xenobióticas.
- Otras vías de reparación pueden modificar la interacción entre el metabolito final y la macromolécula diana, dando lugar a un incremento o disminución de la sensibilidad frente a los efectos tóxicos y carcinógenos de las sustancias xenobióticas.

Con este contexto de los principios básicos del metabolismo xenobiótico, estudiaremos a continuación algunas de las vías bioquímicas que están implicadas en el procesamiento de los productos químicos tóxicos utilizando ejemplos específicos relevantes para la enfermedad en el ser humano. Cada una de las dos fases del metabolismo xenobiótico se expone por separado. Las reacciones más importantes de la fase I son:

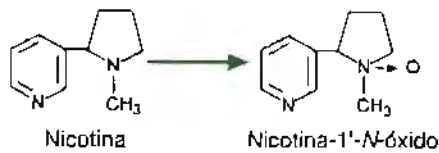
1. *Sistema de la monooxigenasa dependiente del citocromo P-450*. Este sistema, localizado en el retículo endoplásmico liso, está constituido por: una proteína hém (citocromo P-450); la NADPH-P-450 reductasa, que transfiere electrones desde la forma reducida de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) hasta el citocromo-P450; y la fosfatidilcolina. La actividad de este sistema es mayor en el hígado, seguido de la piel, el pulmón y la mucosa gastrointestinal. Las diferentes isoenzimas P-450 presentan distintas distribuciones tisulares; estas isoenzimas muestran una actividad preferencial hacia sustratos diferentes. Un ejemplo de la activación de una sustancia xenobiótica por el citocromo P-450 es el metabolismo del benzo[*a*]pireno con la formación de un metabolito secundario que se une de manera covalente al DNA y da lugar a tumores en el pulmón y la piel (Fig. 10-4A). El benzo[*a*]pireno es uno de los diversos carcinógenos químicos presentes en el humo de los cigarrillos.
2. *Sistema de la monooxigenasa con flavina*. Este sistema también se localiza en el retículo endoplásmico liso de los hepatocitos. Como se puede observar en la Figura 10-4A, da lugar a la oxidación de la nicotina y de otras aminas contenidas en el humo de los cigarrillos.
3. *Cooxidación dependiente de la peroxidasa*. Esta reacción está catalizada por la prostaglandina-H sintasa, una enzima implicada en el metabolismo del ácido araquidónico. Se localiza en el retículo endoplásmico liso y muestra una elevada actividad en las vesículas seminales, los riñones y la vejiga urinaria. Aparece implicada en el metabolismo de la 2-naftilamina, un producto químico que se encuentra en los componentes sintéticos y que está asociado a un incremento en el riesgo de cáncer vesical (Fig. 10-4).

Todas estas reacciones oxidativas pueden generar radicales libres del oxígeno como productos intermedios. Algunos de los metabolitos primarios son también radicales fuertemente reactivos con electrones no emparejados (p. ej., radicales centrados por nitrógeno y carbono derivados de la 2-naftilamina; Fig. 10-4). Como ya se expuso en el Capítulo 1, nuestras células poseen múltiples mecanismos de defensa frente a los radicales libres, como las superóxido dismutasas, la catalasa y la glutatión reductasa. Las vitaminas C y E, así como los beta-carotenos, también actúan como antioxidantes endógenos. El glutatión reducido es un mecanismo de defensa importante frente a los radicales libres del oxígeno y los metabolitos tóxi-

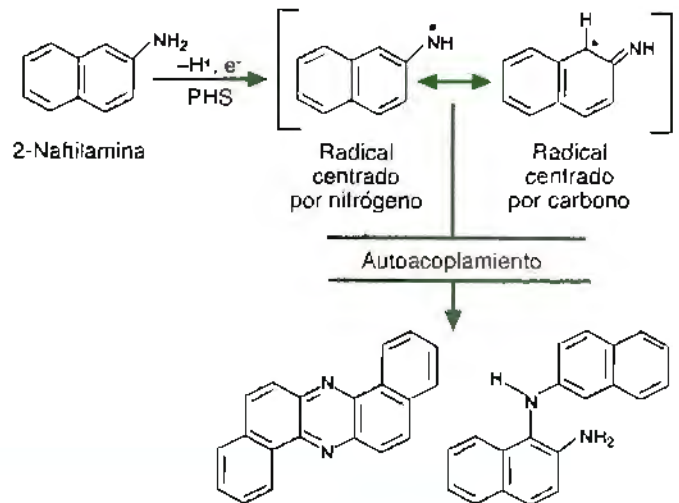
Reacciones de fase I: 1. Hidroxilación aromática y epoxidación



2. Oxidación por el sistema FMO



3. Cooxidación dependiente de peroxidasa



4. Reducción por la NADPH-citocromo P-450 reductasa

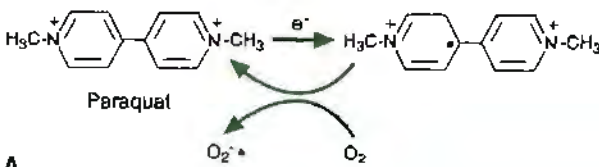


Figura 10-4

A. Metabolismo xenobiótico: reacciones de fase I. FMO, monooxigenasa con flavina; PHS, prostaglandina H sintasas.

La ilustración continúa en la página siguiente.

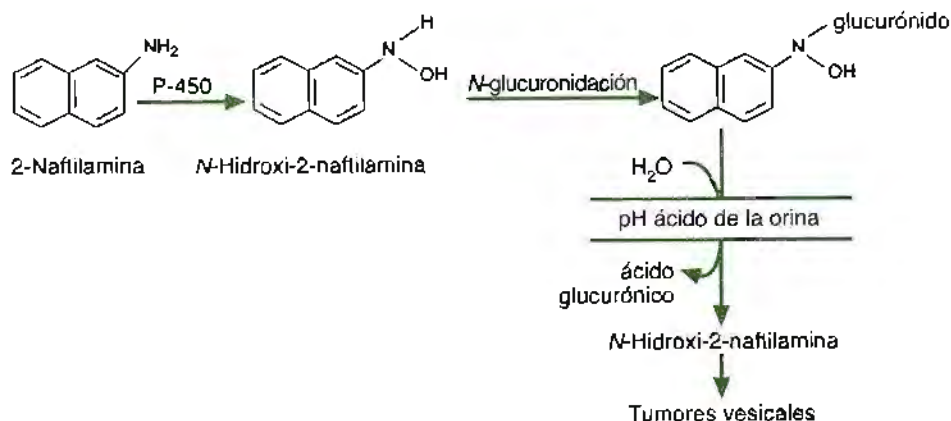
cos de las sustancias xenobióticas. El metabolismo de los xenobióticos puede dar lugar al agotamiento del glutatión celular reducido en el contexto de: 1) déficit de cisteína o selenio, que son los cofactores necesarios para la glutatión S-transferasa, o 2) excesivos ciclos redox de productos químicos como el herbicida paraquat (Fig. 10-4A). Este compuesto sufre una oxidación y reducción cíclicas en los pulmones, dando lugar a la generación de cantidades excesivas de especies reactivas del oxígeno, que causan lesión pulmonar aguda y edema pulmonar. El estrés oxidante se produce cuando quedan superados

los mecanismos de defensa endógenos frente a los radicales libres.

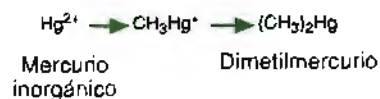
Como ya se ha mencionado previamente, los productos de las reacciones de fase I se conjugan habitualmente con sustratos endógenos para dar lugar a productos terminales hidrosolubles que pueden ser eliminados del cuerpo. Los ejemplos de estas reacciones de fase II son los siguientes:

1. *Glucuronidación.* Una vía alternativa para el metabolismo de la naftilaminas es la oxidación mediante el citocromo

## Metabolismo de fase II: 1. Activación por glucuronidación



## 2. Biometilación



## 3. Activación por el citocromo P-450 y detoxificación mediante conjugación con glutatión



B

Figura 10-4 Continuación

B. Metabolismo xenobiótico: reacciones de fase II (véase el texto en relación con los detalles). (Adaptado de Parkinson A: *Biotransformation of xenobiotics*. En Klaassen CD (ed): *Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons*, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 1996, pp 113-186; y Hodgson E, Levi PE (eds): *A Textbook of Modern Toxicology*. Stamford, CT, Appleton & Lange, 1997, pp 57, 95.)

P-450 seguida de la glucuronidación en el hígado. El metabolito glucurónido secundario se elimina con la orina. En condiciones de acidez en la orina, da lugar a un producto final carcinógeno, la *N*-hidroxi-2-naftilamina (Fig. 10-4B). Esta secuencia de reacciones metabólicas causa en última instancia un incremento en la incidencia de cáncer de la vejiga urinaria en los trabajadores expuestos a colorantes sintéticos.

2. **Biometilación.** El mercurio inorgánico, habitualmente en la forma de HgCl<sub>2</sub>, da lugar a necrosis de los túbulos contorneados proximales del riñón. La exposición laboral frente a compuestos inorgánicos de mercurio se produce habitualmente en las industrias en las que se manufacturan germicidas, fungicidas, material de electrónica y plásticos. El mercurio puede ser metilado por microorganismos acuáticos que son posteriormente ingeridos por peces herbívoros (Fig. 10-4B). Este pescado es ingerido por peces carnívoros que, a su vez, pueden ser utilizados como alimento por el ser humano. Éste representa un ejemplo de *bioacumulación* de un producto químico tóxico en el ambiente. Las consecuencias trágicas de la exposición del ser humano frente a metilmercurio quedaron en evidencia en los decenios de 1950 y 1960 tras una epidemia de envenenamiento en Minamato, Japón. El venido industrial de mercurio en una bahía dio lugar a la bioacumulación de este tóxico en

los peces en una cantidad 1 millón de veces superior a lo habitual. Las personas que se alimentaron de estos peces desarrollaron parálisis progresiva y muerte. El metilmercurio se absorbe con mayor facilidad en el sistema gastrointestinal que el mercurio inorgánico, y atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica y la placenta. El feto es especialmente susceptible al mercurio; las consecuencias de la exposición de la madre son: lesión cerebral fetal, retraso mental y muerte. El dimetilmercurio es incluso más tóxico; se absorbe a través de la piel o por inhalación y puede dar lugar a neurotoxicidad grave con muerte<sup>9a</sup>.

3. **Conjugación con glutatión.** Una vía frecuente para la detoxificación de los metabolitos primarios es su conjugación con glutatión reducido; estos metabolitos hidrosolubles son fácilmente eliminados por la bilis y en la orina. El monómero cloruro de vinilo se utiliza con mucha frecuencia en la fabricación de plásticos y da lugar a angiosarcoma hepático en los trabajadores expuestos. El cloruro de vinilo es activado hasta un producto intermedio reactivo por acción del citocromo P-450 en el hígado. Este producto intermedio se pueden unir de manera covalente a macromoléculas celulares, o bien puede ser metilizado a cloroacetaldehído y conjugado para formar glutatión reducido, siendo fácilmente eliminado de esta manera (Fig. 10-4B).

## EXPOSICIONES AMBIENTALES Y LABORALES FRECUENTES

### Exposiciones de tipo personal

#### CONSUMO DE TABACO

El consumo de los productos del tabaco, entre ellos cigarrillos, cigarros puros, pipas y tabaco en inhalación nasal, se acompaña de una mortalidad y morbilidad mayores que las de cualquier otra exposición personal, ambiental o laboral. Se ha estimado que el consumo del tabaco contribuye a 390 000 muertes prematuras anualmente en Estados Unidos, y que está asociado a 10 millones de casos de enfermedades crónicas, especialmente enfermedades cardiovasculares y pulmonares<sup>10</sup>.

Comenzando en la Primera Guerra Mundial, el consumo anual de cigarrillos se incrementó en los hombres, y después en las mujeres, alcanzando un nivel de 4336 cigarrillos por persona en 1963. Tras la publicación del informe del Surgeon's General Advisory Committee de 1964, en el que se concluía que el consumo de cigarrillos era uno de los factores de riesgo más importantes para el cáncer de pulmón, el consumo de cigarrillos por persona disminuyó hasta 3196 en 1987. Por desgracia, el hábito de fumar es todavía muy frecuente entre los adolescentes, especialmente entre los de sexo femenino. Además de que el consumo de cigarrillos representa un factor de riesgo importante para el cáncer de pulmón, también puede interactuar con otras formas de exposición ambiental y laboral de una manera aditiva o sinérgica. El ejemplo más importante de este sinergismo es el incremento en el riesgo de cáncer de pulmón que presentan los fumadores de cigarrillos expuestos al amianto<sup>11</sup>.

El humo inhalado por el fumador está constituido por un componente particulado y un componente gaseoso; el alquitrán representa el componente particulado total sin agua ni nicotina. Existen 300 a 3300 millones de partículas por mm<sup>3</sup> en el humo de los cigarrillos, así como más de 4000 constituyentes, entre los que se incluyen 43 carcinógenos conocidos. Diversos ejemplos de los carcinógenos con especificidad de órgano que existen en el humo del tabaco y en el inhalado del mismo se recogen en la Tabla 10-3. Además de estos carcinó-

**Tabla 10-3. CARCINÓGENOS CON ESPECIFICIDAD DE ÓRGANO EN EL HUMO DEL TABACO**

Órgano	Carcinógeno
Pulmón, laringe	Hidrocarburos policíclicos aromáticos. 4-(Metilnitrosamonio)-1-(3-piridil)-1-butanona (NNK) Polonio 210
Esófago	N-Nitrosanormicotina (NNN)
Páncreas	NNK(?)
Vejiga	4-Aminobifenil, 2-naftilamina
Cavidad bucal (tabaco fumarlo)	Hidrocarburos aromáticos policíclicos. NNK, NNN
Cavidad bucal (tabaco esnifado)	NNK, NNN, polonio 210

Tomado de Szczeny LB, Holbrook JH: Cigarette smoking. En Rom WH (ed): Environmental and Occupational Medicine, 2nd ed. Boston, Little, Brown, 1992, p 1211.

**Tabla 10-4. FALLECIMIENTOS ANUALES ATRIBUIBLES AL CONSUMO DE CIGARRILLOS EN ESTADOS UNIDOS**

Causa de muerte	Número de fallecimientos	Porcentaje de fallecimientos*
<b>Cáncer</b>		
Tráquea, pulmón, bronquio	123 000	90
Laringe	3600	82
Labio, cavidad bucal, faringe	5500	92
Esófago	7600	80
Vejiga y vías urinarias	7800	50
Cérvix	1400	30
Páncreas	8000	30
Estómago	2800	20
Cardiopatía isquémica	108 200	27
Parada cardíaca	13 700	37
Enfermedad cerebrovascular	26 300	12
Arteriosclerosis	8200	29
Enfermedad respiratoria crónica	62 800	90

\* Se refiere al porcentaje de fallecimientos debidos a las enfermedades incluidas en la lista y que se atribuyen al consumo de cigarrillos. Por ejemplo, el 90 % de todos los fallecimientos debidos a cáncer de tráquea, pulmón y bronquio pueden estar relacionados con el consumo de cigarrillos.

Tomado de Becker CG. Tobacco abuse. En Craighead JE (ed): Pathology of Environmental and Occupational Disease. St. Louis, Mosby-Year Book, 1996, p 229.

genos, el humo de los cigarrillos contiene: metales carcinogénicos como arsénico, níquel, cadmio y cromo; promotores potenciales como acetaldehído y fenol; sustancias irritantes como el dióxido de nitrógeno y el formaldehído; toxinas para los cilios como el cianuro de hidrógeno, y monóxido de carbono. El monóxido de carbono es un gas incoloro e inodoro que se produce durante la combustión incompleta de combustibles fósiles o de tabaco. Presenta una afinidad por la hemoglobina que es 200 veces mayor que la del oxígeno, y altera la separación del oxígeno y la hemoglobina. Por tanto, la exposición al monóxido de carbono disminuye el aporte de oxígeno a los tejidos periféricos. El monóxido de carbono también se une a otras proteínas que contienen el grupo hem, como la mioglobina y la citocromo oxidasa. La nicotina es un componente importante del humo de los cigarrillos. Es un alcaloide que atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica y estimula los receptores nicotínicos del cerebro. También es responsable de los efectos farmacológicos agudos que acompañan al consumo de tabaco y que están mediados muy probablemente por las catecolaminas: aumento de la frecuencia cardíaca y la presión arterial, incremento del flujo sanguíneo arterial coronario, aumento de la contractilidad y del gasto cardíaco, y movilización de los ácidos grasos libres. La nicotina es la responsable de la adicción al tabaco.

Los agentes inhalados en el humo de los cigarrillos pueden actuar de manera directa sobre las mucosas, pueden ser deglutidos con la saliva o pueden ser absorbidos hacia el torrente sanguíneo a partir del abundante lecho capilar alveolar. A través de estas distintas vías, los componentes del humo de los cigarrillos actúan sobre órganos distantes y causan diversas enfermedades sistémicas, que se recogen en la Tabla 10-4. El mayor número de fallecimientos atribuibles al consumo de cigarrillos se debe a cáncer de pulmón, cardiopatía isquémica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.



El cáncer de pulmón está producido por los múltiples carcinógenos y factores promotores que existen en el humo de los cigarrillos. Como se describe en el Capítulo 16, en el revestimiento epitelial traqueobronquial de los fumadores se pueden observar alteraciones preneoplásicas específicas. Estas alteraciones celulares están en relación con la dosis, y la incidencia de cáncer de pulmón está directamente relacionada con el número de cigarrillos consumidos. La interrupción del hábito de fumar reduce, aunque no elimina de manera completa, los riesgos del cáncer de pulmón<sup>11</sup> y, con el paso del tiempo, de coronariopatía. Se ha estimado que el 30 % de todos los fallecimientos por cáncer y hasta el 90 % de todos los fallecimientos por cáncer de pulmón pueden ser atribuidos al consumo de cigarrillos. Fumar cigarrillos representa un factor de riesgo multiplicativo con la hipertensión y la hipercolesterolemia para el desarrollo de coronariopatía y arteriosclerosis. También es un factor de riesgo multiplicativo para el infarto agudo de miocardio y el accidente cerebrovascular en las mujeres que toman anticonceptivos orales. El tabaquismo puede contribuir a la parada cardíaca al incrementar la adhesión y agregación plaquetarias, al facilitar las arritmias y al producir un desequilibrio entre las demandas de oxígeno y el aporte del mismo al miocardio. Los fumadores también presentan una mayor morbilidad debido a infecciones agudas del sistema respiratorio, incluyendo la gripe, y la sinusitis aguda y crónica. Las toxinas para los cilios que existen en el humo de los cigarrillos alteran la función de eliminación traqueobronquial, y muchos de los constituyentes de la fase gaseosa del humo son irritantes directos del epitelio respiratorio. La patología de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica asociada al consumo de cigarrillos se expone en el Capítulo 16.

El feto es especialmente vulnerable a las consecuencias del consumo de cigarrillos por parte de la madre. Incluso una cantidad de 10 cigarrillos al día puede causar hipoxia fetal; los niveles de carboxihemoglobina fetal son superiores a los de la madre. Las consecuencias de la hipoxia fetal son bajo peso al nacer, premadurez y aumento en la incidencia de aborto espontáneo; entre las complicaciones graves en el momento del parto se incluyen la rotura prematura de membranas, la placenta previa y el desprendimiento de placenta, como se describe en el Capítulo 11.

El consumo de cigarrillos es especialmente peligroso en el lugar de trabajo. Los fumadores presentan una incidencia mayor de lesiones de tipo accidental, especialmente en lo que se refiere al fuego, y el humo de cigarrillos pueden actuar como un vector para el transporte de otras sustancias peligrosas hasta los pulmones, como el gas radón en los mineros. De la misma forma que en lo que se refiere a la exposición frente al amianto, el humo de los cigarrillos presenta sinergismo con los productos de la descomposición del radón en la aparición de cáncer de pulmón. El consumo de cigarrillos exacerba los cuadros de bronquitis, asma y neumoconiosis asociados a sílice, polvo de carbón, polvo de cereales, polvo de algodón y humo de soldadura.

El consumo de cigarrillos también aumenta la prevalencia de úlcera péptica; el hábito de fumar altera la curación de las úlceras e incrementa la posibilidad de recidiva. Este hábito también puede incrementar el reflujo pilórico y disminuir la secreción de bicarbonato por parte del páncreas.

Además de los peligros que para la salud presenta la inhalación directa del humo del tabaco, también debemos considerar los

riesgos que acompañan a la exposición pasiva al mismo, el denominado humo ambiental del tabaco (HAT). En 1986, dos informes elaborados por el National Research Council y por el Surgeon General concluían que el HAT incrementa el riesgo de cáncer de pulmón, de cardiopatía isquémica y de infarto agudo de miocardio<sup>12</sup>. La Environmental Protection Agency clasificó al HAT como carcinógeno humano conocido en 1992. El HAT es especialmente peligroso para los lactantes y niños pequeños. El tabaquismo materno incrementa la incidencia del síndrome de la muerte súbita del lactante. Los niños pequeños que viven en las casas de personas fumadoras presentan un aumento en la incidencia de infecciones respiratorias y del oído, así como una exacerbación del asma.

## ALCOHOLISMO

El etanol es la sustancia más utilizada y de la que más se abusa en todo el mundo. En Estados Unidos existen 15 a 20 millones de alcohólicos; aproximadamente, 100 000 muertes anuales se pueden atribuir al alcohol en Estados Unidos, con un coste económico de 100 000 a 130 000 millones de dólares<sup>13</sup>. El etanol se ingiere en bebidas alcohólicas como la cerveza, el vino y los licores. Una concentración de alcohol en sangre de 100 mg/dL representa la definición legal para el conductor ebrio en muchos estados de Estados Unidos. Aproximadamente, 44 mL de etanol es la cantidad necesaria para producir esta alcoholemia en una persona de 70 kg de peso. La equivalencia es de 175 mL de vino, 8 botellas de cerveza de 175 mL cada una, u 88 mL de whisky. En los bebedores ocasionales, un nivel de alcoholemia de 200 mg/dL produce borrachera con coma, parada respiratoria para un nivel de 300 a 400 mg/dL, y muerte. Los bebedores habituales pueden tolerar niveles de alcoholemia de hasta 700 mg/dL. Esta tolerancia metabólica se puede explicar parcialmente por el aumento en la inducción de 5 a 10 veces de la enzima del citocromo P-450 con capacidad para metabolizar sustancias xenobióticas, la CYP2E1. Esta inducción incrementa el metabolismo del etanol y de otros fármacos y drogas, entre ellos la cocaína y el paracetamol. Aunque no se ha identificado ningún receptor específico para el etanol, su consumo crónico produce dependencia psicológica y física. Las bases biológicas de la adicción al etanol son desconocidas, aunque pueden estar implicados los factores genéticos.

El etanol es metabolizado a acetaldehído por la alcohol deshidrogenasa en la mucosa gástrica y el hígado, y por el citocromo P-450 (CYP2E1) y la catalasa en el hígado (Fig. 10-5). El acetaldehído es convertido en ácido acético por la aldehído deshidrogenasa. Existen polimorfismos genéticos en la aldehído deshidrogenasa que influyen en el metabolismo del etanol; aproximadamente, el 50 % de las personas de origen chino, vietnamita y japonés presenta una actividad reducida de esta enzima, debido a una mutación puntual que convierte la glutamina en lisina en el aminoácido 487. Estos grupos étnicos también convierten rápidamente el etanol en acetaldehído, lo que desencadena el síndrome del enrojecimiento o sonrojo facial. Las mujeres tienen niveles menores de actividad de la alcohol deshidrogenasa en la mucosa gástrica, en relación con los hombres; por tanto, muestran niveles de alcoholemia superiores a los hombres tras ingerir la misma cantidad de etanol<sup>14</sup>.

El metabolismo del etanol es directamente responsable de la mayor parte de sus efectos tóxicos. Además de su acción

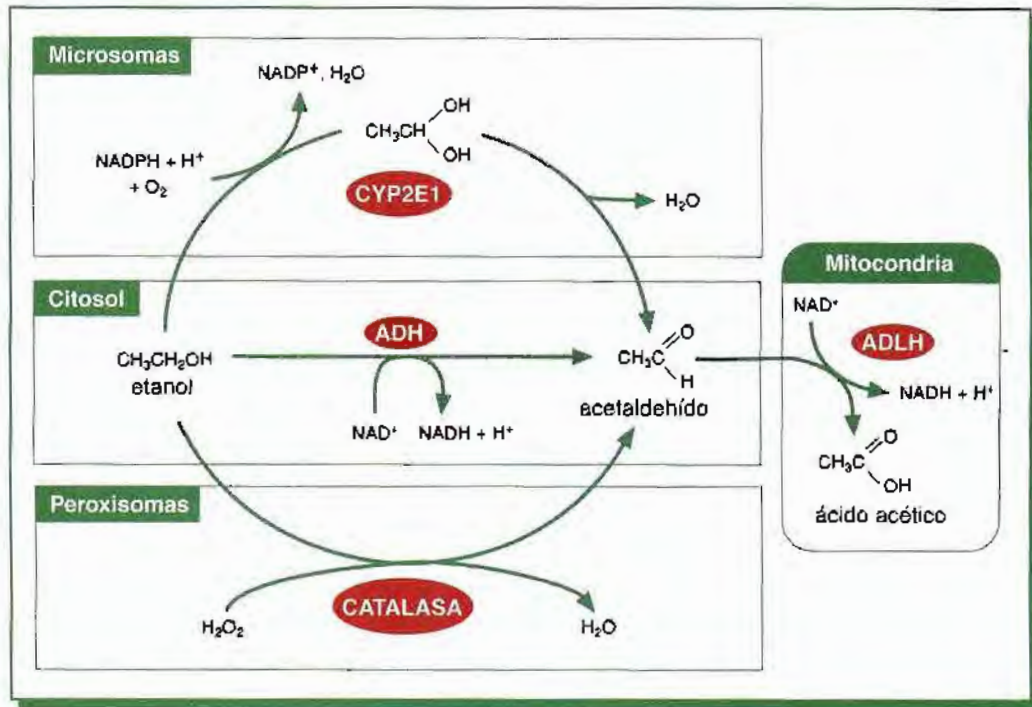


Figura 10-5

Metabolismo del etanol. ADH, alcohol deshidrogenasa; ALDH, aldehído deshidrogenasa. (Tomado de Parkinson A: Biotransformation of xenobiotics. En Klaassen CD (ed): Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 1996, p 128.)

aguda como depresor del sistema nervioso central, el consumo crónico de etanol puede dar lugar a una amplia gama de efectos sistémicos (Tabla 10-5). Algunos de estos efectos crónicos pueden ser atribuidos a déficit vitamínicos específicos; por ejemplo, las lesiones de los sistemas nervioso central y nervioso periférico están relacionadas con el déficit de tiamina, mientras que otras se deben a toxicidad directa. Los efectos del etanol sobre diferentes órganos y sistemas se exponen a continuación.

**Hígado.** El etanol puede dar lugar a esteatosis, hepatitis alcohólica aguda y cirrosis. La *esteatosis* es una manifestación aguda y reversible de la ingestión de etanol. En el alcoholismo crónico, la acumulación de grasa puede causar un aumento de tamaño masivo del hígado. Los mecanismos bioquímicos responsables de la acumulación de grasa en los hepatocitos son los siguientes:

- Aumenta el catabolismo de la grasa en los tejidos periféricos, y se produce un aumento en el aporte de ácidos grasos libres al hígado.
- El metabolismo del etanol en el citosol, y de su derivado, acetaldehído, en la mitocondria, convierten la forma oxidada de la nicotinamida adenina dinucleótido (NAD<sup>+</sup>) en la forma reducida (NADH); un exceso de NADH sobre NAD<sup>+</sup> estimula la biosíntesis de lípidos.
- Disminuye la oxidación de ácidos grasos por las mitocondrias.
- El acetaldehído forma agregados con la tubulina y altera la función de los microtúbulos, dando lugar a una disminución en el transporte de lipoproteínas desde el hígado.

La *hepatitis alcohólica aguda* es otra forma potencialmente reversible de lesión hepática (Capítulo 19). Aunque la esteatosis es asintomática excepto por el aumento de tamaño del hí-

Tabla 10-5. MECANISMOS DE ENFERMEDAD POR EL ABUSO DE ETANOL

Órgano o sistema	Lesión	Mecanismo
Hígado	Esteatosis Hepatitis aguda Cirrosis alcohólica	Toxicidad
Sistema nervioso	Síndrome de Wernicke Síndrome de Korsakoff  Degeneración cerebelosa Neuropatía periférica	Déficit de tiamina Toxicidad y déficit de tiamina  Déficit nutricional Déficit de tiamina
Sistema cardiovascular	Miocardiopatía Hipertensión	Toxicidad Efecto vasopresor
Sistema gastrointestinal	Gastritis Pancreatitis	Toxicidad Toxicidad
Músculo esquelético	Rabdomiólisis	Toxicidad
Aparato reproductor	Atrofia testicular Aborto espontáneo	? ?
Síndrome alcohólico fetal	Retraso del crecimiento Retraso mental Malformaciones congénitas	Toxicidad

Tomado de Rubin P: Alcohol abuse. En Craighead JE (ed). Pathology of Environmental and Occupational Disease. St. Louis, Mosby-Year Book, 1996, p 249; y Lewis DD, Woods SE: Fetal alcohol syndrome. Am Fam Physician 50:1025, 1994

gado, la hepatitis alcohólica puede causar fiebre, sensibilidad dolorosa hepática e ictericia. En el estudio anatomopatológico se observan zonas focales de necrosis hepatocitaria y lesión celular, que se manifiesta por acumulación de grasa y presencia de hialina alcohólica o cuerpos de Mallory. Los neutrófilos se acumulan alrededor de los pequeños focos de necrosis (Fig. 10-6). La hepatitis alcohólica representa un efecto tóxico directo del etanol. Se supone que está mediada por la lesión mitocondrial, el agotamiento del glutatión reducido por el acetaldehído y el incremento en la producción de especies reactivas del oxígeno por actividad del citocromo P-450. Los agregados de acetaldehído-proteína también actúan como neoantígenos y estimulan una respuesta inmunitaria. La necrosis hepatocelular y la fibrosis se inician alrededor de la vena lobulillar central, lo que sugiere que la hipoxia puede contribuir a esta lesión. En los casos de alcoholismo crónico, el 10 al 15 % de los pacientes desarrolla una lesión hepática irreversible denominada *cirrosis alcohólica*. Esta lesión se caracteriza por un hígado pequeño y endurecido que muestra micronódulos de hepatocitos en regeneración rodeados por densas bandas de colágeno (Fig. 10-7). La cirrosis alcohólica representa una enfermedad grave y potencialmente mortal que se acompaña de debilidad, atrofia muscular, ascitis, hemorragia gastrointestinal y coma. Inicialmente se produce una fibrosis perisinusoidal con depósito de colágeno por parte de las células estrelladas perisinusoides (células de Ito) en los espacios de Disse. La estimulación de la síntesis de colágeno por las células de Ito puede ser debida a un efecto tóxico directo del etanol o de sus metabolitos, o bien puede estar mediada por citocinas. Los pacientes con cirrosis presentan agotamiento de las reservas hepáticas de  $\alpha$ -tocoferol, lo que incrementa su vulnerabilidad frente a la lesión de tipo oxidativo.

**Sistema nervioso.** Los efectos depresores agudos y la adicción causados por el etanol están supuestamente relacionados con la fluidificación de los fosfolípidos de la membrana con alteración en la transducción de señales. El déficit de tiamina es frecuente en los alcohólicos crónicos. El déficit crónico de tiamina contribuye a la degeneración de las neuronas, con gliosis reactiva y atrofia del cerebelo y los nervios perifé-

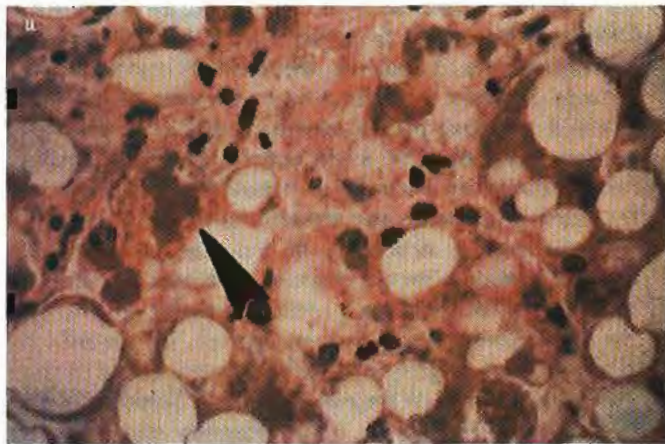


Figura 10-6

Hepatitis alcohólica aguda. Los hepatocitos muestran acumulación citoplásmica de grasa y hialina (flecha). Se observa un infiltrado inflamatorio disperso. (MEDCOM ©1976.)

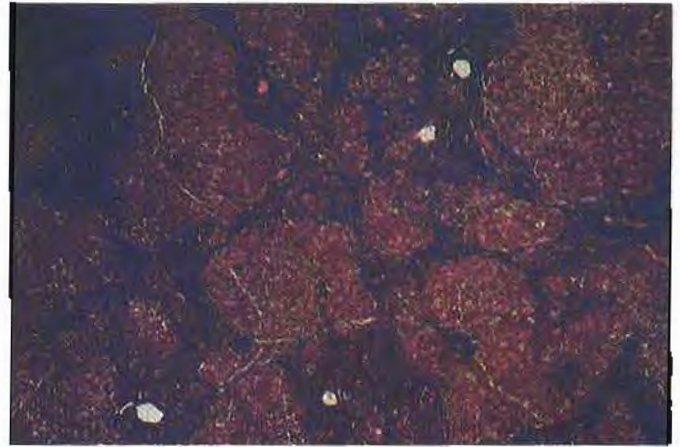


Figura 10-7

La cirrosis micronodular es una complicación tardía del alcoholismo crónico (tinción con tricrómico de Masson). La arquitectura hepática aparece distorsionada por nódulos de regeneración, compuestos por hepatocitos y rodeados por densas bandas de tejido fibroso, que se tiñen de color azul. (Cortesía del Dr. Steve Kroff, Department of Pathology, Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

ricos. Clínicamente, da lugar a ataxia, alteraciones cognitivas, oftalmoplejía y nistagmo, característicos del *síndrome de Wernicke*. Algunos alcohólicos con mala nutrición desarrollan una pérdida grave de memoria característica del síndrome de Korsakoff; se supone que este síndrome se debe a la combinación de toxicidad directa y déficit de tiamina. Todos estos efectos se exponen más adelante, en el déficit de tiamina, en este capítulo y en el 30.

**Sistema cardiovascular.** El alcoholismo crónico puede causar miocardiopatía, una enfermedad degenerativa del músculo cardíaco que da lugar a dilatación del corazón (Capítulo 13). El mecanismo preciso responsable de la lesión miocárdica y de la alteración de la contractilidad es desconocido, aunque se debe con mayor probabilidad a un efecto directo más que a un déficit de tiamina. La hipertensión también es más frecuente en los alcohólicos crónicos, y se debe a los efectos vasopresores del etanol desencadenados por el aumento en la liberación de catecolaminas. Paradójicamente, los consumidores moderados de alcohol (una o dos bebidas al día) muestran un efecto protector del etanol sobre el sistema cardiovascular. Para este nivel de consumo, las personas presentan un aumento en los niveles de lipoproteínas de alta densidad con disminución de la agregación plaquetaria.

**Sistema gastrointestinal.** La gastritis aguda es un efecto tóxico directo del consumo de etanol (Capítulo 18). Los alcohólicos crónicos pueden sufrir cuadros de pancreatitis aguda y crónica con destrucción de los ácinos e islotes pancreáticos. La destrucción acinar pancreática da lugar a alteraciones en la absorción intestinal de los nutrientes y contribuye a los déficit vitamínicos.

**Músculo esquelético.** La toxicidad directa del etanol también puede producir lesiones en los músculos esqueléticos con debilidad muscular, dolor y fragmentación de la mioglobina.

**Aparato reproductor.** El alcoholismo crónico da lugar a atrofia testicular y disminución de la fertilidad en hombres y mujeres. Las mujeres que consumen alcohol también presentan un aumento en el riesgo de aborto espontáneo. Los meca-

nismos responsables de estos efectos adversos sobre el aparato reproductor son desconocidos.

**Síndrome alcohólico fetal.** Una consecuencia trágica del consumo materno de etanol a niveles de sólo una bebida al día es el síndrome alcohólico fetal, reconocido inicialmente en 1968. Este síndrome se caracteriza por defectos del crecimiento y desarrollo como microcefalia, dismorfología facial, y malformaciones del cerebro, sistema cardiovascular y sistema genitourinario (Capítulo 11). Representa la forma más frecuente de retraso mental previsible en Estados Unidos y afecta al menos a 1200 niños al año<sup>14</sup>. La patogenia del síndrome alcohólico fetal no ha sido enteramente aclarada. Se ha supuesto que el acetaldehído, un metabolito del etanol (véase la Fig. 10-5), atraviesa la placenta y lesiona el cerebro fetal. Las alteraciones en la liberación de prostaglandinas y en el flujo sanguíneo placentario dan lugar a hipoxia fetal y retraso del crecimiento<sup>15</sup>.

**Etanol y cáncer.** El consumo crónico de bebidas alcohólicas se ha asociado a un aumento en la incidencia de cáncer en la cavidad bucal, faringe, esófago, hígado y, posiblemente, la mama. Aunque el etanol no es un carcinógeno de acción directa, uno de sus metabolitos, el acetaldehído, puede actuar como promotor tumoral<sup>16</sup>. La inducción por parte del etanol de las enzimas que metabolizan el citocromo P-450 puede potenciar la activación metabólica de otros carcinógenos e incrementar el estrés oxidativo. El consumo crónico del etanol causa un incremento en la degradación del retinol en el hígado, y el déficit resultante de vitamina A se puede asociar a un aumento en la incidencia de cáncer.

Otras dos sustancias químicas, el metanol y el etilén glicol, pueden ser ingeridas de manera accidental o consumidas como sustitutos baratos del etanol. Ambas son metabolizadas por la alcohol deshidrogenasa, aunque más lentamente que el etanol; esto da lugar a síntomas iniciales de intoxicación seguidos de los efectos tóxicos al cabo de varias horas o días. El metanol es metabolizado a formaldehído y ácido fórmico, con acidosis metabólica, vértigo, vómitos, visión borrosa o ceguera y depresión respiratoria. El metanol se ha propuesto como aditivo o sustituto de la gasolina, pero existe la preocupación de que la inhalación crónica de humos con metanol pueda causar depresión del sistema nervioso central. La dosis mortal de etilén glicol es de sólo 1.4 mL/kg; es metabolizado por la alcohol deshidrogenasa hacia aldehídos, glicolato, oxalato y lactato. Cuando un paciente sobrevive a la toxicidad inicial, puede aparecer insuficiencia renal aguda varios días más tarde, debido a la obstrucción de los túbulos renales por cristales de oxalato cálcico. La intoxicación aguda por metanol o etilén glicol se trata mediante la administración de etanol, que retrasa la producción de metabolitos tóxicos.

## CONSUMO DE DROGAS

El consumo de drogas (o fármacos), la drogadicción y la sobredosis constituyen importantes problemas de salud pública. En Estados Unidos, más de 2 millones de personas son adictas a la cocaína. Algunas de estas sustancias sólo se pueden obtener mediante prescripción, pero es fácil conseguirlas a través del mercado negro. Otras, como las anfetaminas y la marihuana, son fácilmente sintetizadas o extraídas de las plantas. Las drogas más utilizadas se pueden clasificar como sustancias depresoras o estimulantes del sistema nervioso central, narcóticos y alucinógenos, como se resume en la Tabla 10-6.

**Tabla 10-6. SUSTANCIAS UTILIZADAS FRECUENTEMENTE COMO DROGAS**

Depresores del sistema nervioso central	Etanol Barbitúricos Benzodiazepinas
Estimulantes del sistema nervioso central	Cocaína Anfetaminas
Narcóticos	Morfina Petidina Propoxifeno
Alucinógenos	Marihuana Mescalina Psilocibina Dimetiltriptamina Dietilamida del ácido lisérgico Fenciclidina

Adaptado de Hodgson E: *Introduction to toxicology*. En Hodgson E, Levi PE (eds): *A Textbook of Modern Toxicology*. Stamford, CT, Appleton & Lange, 1997, p 1; y Levi PE: *Classes of toxic chemicals*. En Hodgson E, Levi PE (eds): *A Textbook of Modern Toxicology*. Stamford, CT, Appleton & Lange, 1997, p 220.

**Depresores depresoras del sistema nervioso central.** El etanol es la sustancia depresora del sistema nervioso central que se utiliza más frecuentemente como droga, tal y como se ha expuesto bajo el epígrafe anterior. Los barbitúricos circulan legalmente y se conocen como «depresores». Inducen sedación y disminuyen la ansiedad. La tolerancia aparece rápidamente haciendo que los drogadictos incrementen la dosis. El consumo simultáneo de barbitúricos y etanol es potencialmente mortal y da lugar a coma con parada cardiorrespiratoria. El consumo crónico de barbitúricos induce la actividad del citocromo P-450, incrementando el metabolismo de fármacos como el dicumarol, tetraciclina, digoxina y anticonceptivos orales. Los barbitúricos han sido sustituidos por sedantes más seguros como el diazepam (Valium), un miembro de la familia de las benzodiazepinas. Estos fármacos tienen un margen más amplio de seguridad y no suelen causar adicción o tolerancia. En dosis elevadas, estos sedantes son causa de alérgamiento, desvanecimiento y coma, pero no inducen la actividad del citocromo P-450.

**Estimulantes del sistema nervioso central.** La cocaína es un alcaloide que se extrae de las hojas de *Erythroxylon coca*. Estas hojas han sido masticadas por los indios suramericanos desde hace dos siglos, para aliviar la fatiga y el hambre. El consumo de cocaína representa un problema de salud pública muy importante. Iniciado en el decenio de 1960, el consumo de cocaína base esnifada y fumada (también denominada cocaína «crack» debido al sonido que produce cuando se calienta) se ha incrementado de manera espectacular en Estados Unidos. La cocaína da lugar a una «subida» rápida de corta duración, que se caracteriza por euforia, aumento de energía y estimulación. Su consumo crónico también puede causar insomnio, incremento de la ansiedad, paranoia y alucinaciones. *La sobredosis aguda produce convulsiones, arritmias cardíacas y parada respiratorio*; habitualmente, estas alteraciones aparecen tras la inyección intravenosa o tras fumar crack. La cocaína atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica, dando lugar al bloqueo de la recaptación de dopamina en las sinapsis del sistema nervioso central. En la periferia, bloquea la

recaptación de epinefrina y norepinefrina, con un exceso de estimulación por catecolaminas (Fig. 10-8)<sup>17</sup>. Estos efectos inducen vasoconstricción sistémica; *el consumo crónico de cocaína se asocia a hipertensión, accidentes cerebrovasculares y muerte súbita*. La cocaína también induce arteriosclerosis prematura y espasmo en las arterias coronarias; estos efectos se acentúan por el consumo simultáneo de cigarrillos<sup>18</sup>. El feto presenta un riesgo particular: la disminución del flujo sanguíneo hacia la placenta da lugar a hipoxia fetal con incremento en la incidencia de aborto espontáneo, desprendimiento de placenta y hemorragias en el recién nacido<sup>17</sup>. Se pueden detectar metabolitos de la cocaína en al menos el 6 % de los recién nacidos; estos niños presentan signos de alteración neurológica y una respuesta disminuida frente a los estímulos externos. La adicción a la cocaína es un problema complejo con implicaciones económicas, sociales y sanitarias. De la misma forma que en el caso de la adicción al alcohol y a otras drogas, el tratamiento requiere un abordaje psicológico y farmacológico, con porcentajes variables de éxito. Un enfoque terapéutico novedoso es la utilización de un anticuerpo monoclonal anticocaína mediante transferencia pasiva. Esta vacuna contra la cocaína ha producido una respuesta de anticuerpos de larga duración en el ratón, con disminución de la llegada de cocaína al cerebro<sup>19</sup>.

Las anfetaminas también son potentes estimulantes del sistema nervioso central. Su sobredosis causa sudoración, temblores, inquietud y confusión, que pueden evolucionar a delirio, convulsiones, arritmias cardíacas, coma y muerte. Las

anfetaminas pueden inducir malformaciones fetales y síntomas de abstinencia en el neonato. La base molecular de la adicción a estos estimulantes del sistema nervioso central es desconocida; es posible que exista una alteración subyacente en el receptor D<sub>2</sub> de la dopamina<sup>20</sup>. Estas drogas con capacidad de inducir adicción también pueden dar lugar a modificaciones adaptativas a corto plazo en los mecanismos intracelulares de transcripción de señales en el cerebro, que pueden contribuir a la tolerancia y a la sintomatología de abstinencia<sup>21</sup>.

**Narcóticos.** Estos fármacos se prescriben para aliviar el dolor, pero también producen sedación y modificación del estado de ánimo. Los opiáceos se pueden aislar del opio o se pueden sintetizar a partir de la morfina. La heroína y la codeína son derivados mórficos. El consumo intravenoso de heroína induce supresión de la ansiedad, sedación, modificación del estado de ánimo, náuseas y depresión respiratoria. Su consumo crónico da lugar a tolerancia y a dependencia psicológica. La sobredosis puede causar convulsiones, parada cardiopulmonar y muerte. Todos los drogadictos por vía intravenosa están expuestos a presentar infecciones graves. Las cuatro localizaciones más frecuentes de las infecciones son la piel y el tejido celular subcutáneo, las válvulas cardíacas, el hígado y los pulmones. En una serie de drogadictos ingresados en el hospital, más del 10 % presentaba endocarditis, que con frecuencia adopta una forma distintiva con afectación de las válvulas derechas, especialmente la tricúspide. La mayor parte de los casos se debe a *Staphylococcus aureus*, aunque también se

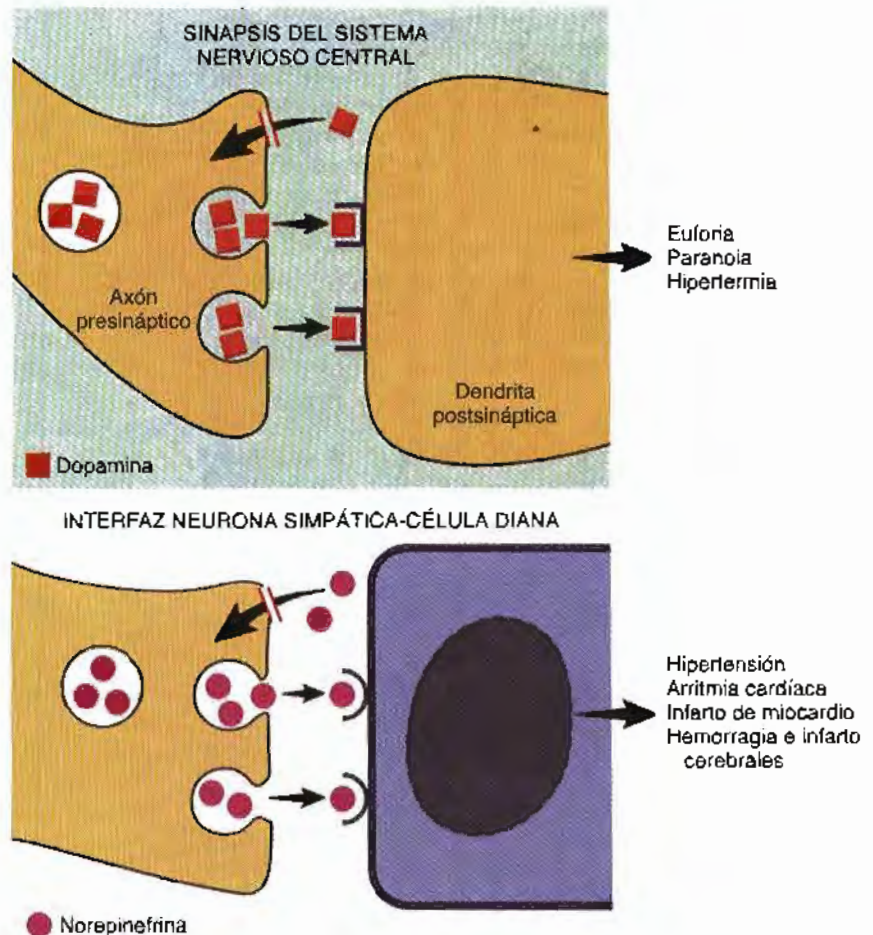


Figura 10-8

Efectos de la cocaína sobre los neurotransmisores. La cocaína inhibe la recaptación de los neurotransmisores dopamina y norepinefrina en los sistemas nerviosos central y periférico.

han implicado los hongos y una multitud de otros microorganismos. La hepatitis viral es la infección más frecuente en los drogadictos y se adquiere por el hábito de compartir las agujas sucias. Esta práctica también ha dado lugar a una elevada incidencia de SIDA en los drogadictos, una incidencia que en EE.UU. ocupa el segundo lugar después de la que se observa en los varones homosexuales.

**Alucinógenos.** Existen sustancias naturales y químicas con propiedades alucinógenas. Entre los alucinógenos naturales se encuentran el alcaloide mescalina, que se aísla del cactus peyote y que se consume mediante masticación; la psilocibina, aislada de las semillas de la planta *morning glory* o del hongo sagrado *teonanacatl*, y la marihuana aislada del cáñamo *Cannabis sativa*. El ingrediente activo en la marihuana, aislado de las hojas y las flores, o en el hachis, la resina aislada de las plantas, es el  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol (THC). Su consumo fumado aporta rápidamente THC al cerebro, dando lugar a un estado de relajación y de incremento en la percepción de sensaciones. La intoxicación altera las funciones cognitivas y motoras. Fumar marihuana de manera crónica puede inducir una lesión pulmonar similar a la producida por el consumo de tabaco fumado; sin embargo, la marihuana no tiene un carácter carcinógeno.

La feneciclidina (PCP) se utilizó como anestésico; en la actualidad se vende como droga y se puede ingerir, fumar o inhalar. El drogadicto tiene una sensación de ebriedad, desorientación y entumecimiento. La PCP induce característicamente

nistagmo. Las dosis elevadas pueden causar coma, que dura de unas pocas horas a 10 días. La dietilamida del ácido lisérgico (LSD) es una potente droga sintética que habitualmente se toma por vía oral. Su absorción es rápida y causa efectos psicóticos, ilusiones visuales y alteración de la percepción durante un período de hasta 12 horas. En dosis elevadas, la LSD puede causar la muerte.

## Fármacos

Las reacciones farmacológicas adversas son los efectos no deseados de los fármacos que se administran en contextos terapéuticos convencionales. Estas reacciones son extremadamente frecuentes en la práctica de la medicina. En la Tabla 10-7 se recogen los hallazgos patológicos más frecuentes en las reacciones farmacológicas adversas, así como los fármacos implicados con mayor frecuencia. Debido a su amplia utilización, los estrógenos y los anticonceptivos orales se exponen con mayor detalle. Además, debido a que el paracetamol y la aspirina, que se consumen con tanta frecuencia como fármacos sin necesidad de receta, son causas importantes de sobredosis accidental o voluntaria, también merecen un comentario adicional. Los sedantes, hipnóticos y ansiolíticos también son una causa importante de trastornos de origen farmacológico, aunque las lesiones a que dan lugar se suelen observar en el contexto de la drogadicción.

**Tabla 10-7. ALGUNAS REACCIONES FARMACOLÓGICAS ADVERSAS FRECUENTES Y LOS AGENTES QUE LAS PRODUCEN**

Reacción	Fármacos implicados con mayor frecuencia
<b>Discrasias sanguíneas</b> (características en casi la mitad de los fallecimientos relacionados con fármacos) Granulocitopenia, anemia aplásica, pancitopenia Anemia hemolítica, trombocitopenia	Agentes antineoplásicos, inmunosupresores y cloranfenicol Penicilina, quinidina, metildopa
<b>Cutáneas</b> Urticaria, máculas, pápulas, vesículas, petequias, dermatitis exfoliativa, erupciones medicamentosas fijas	Agentes antineoplásicos, sulfamidas, hidantoínas, otros muchos
<b>Cardíacas</b> Arritmias Miocardiopatía	Teofilina, hidantoínas Doxorrubicina, daunorrubicina
<b>Renales</b> Glomerulonefritis Necrosis tubular aguda Enfermedad tubulointersticial con necrosis papilar	Penicilamina Antibióticos aminoglucósidos, ciclosporina, amfotericina B Fenacetina, salicilatos
<b>Pulmonares</b> Asma Neumonitis aguda Fibrosis intersticial	Salicilatos Nitrofurantoina Busulfán, nitrofurantoina, bleomicina
<b>Hepáticas</b> Esteatosis Lesión hepatocelular difusa Colestasis	Tetraciclina Halotano, isoniazida, paracetamol Clorpromazina, estrógenos, anticonceptivos
<b>Sistémicas</b> Anafilaxis Síndrome de lupus eritematoso (lupus inducido por fármacos)	Penicilina Hidralazina, procainamida
<b>Sistema nervioso central</b> Tinnitus y vértigo Reacciones dísticas agudas y síndrome parkinsoniano Depresión respiratoria	Salicilatos Antipsicóticos del grupo de las fenotiazinas Sedantes

## ESTRÓGENOS EXÓGENOS Y ANTICONCEPTIVOS ORALES

Los estrógenos y los anticonceptivos orales se exponen por separado debido a que: 1) los estrógenos que se administran en el síndrome posmenopáusico suelen ser estrógenos naturales y pueden no acompañarse de otra medicación, y 2) los anticonceptivos orales contienen estrógenos sintéticos y siempre se acompañan de progesterona.

**Estrógenos exógenos.** El tratamiento con estrógenos, que anteriormente se utilizaban sobre todo para el tratamiento de los síntomas de la menopausia, se administra también hoy en día a muchas mujeres posmenopáusicas, con o sin progesterona añadida, para prevenir o retrasar la progresión de la osteoporosis (Capítulo 28). Debido al hecho de que el hiperestrinismo endógeno incrementa el riesgo de carcinoma endometrial y, probablemente, de carcinoma de mama, existe una preocupación comprensible relacionada con la utilización de los estrógenos exógenos como agentes terapéuticos<sup>22</sup>. Los datos que se poseen en la actualidad indican los siguientes efectos adversos del tratamiento con estrógenos:

- **Carcinoma endometrial.** El tratamiento estrogénico no contrarrestado incrementa el riesgo de carcinoma endometrial entre tres y seis veces al cabo de 5 años de utilización, y más de diez veces al cabo de 10 años, en comparación con el riesgo que presentan las mujeres que no utilizan hormonas. Este riesgo disminuye de manera drástica, e incluso desaparece, cuando se añaden progestágenos al régimen terapéutico.
- **Carcinoma de mama.** Aunque en algunos estudios todavía se señala un incremento en el riesgo de esta forma de cáncer en las pacientes que reciben tratamiento estrogénico no contrarrestado (p. ej., como tratamiento sustitutivo después de la menopausia), la mayor parte de las pruebas sugieren que este incremento en el riesgo, si es que realmente existe, es pequeño y no está influido por la administración simultánea de progestágenos (Capítulo 25).
- **Tromboembolia.** Aunque el tratamiento con estrógenos podría incrementar teóricamente el riesgo de esta complicación, debido a que los estrógenos sintéticos estimulan la producción de factores de la coagulación por parte del hígado, los estudios estadísticos no apoyan esta complicación. Quizá, este resultado beneficioso se relaciona con el hecho de que se utilizan con mayor frecuencia los estrógenos naturales, que son menos trombogénicos que los estrógenos sintéticos.
- **Enfermedad cardiovascular.** El infarto de miocardio y el accidente cerebral son dos causas muy importantes de muerte en las mujeres posmenopáusicas y, por tanto, existe un interés considerable por los efectos que puedan tener los estrógenos sobre la incidencia de la enfermedad cardiovascular. Los estrógenos tienden a elevar el nivel de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y a reducir el de lipoproteínas de baja densidad (LDL). Este perfil lipídico tiene un carácter protector frente a la progresión de la arteriosclerosis. Por otra parte, los progestágenos tienden a disminuir las HDL y a elevar las LDL, por lo que contrarrestan el efecto de los estrógenos. Los estudios epidemiológicos efectuados acerca del papel que desempeñan los estrógenos han demostrado una disminución del 40 al 50 % en el riesgo de cardiopatía isquémica en las mujeres tratadas con es-

trógenos después de la menopausia, en comparación con las mujeres que no reciben estrógenos. El consenso general parece ser que es posiblemente beneficioso el tratamiento estrogénico no contrarrestado. La adición de progestágenos secuenciales no altera el beneficio de los regímenes con estrógenos. El riesgo de accidente cerebrovascular no parece modificarse por el tratamiento estrogénico.

**Anticonceptivos orales.** Aunque los anticonceptivos orales se han estado utilizando durante más de 30 años, y a pesar de los innumerables estudios que se han realizado sobre sus efectos, los expertos siguen sin ponerse de acuerdo sobre la seguridad y efectos adversos de estos fármacos. Casi todas las preparaciones de estos fármacos contienen un estradiol sintético y cantidades variables de un progestágeno (anticonceptivos orales de combinación), aunque en algunos casos contienen sólo progestágenos. En la actualidad, los anticonceptivos orales que se prescriben contienen cantidades más pequeñas de estrógenos (< 50 µg/día) y se acompañan claramente de una menor incidencia de efectos adversos, en comparación con las preparaciones que se utilizaban anteriormente. Por tanto, los resultados de los estudios epidemiológicos se deben interpretar en el contexto de las dosis. No obstante, existe una evidencia razonable que apoya las siguientes conclusiones relativas a los efectos de estos fármacos<sup>23,24</sup>.

- **Carcinoma de mama.** La cuestión del riesgo del carcinoma de mama es controvertida. A pesar de los desacuerdos, la opinión mayoritaria es que existe un ligero incremento en el riesgo de cáncer de mama cuando las mujeres menores de 45 años toman anticonceptivos orales de combinación, especialmente las nulíparas menores de 25 años. En las mujeres mayores de 45 años, este riesgo es despreciable, si es que realmente existe.
- **Cáncer endometrial.** No existe aumento del riesgo y, probablemente, los anticonceptivos orales ejercen un efecto protector.
- **Cáncer cervical.** Los anticonceptivos orales conllevan un cierto incremento del riesgo que se correlaciona con la duración de su utilización. En estudios recientes se sugiere que el incremento en el riesgo se puede correlacionar más con el estilo de vida que con estos medicamentos (Capítulo 24).
- **Cáncer de ovario.** Los anticonceptivos orales ejercen un efecto protector frente al cáncer ovárico; cuanto mayor es la duración de su utilización, mayor es el efecto protector, que persiste durante un cierto tiempo incluso después de interrumpir la administración de estos fármacos.
- **Tromboembolia.** Los anticonceptivos orales que se utilizaban en el pasado (> 50 µg de estrógenos) se asociaban claramente con un incremento en el riesgo de trombosis venosa y de tromboembolia pulmonar, debido al incremento en la síntesis hepática de factores de la coagulación y a la disminución en los niveles de antitrombina III. Los datos que se han obtenido con las formulaciones más recientes (segunda generación) (< 50 µg de estrógenos) sugieren que el riesgo global es mucho menor, especialmente en las mujeres menores de 35 años que no fuman y que no presentan otros factores predisponentes como la diabetes. Más recientemente, se han introducido los anticonceptivos orales de tercera generación, que combinan estrógenos en dosis bajas con progestágenos sintéticos, debido a que los pro-

gestágenos sintéticos modifican los niveles de LDL y HDL en menor grado que los progestágenos naturales y, por tanto, se reduce el riesgo de infarto agudo de miocardio<sup>25</sup>. No obstante, y de manera inesperada, los anticonceptivos orales de tercera generación conllevan un riesgo más elevado de trombosis venosa que los de segunda generación. Además, existe un riesgo incluso mayor de trombosis venosa en las mujeres portadoras de una mutación en el factor V<sup>26</sup>. Como ya se ha señalado (Capítulo 5), la frecuencia de portador de la mutación del factor V es bastante elevada (2 al 15 %) en las personas de raza blanca. Teniendo en cuenta todas estas posibles complicaciones, se están analizando muy cuidadosamente los riesgos y beneficios de estos nuevos anticonceptivos orales.

- **Hipertensión.** Incluso las formulaciones más recientes de anticonceptivos orales con bajos niveles de estrógenos dan lugar a un ligero incremento en la presión arterial. El efecto es más marcado en las mujeres de mayor edad con antecedentes familiares de hipertensión.
- **Enfermedad cardiovascular.** Como ya se ha comentado, los estrógenos y los progestágenos producen efectos opuestos sobre los niveles de HDL y de LDL. El efecto global sobre los niveles de estas lipoproteínas parece depender de la preparación utilizada, especialmente de la dosis de progestágenos que se incluye en la misma. Existe una falta de certeza considerable acerca del riesgo de aterosclerosis y de infarto de miocardio en las mujeres que toman anticonceptivos orales. La razón es que existen diversas variables (p. ej., el contenido de estrógenos de la formulación; la edad de las mujeres estudiadas, y la presencia o ausencia de otros factores de riesgo para la aterosclerosis, especialmente el consumo de cigarrillos) que pueden influir en los resultados de los estudios epidemiológicos. Los datos más recientes parecen absolver a los anticonceptivos orales: aparentemente, las mujeres sanas y no fumadoras menores de 45 años que toman las formulaciones más recientes con bajo contenido en estrógenos no muestran un incremento en el riesgo de cardiopatía isquémica. Por el contrario, las mujeres jóvenes y fumadoras que toman la píldora tienen una probabilidad 10 veces mayor de sufrir un infarto de miocardio que las mujeres que no fuman.
- **Adenoma hepático.** Existe una asociación bien definida entre la utilización de anticonceptivos orales y este tumor hepático benigno infrecuente, especialmente en las mujeres mayores que han tomado anticonceptivos orales durante largos periodos de tiempo.
- **Trastornos de la vesícula biliar.** El ligero incremento en el riesgo observado con las formulaciones más antiguas no se ha repetido con las más recientes.

Obviamente, los pros y los contras de la utilización de anticonceptivos orales se deben contemplar en el contexto de su importante aplicación y aceptación como forma de anticoncepción que protege frente a embarazos no deseados con las posibles complicaciones que pueden acarrear.

## PARACETAMOL

En dosis elevadas, este analgésico y antipirético, de amplia utilización y que se puede adquirir sin receta, puede causar *nefrosis hepática*. Sin embargo, la ventana entre la dosis tera-

péutica habitual (0.5 g) y la dosis tóxica (15 a 25 g) es grande, por lo que este fármaco es habitualmente seguro. La toxicidad se inicia con náuseas, vómitos, diarrea y, en ocasiones, shock, seguidos al cabo de varios días por ictericia; en las sobredosis importantes se produce insuficiencia hepática con necrosis centrolobulillar que se puede extenderse a todo el lobulillo. Algunos pacientes presentan signos de lesión renal y miocárdica.

## ASPIRINA (ÁCIDO ACETILSALICÍLICO)

La sobredosis puede ser debida a ingestión accidental en el caso de los niños; en los adultos, la sobredosis suele tener un objetivo suicida. Las principales consecuencias adversas son metabólicas, con escasas alteraciones morfológicas. Inicialmente, se produce alcalosis respiratoria seguida de acidosis metabólica, que a menudo es mortal antes de que puedan aparecer las alteraciones de tipo autónomo. La ingestión de cantidades tan pequeñas como 2 a 4 g en los niños o 10 a 30 g en los adultos puede ser mortal, aunque se han observado casos de supervivencia después de la ingestión de dosis 5 veces mayores.

La *toxicidad crónica por aspirina* (salicilismo) puede aparecer en personas que toman 3 g o más al día, que es la dosis necesaria para el tratamiento de procesos inflamatorios crónicos. El salicilismo crónico se manifiesta mediante cefalea, vértigo, acúfenos, dificultades con la audición, confusión mental, aletargamiento, náuseas, vómitos y diarrea. Las alteraciones del sistema nervioso central pueden evolucionar hacia convulsiones y coma. Las consecuencias morfológicas del salicilismo crónico son variables. Con mayor frecuencia se produce una gastritis erosiva aguda (Capítulo 18), que puede ser causa de hemorragia digestiva manifiesta u oculta y que puede evolucionar hacia ulceración gástrica. La toxicidad crónica se puede acompañar de una tendencia a la hemorragia debido a que la aspirina acetila la ciclooxigenasa plaquetaria y bloquea la capacidad de generación del tromboxano A<sub>2</sub>, un activador de la agregación plaquetaria. Pueden aparecer hemorragias petequiales en la piel y en órganos internos, y también se puede acompañar de hemorragia procedente de las ulceraciones gástricas.

Diversas mezclas de analgésicos con aspirina y fenacetina o su metabolito activo, el paracetamol, pueden causar necrosis papilar renal cuando se ingieren durante varios años, en lo que se denomina *nefropatía por analgésicos* (Capítulo 21).

## Contaminación del aire exterior

La contaminación del aire exterior representa un problema grave en Estados Unidos y en otros muchos países industrializados. En Estados Unidos, la Environmental Protection Agency tiene como misión la identificación y regulación de las sustancias contaminantes del aire ambiental que pueden causar efectos graves sobre la salud. Los National Ambient Air Quality Standards para seis de estas sustancias se recogen en la Tabla 10-8. A pesar de estas normas reguladoras federales y estatales, en muchas ciudades y regiones de Estados Unidos no se alcanzan en la actualidad estos estándares primarios. La investigación epidemiológica, los estudios clínicos efectuados sobre personas y los estudios toxicológicos sobre ani-



**Tabla 10-8. ESTÁNDARES DE CALIDAD DEL AIRE AMBIENTAL Y NÚMERO DE PERSONAS EN RIESGO**

Sustancia contaminante	Estándar primario	Millones de personas expuestas a las sustancias contaminantes en niveles superiores al estándar primario
Ozono	0.08 ppm nivel diario máximo con 1 hora de promedio	69.7
Dióxido de nitrógeno	0.053 ppm media aritmética anual	8.9
Dióxido de azufre	0.03 ppm media aritmética anual	5.2
Partículas	15 µg/m <sup>3</sup> media aritmética anual	21.5
Monóxido de carbono	9 ppm máximo de 8 horas anuales	19.9
Plomo	1.5 µg/m <sup>3</sup> promedio máximo cuatrimestral	14.7

Tomado de Bascom R, et al: Health effects of outdoor air pollution. Am J Respir Crit Care Med 153:3, 477, 1996.

males de experimentación siguen aportando pruebas de los efectos adversos sobre la salud que producen las sustancias contaminantes del aire ambiental, incluso para niveles de exposición menores de los estándares actuales. Las principales fuentes de sustancias contaminantes del aire ambiental son:

- **La combustión de combustibles fósiles.** Estas fuentes se pueden clasificar en móviles, como los vehículos de motor; estacionarias, como las plantas de energía y las fábricas; y de otros tipos como las barbacoas y los fuegos. Las emisiones de los tubos de escape de los vehículos de motor son una mezcla compleja de monóxido de carbono, óxidos de nitrógeno, hidrocarburos, partículas de los motores diesel y otras partículas, entre las que se incluye el óxido de plomo procedente del tetraetil plomo que contiene la gasolina con plomo.
- **Reacciones fotoquímicas.** El óxido de nitrógeno y los hidrocarburos interactúan en la atmósfera, dando lugar a ozono (O<sub>3</sub>) como sustancia contaminante secundaria.
- **Emisiones de las plantas de energía.** En estas plantas se liberan dióxido de azufre (SO<sub>2</sub>) y partículas hacia la atmósfera. El carbón y el aceite contienen azufre, que da lugar a la formación atmosférica de sulfatos. Los automóviles liberan óxidos de nitrógeno, que inducen la formación de nitratos en la atmósfera. Los sulfatos ácidos en aerosol contribuyen a la lluvia ácida.
- **Desechos de incineradoras, industrias y fundiciones.** Estas fuentes de contaminación liberan aerosoles ácidos, metales y compuestos orgánicos que pueden ser peligrosos para la salud humana. Un ejemplo de los numerosos productos químicos peligrosos que emiten estas fuentes es el metil isocianato, que fue liberado de manera accidental en Bhopal (India) en 1984 y que dio lugar a aproximadamente

3000 muertes por edema pulmonar. Algunas de las toxinas del aire, como los hidrocarburos policíclicos aromáticos, son carcinógenos conocidos<sup>27</sup>.

Los pulmones constituyen el principal órgano diana de las sustancias contaminantes del aire ambiental más comunes; son especialmente vulnerables los niños, los pacientes asmáticos y las personas con una enfermedad pulmonar o cardíaca crónica, tal y como se resume en la Tabla 10-9. La grave toxicidad que acompaña a la exposición al plomo se expone más adelante, en las Exposiciones industriales. A continuación comentaremos brevemente las principales sustancias contaminantes del aire así como los mecanismos responsables de sus efectos adversos sobre la salud<sup>27</sup>.

**Tabla 10-9. EFECTOS SOBRE LA SALUD DE LAS SUSTANCIAS CONTAMINANTES DEL AIRE EXTERIOR**

Sustancias contaminantes	Grupos de población de riesgo	Efectos
Ozono	Adultos y niños sanos	Disminución de la función pulmonar Aumento de la reactividad de la vía respiratoria Inflamación pulmonar
	Deportistas, trabajadores de exterior	Disminución de la capacidad para realizar ejercicio físico
	Asmáticos	Aumento de las hospitalizaciones
Dióxido de nitrógeno	Adultos sanos	Aumento de la reactividad de la vía respiratoria
	Asmáticos	Disminución de la función pulmonar
	Niños	Aumento en la frecuencia de infecciones respiratorias
Dióxido de azufre	Adultos sanos	Aumento de los síntomas respiratorios
	Pacientes con enfermedad pulmonar crónica	Aumento de la mortalidad Aumento de la frecuencia de hospitalizaciones
	Asmáticos	Disminución de la función pulmonar
Aerosoles ácidos	Adultos sanos	Alteración de la eliminación mucociliar
	Niños	Incremento de las infecciones respiratorias
	Asmáticos	Disminución de la función pulmonar Aumento en la frecuencia de hospitalizaciones
Partículas	Niños	Incremento de las infecciones respiratorias Disminución de la función pulmonar
	Pacientes con enfermedad pulmonar crónica o cardiopatía crónica	Exceso de mortalidad
	Asmáticos	Incremento de las crisis de asma

Tomado de Bascom R, et al: Health effects of outdoor air pollution. Am J Respir Crit Care Med 153:3, 477, 1996.

**Ozono.** El ozono es un componente importante del «smog» (combinación de humo y niebla densa) que acompaña a las olas de calor veraniego en la mayor parte de Estados Unidos. La exposición de niños y adultos que practican ejercicio físico frente a cantidades tan pequeñas como 0.08 ppm causa tos, molestias torácicas e inflamación en los pulmones. Los asmáticos son especialmente sensibles y necesitan un mayor número de visitas a los servicios de urgencia, así como una hospitalización más frecuente, durante los episodios de «smog». No se sabe si estas alteraciones agudas pueden dar lugar a lesiones pulmonares crónicas e irreversibles. El ozono es altamente reactivo y da lugar a la oxidación de los lípidos poliinsaturados, con producción de peróxido de hidrógeno y aldehídos lipídicos. Estos productos actúan como irritantes e inducen la liberación de mediadores de la inflamación, dan lugar a un incremento en la permeabilidad y reactividad de los epitelios de las vías respiratorias, y disminuyen la función de aclaramiento de los cilios. La dosis inhalada mayor alcanza la unión broncoalveolar; sin embargo, el ozono también causa inflamación en el aparato respiratorio superior.

**Dióxido de nitrógeno.** Los óxidos de nitrógeno son el NO y el NO<sub>2</sub>. Tienen una reactividad menor que la del ozono. El dióxido de nitrógeno se disuelve en el agua de las vías respiratorias, formando ácido nítrico y ácido nitroso, que lesionan el revestimiento epitelial de la vía respiratoria. Los niños y los pacientes con asma presentan un incremento de la susceptibilidad frente al dióxido de nitrógeno; existe una gran variación en las respuestas individuales frente a esta sustancia contaminante.

**Dióxido de azufre.** Este contaminante es muy soluble en agua; se absorbe en las vías respiratorias superior e inferior, en donde libera H<sup>+</sup>, HSO<sub>3</sub><sup>-</sup> (bisulfito) y SO<sub>3</sub><sup>2-</sup> (sulfito), que causan irritación local.

**Aerosoles ácidos.** Los productos primarios de la combustión de los combustibles fósiles son emitidos por las altas chimeneas que existen en altitudes elevadas y son transportados por el aire. En la atmósfera, los dióxidos de azufre y nitrógeno son oxidados a ácido sulfúrico y ácido nítrico, respectivamente, que se disuelven en las gotas de agua o son adsorbidos formando partículas. Estos aerosoles ácidos son irritantes para el epitelio de la vía respiratoria y alteran el aclaramiento muciliar. Los asmáticos muestran una disminución de la función pulmonar y un incremento en el número de hospitalizaciones cuando están expuestos a aerosoles ácidos, aunque existe una gran variación en la respuesta de la vía respiratoria.

**Partículas.** Como se expone en el Capítulo 16, el depósito y eliminación de las partículas inhaladas hasta los pulmones depende de su tamaño. Las partículas que existen en el aire ambiental son muy heterogéneas en cuanto a su tamaño y su composición química. No se sabe con certeza cuáles son las características de las partículas del aire ambiental que contribuyen a sus efectos adversos sobre la salud. Según los resultados obtenidos en algunos estudios toxicológicos sobre animales de experimentación, las partículas ultrafinas (con un diámetro aerodinámico menor de 0.05 μm) son más peligrosas<sup>28</sup>. Los mecanismos responsables del incremento de la morbilidad y mortalidad que acompaña a la exposición de grupos de población sensibles frente a ciertas partículas son desconocidos; se sospecha que pueden estar en relación con la generación de radicales libres en la superficie de las partículas finas.

## Contaminación del aire de interiores

El incremento en los costes de la energía durante los últimos 20 años ha dado lugar a un mayor aislamiento y una disminución de la ventilación de las casas, lo que ha elevado el nivel de sustancias contaminantes del aire interior. Los peligros que comporta para la salud el humo del tabaco ya han sido expuestos. Otras fuentes de contaminantes del aire interior son los hornos de cocina de gas, los hornos de leña, los materiales de construcción, los muebles, el radón, los alérgenos asociados a los animales domésticos, los ácaros del polvo y las esporas de hongos y bacterias. Las principales categorías de sustancias contaminantes del aire interior y sus efectos sobre la salud se resumen en la Tabla 10-10 y se exponen brevemente a continuación<sup>29</sup>.

**Monóxido de carbono.** Este gas inodoro e incoloro es un producto intermedio de la combustión de la gasolina, el aceite, el carbón, la madera y el gas natural. También representa un componente contaminante importante del humo del tabaco, y sus efectos adversos fueron expuestos anteriormente al considerar el consumo de cigarrillos. En este punto, señalaremos únicamente que los niveles de monóxido de carbono en el aire ambiental no deben superar las 9 ppm (véase la Tabla 10-8); sin embargo, se han medido niveles de 2 a 4 ppm en las casas durante el invierno. Esta contaminación por monóxido de carbono del aire ambiental puede reducir la capacidad de ejercicio físico y agravar la isquemia miocárdica. Niveles mayores pueden causar intoxicación, que se manifiesta mediante cefaleas, vértigo, pérdida del control motor y coma. Aproximada-

**Tabla 10-10.** EFECTOS SOBRE LA SALUD DE LAS SUSTANCIAS CONTAMINANTES DEL AIRE DE INTERIORES

Sustancias contaminantes	Grupos de población de riesgo	Efectos
Monóxido de carbono	Adultos y niños	Intoxicación aguda
Dióxido de nitrógeno	Niños	Incremento de las infecciones respiratorias
Humo de la combustión de la madera	Niños	Incremento de las infecciones respiratorias
Formaldehído	Adultos y niños	Irritación ocular y nasal, asma
Radón	Adultos y niños	Cáncer de pulmón
Fibras de amianto	Trabajadores de mantenimiento y demolición	Cáncer de pulmón; mesotelioma
Fibras minerales manufacturadas	Trabajadores de mantenimiento y construcción	Irritación de la piel y la vía respiratoria
Bioaerosoles	Adultos y niños	Rinitis alérgica, asma

Datos tomados de Lambert WE, Samet JM: Indoor air pollution. En Harber P, et al (eds): Occupational and Environmental Respiratory Disease. St. Louis, Mosby-Year Book, 1996, p 784; y Menzies D, Bourbeau J: Building-related illnesses. N Engl J Med 337:1524, 1997.

mente, en Estados Unidos se producen 900 muertes anuales accidentales debido a asfixia por contaminación con monóxido de carbono del aire interior.

**Dióxido de nitrógeno.** Los hornos de gas y los calentadores de queroseno pueden aumentar los niveles interiores de dióxido de nitrógeno hasta 20-40 ppm en las casas; esta cifra es varias veces mayor de la que existe en el aire exterior. Los niños son más susceptibles a los efectos adversos del dióxido de nitrógeno. Este compuesto altera las defensas pulmonares y, por tanto, facilita la aparición de infecciones respiratorias.

**Humo de la combustión de la madera.** Este humo es una mezcla compleja de óxidos de nitrógeno, partículas e hidrocarburos aromáticos policíclicos. Las concentraciones elevadas de humo de la madera en las casas mal ventiladas puede incrementar la incidencia de infecciones respiratorias en los niños.

**Formaldehído.** Esta sustancia química volátil y altamente soluble se ha utilizado en la manufactura de muchos productos dirigidos al consumidor, como textiles, madera prensada, muebles y aislamientos de formaldehído urea. Aunque los niveles del aire interior suelen ser menores de 1 ppm, pueden causar irritación aguda ocular y del aparato respiratorio superior, así como exacerbación del asma. Con frecuencia, el formaldehído es emitido junto con acroleína y acetaldehído, que pueden causar efectos irritantes aditivos o de carácter sinérgico. Otros compuestos orgánicos volátiles que pueden estar presentes con bajos niveles en el aire interior son el benceno, el tetracloroetileno, los hidrocarburos aromáticos policíclicos y el cloroformo. El potencial tóxico o carcinógeno para estos niveles de exposición es bajo, aunque la exposición frente a estos compuestos volátiles en el lugar de trabajo puede ser peligrosa. El formaldehído en dosis elevadas (6 a 14 ppm) ha dado lugar a la aparición de tumores nasales en ratas<sup>30</sup>.

**Radón.** El radón es un gas radiactivo que procede de la degradación del uranio y que está ampliamente distribuido en la tierra. El gas radón que emana de la tierra es prevalente en las casas. Los niveles de radón en el aire interior tienen un promedio de aproximadamente 1.5 pCi/L; aproximadamente, el 4 % de las casas presenta un nivel promedio anual superior a 4 pCi/L. El gas radón es inhalado hasta los pulmones: sus productos de degradación emiten radiación alfa, que se ha asociado al cáncer de pulmón en los mineros. Según algunas estimaciones, los bajos niveles que se detectan en el aire interior pueden ser la causa de 10 000 cánceres de pulmón anuales en Estados Unidos<sup>31</sup>.

**Fibras de amianto.** Las casas y los edificios públicos construidos antes del decenio de 1970 en Estados Unidos contienen materiales de aislamiento con amianto, así como también aislamientos de tuberías, falsos techos y suelos con este mismo material. Si estos materiales no se deterioran ni alteran, es posible detectar bajos niveles de fibras en el aire interior. Los trabajadores de mantenimiento y demolición que entran en contacto con materiales con amianto tienen riesgo de cáncer de pulmón y mesotelioma si no utilizan respiradores<sup>32</sup>.

**Fibras minerales manufacturadas.** La fibra de vidrio se ha utilizado a menudo como sustituto del amianto para los aislamientos en las casas. En el aire interior es posible detectar niveles bajos de estas fibras. Las exposiciones detectadas durante la instalación de materiales con fibra de vidrio es al menos dos veces menor que la dosis umbral requerida para producir tumores pulmonares en las ratas<sup>33</sup>. Los trabajadores de

mantenimiento y de la construcción pueden presentar cuadros de irritación mucocutánea y pulmonar cuando utilizan estos materiales<sup>34</sup>.

**Bioaerosoles.** El aerosol de las bacterias responsables de la neumonía por *Legionella* se ha asociado a la contaminación de los sistemas de calefacción y aire acondicionado en los edificios públicos (Capítulo 9). Otros peligros más comunes en el aire interior son los alérgenos asociados a los animales de compañía, los ácaros del polvo, las cucarachas, los hongos y los mohos. Estos alérgenos pueden causar rinitis alérgica y exacerbar el asma<sup>34</sup>.

La etiología del denominado *síndrome del edificio enfermo*, o *síndrome de sensibilidad química múltiple*, no está tan clara. En algunos casos, los responsables pueden ser los niveles elevados de una o más de estas sustancias polucionantes del aire interior. En la mayor parte de los casos, la ventilación es insuficiente<sup>34</sup>.

## Exposiciones industriales

Durante siglos, los médicos han reconocido que las exposiciones en el lugar de trabajo contribuyen a la enfermedad humana. Los médicos de la Grecia antigua, como Hipócrates, Plinio y Celso, describieron los síntomas respiratorios asociados al ejercicio de la minería, definiéndolos como *phthisis*<sup>35</sup>. Durante los primeros años del siglo XX, Alice Hamilton, considerada como la madre de la medicina laboral en Estados Unidos, investigó numerosos casos de enfermedades laborales debidas a la exposición al plomo, fósforo, mercurio, benceno y disulfuro de carbono, y estableció la medicina laboral como una disciplina académica en Estados Unidos.

El espectro de enfermedades humanas asociadas a exposiciones en el medio laboral se resume en la Tabla 10-11. Se pueden afectar casi todos los órganos y sistemas, con cuadros de toxicidad aguda o de irritación, reacciones de hipersensibilidad, toxicidad crónica, fibrosis y cáncer. Los efectos crónicos de las exposiciones laborales son complejos; entre ellos se incluyen: alteraciones de tipo degenerativo en el sistema nervioso, disfunción del aparato reproductor, fibrosis pulmonar y cáncer. Los mecanismos responsables de estos efectos no han sido completamente aclarados. A continuación se exponen algunos ejemplos de enfermedades agudas y crónicas debidas a exposición laboral así como a peligros potenciales del medio ambiente.

## COMPUESTOS ORGÁNICOS VOLÁTILES

En la industria y en el hogar se utilizan grandes volúmenes de disolventes orgánicos y vapores. Estas sustancias químicas se conocen como compuestos orgánicos volátiles (COV). Se utilizan en el manufacturado, desengrasado y limpieza en seco, así como formando parte de productos de eliminación de pinturas y de aerosoles. Los COV y los productos del petróleo como el queroseno, el aceite mineral y la trementina se almacenan en depósitos bajo tierra. El vertido en superficie y las filtraciones en los propios tanques de depósito pueden causar contaminación en las reservas de agua subterránea. En términos generales, los niveles elevados de exposición que se observan en la industria pueden causar cefalea, vértigos y toxicidad hepática o renal. Con niveles bajos de exposición, existe

**Tabla 10-11. ENFERMEDADES DEL SER HUMANO ASOCIADAS A EXPOSICIÓN LABORAL**

Órgano	Efecto	Sustancia tóxica
Sistema cardiovascular	Cardiopatía	Monóxido de carbono, plomo, disolventes, cobalto, cadmio
Aparato respiratorio	Cáncer nasal Cáncer de pulmón Enfermedad pulmonar obstructiva crónica Hipersensibilidad Iritación Fibrosis	Alcohol isopropílico, polvo de la combustión de la madera Radón, amianto, sílice, bis(clorometilo)éter, níquel, arsénico, cromo, gas mostaza Polvo de cereales, polvo de carbón, cadmio Berilio, isocianatos Amoníaco, óxido de azufre, formaldehído Sílice, amianto, cobalto
Sistema nervioso	Neuropatía periférica Marcha atáxica Depresión del sistema nervioso central Cataratas	Disolventes, acrilamida, cloruro de metilo, mercurio, plomo, arsénico, DDT Clordano, tolueno, acrilamida, mercurio Alcoholes, cetonas, aldehídos, disolventes Radiación ultravioleta
Aparato urinario	Toxicidad Cáncer vesical	Mercurio, plomo, éteres glicol, disolventes Nafitaminas, 4-aminobifenilo, benzidina, productos del caucho
Aparato reproductor	Infertilidad masculina Infertilidad femenina Teratogénesis	Plomo, plastificantes de ftalato Cadmio, plomo Mercurio, bifenilos policlorados
Sistema hematopoyético	Leucemia	Benceno, radón, uranio
Piel	Foliculitis y dermatosis acneiforme Cáncer	Bifenilos policlorados, dioxinas, herbicidas Radiación ultravioleta
Sistema gastrointestinal	Angiosarcoma hepático	Cloruro de vinilo

Adaptado de Leigh JP, et al: Occupational injury and illness in the United States. Estimates of costs, morbidity, and mortality. Arch Intern Med 157:1557, 1997. Mitchell FL: Hazardous waste. En Rom WN (ed): Environmental and Occupational Medicine, 2nd ed. Boston, Little, Brown, 1992, p 1275; y Levi PE: Classes of toxic chemicals. En Hodgson E, Levi PE (eds): A Textbook of Modern Toxicology. Stamford, CT, Appleton & Lange, 1997, p 229

la posibilidad de carcinogenicidad y de efectos adversos sobre el sistema reproductor. Algunos COV y sus efectos adversos se describen a continuación.

**Hidrocarburos alifáticos.** Estos compuestos son los disolventes industriales y agentes de limpieza en seco más utilizados. Todas estas sustancias químicas se absorben fácilmente a través de los pulmones, la piel y el sistema gastrointestinal. Además de depresión aguda del sistema nervioso central, pueden causar toxicidad hepática y renal. Ejemplos comunes de estos productos son el cloroformo y el tetracloruro de carbono; ambos son carcinógenos en los roedores. El cloruro de metileno, otro de estos productos químicos, se utiliza en la eliminación de pinturas y en los aerosoles. En las áreas cerradas, se pueden alcanzar concentraciones elevadas debido a que es muy volátil. El cloruro de metileno es metabolizado por el citocromo P-450 para formar dióxido de carbono y monóxido de carbono. El monóxido de carbono puede formar carboxihemoglobina, causando depresión respiratoria y muerte. El percloroetileno y los compuestos relacionados con el mismo se utilizan frecuentemente en la industria de la limpieza en seco. La exposición aguda causa depresión del sistema nervioso central, confusión, vértigos, alteraciones de la marcha y náuseas. Las exposiciones repetidas pueden producir dermatitis. El percloroetileno es un posible carcinógeno humano.

**Productos del petróleo.** La gasolina, el queroseno, el aceite mineral y la trementina son muy volátiles y constituyen una causa frecuente de intoxicación en los niños. La inhalación de estos vapores causa vértigos, pérdida de la coordinación motora y depresión del sistema nervioso central.

**Hidrocarburos aromáticos.** Benceno, tolueno y xileno son disolventes que se utilizan con frecuencia en las industrias

del caucho y el calzado, así como en la impresión y tratamiento del papel. Aunque el tolueno y el xileno no son carcinógenos, la inhalación del benceno es peligrosa debido a que puede dar lugar a toxicidad sobre la médula ósea, anemia aplásica y leucemia aguda. El benceno es metabolizado por el sistema del citocromo P-450 en el hígado, dando lugar a benzoquinona y muconaldehído. Estos productos metabólicos parecen ser causa de toxicidad sobre la médula ósea.

## HIDROCARBUROS AROMÁTICOS HALOGENADOS

Los hidrocarburos aromáticos policíclicos representan como grupo uno de los carcinógenos químicos más potentes (Capítulo 8). El potencial carcinogénico de estos compuestos fue reconocido en 1775, mediante la descripción del cáncer de escroto en los trabajadores de limpieza de chimeneas de Inglaterra que estaban expuestos al hollín. La combustión de combustibles fósiles da lugar a una variedad de hidrocarburos aromáticos policíclicos que presenta tres o más anillos de benceno fusionados; además, este tipo de hidrocarburos también se produce al procesar a altas temperaturas el carbón y el petróleo, así como en las industrias y fundiciones de hierro y acero. El benzo[a]pireno representa el prototipo de los hidrocarburos aromáticos policíclicos. Como ya se ha descrito, este compuesto es metabolizado por la aril hidrocarburo hidroxilasa, conjugado con ácido sulfúrico o glucurónico y eliminado más tarde a través de la bilis o la orina. Los productos intermedios epóxido activados se unen al DNA; estos compuestos han sido utilizados como marcadores de la exposición a los hidrocarburos aromáticos policíclicos. La exposición laboral

frente a los hidrocarburos aromáticos policíclicos se asocia a un incremento en el riesgo de cáncer de pulmón y de vejiga<sup>36</sup>. El consumo de cigarrillos es otra fuente importante de benzo[a]pireno. Las mutaciones en el gen de supresión tumoral *p53* que se observan en los cánceres pulmonares asociados al consumo de cigarrillos son con mayor frecuencia transversiones G:C → T:A. Este espectro de mutaciones es compatible con el metabolismo del benzo[a]pireno para formar productos intermedios reactivos que alteran las desoxiguaninas en la cadena de DNA no transcrita<sup>9</sup>.

## PLÁSTICOS, CAUCHO Y POLÍMEROS

En todo el mundo se producen millones de toneladas de plásticos sintéticos, caucho y polímeros. Estos productos son posteriormente convertidos en látex, tuberías, cables, suelos sintéticos, productos para el hogar y el ocio, productos médicos y contenedores. El 1974, se demostró que la exposición laboral a monómeros del cloruro de vinilo utilizados para la producción de resinas de cloruro de polivinilo se asociaba a la aparición de angiosarcoma hepático. El cloruro de vinilo es un gas incoloro, inflamable y explosivo. Antes de la polimerización en el proceso de manufacturado del cloruro de polivinilo, se puede absorber a través de la piel o los pulmones. El cloruro de vinilo es metabolizado por el sistema del citocromo P-450 hepático para formar cloroacetaldehído. Este metabolito se une de forma covalente al DNA y tiene carácter mutágeno. Recientemente, se ha demostrado que la exposición de los trabajadores del caucho al 1,3-butadieno se asocia a un incremento en el riesgo de leucemia. Los plásticos se utilizan con frecuencia en productos dirigidos al consumidor, incluyendo los envases de alimentos y bebidas. La exposición del consu-

midor a sustancias plastificantes, como los ésteres ftalato, y a aditivos, como el bisfenol-A, ha planteado el problema de los posibles efectos adversos sobre el sistema reproductor que pueden tener estos productos químicos sintéticos. Se ha demostrado que los ésteres ftalato inducen la aparición de lesiones testiculares en las ratas, y que el bisfenol-A imita los efectos proliferativos de los estrógenos.

## METALES

La exposición laboral a los metales en la minería y en la industria del manufacturado se asocia a toxicidad aguda y crónica, así como también a carcinogenicidad, tal como se resume en la Tabla 10-12<sup>37</sup>. La exposición laboral y ambiental frente al plomo sigue representando un importante problema de salud pública. La exposición a pesticidas con arsénico en la agricultura se expone más adelante. Los efectos pulmonares del berilio se describen en el Capítulo 16. Los efectos a que, sobre la salud, dan lugar el mercurio inorgánico y orgánico fueron expuestos previamente en este capítulo bajo el epígrafe Mecanismos de toxicidad. Los efectos adversos de algunos de los demás metales que se recogen en la Tabla 10-12 se describen a continuación.

**Plomo.** Las epidemias de intoxicación por plomo que se produjeron en la Edad Media fueron debidas a la fortificación del vino y de las bebidas alcohólicas en contenedores revestidos con plomo. El plomo fue reconocido clínicamente como un peligro laboral en 1839. Anualmente se producen más de 4 millones de toneladas de plomo para su utilización en baterías, aleaciones, pintura exterior roja de plomo y municiones. Los trabajadores empleados en estas industrias, así como también en la minería, soldadura, pintura con aerosol, reciclado y repa-

Tabla 10-12. METALES TÓXICOS Y CARCINOGENOS

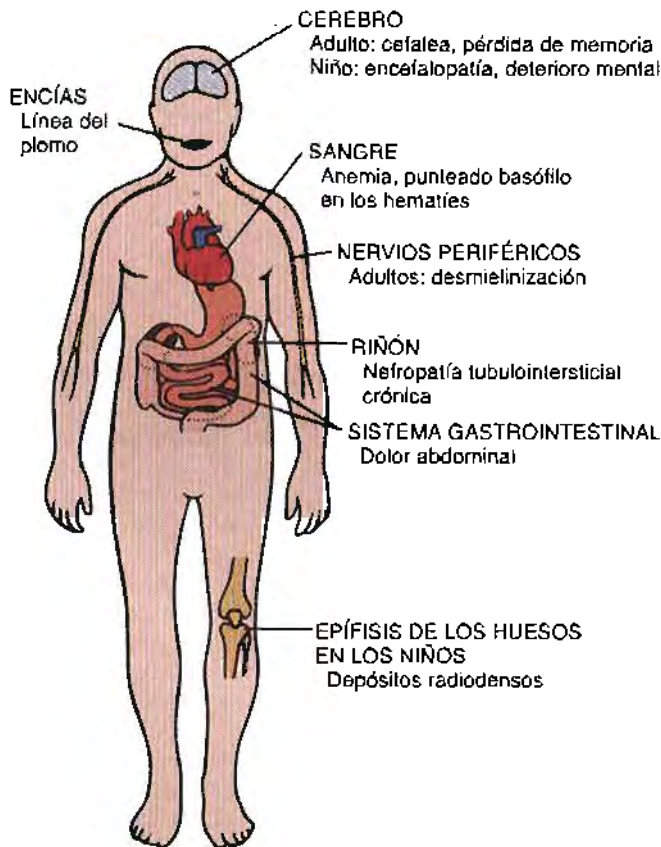
Metal	Enfermedad	Exposición laboral
Plomo	Toxicidad renal Anemia, cólico Neuropatía periférica Insomnio, fatiga Déficit cognitivos	Trabajadores de baterías y munición, trabajadores de fundiciones, pintura en aerosol, reparación de radiadores
Mercurio	Toxicidad renal Temblores musculares, dormencia Parálisis cerebral Retraso mental	Industria de los álcalis clorados
Arsénico	Cáncer cutáneo, de pulmón y de hígado	Mineros, trabajadores en fundiciones, trabajadores en refinerías de petróleo, trabajadores en granjas
Berilio	Irritante pulmonar agudo Hipersensibilidad pulmonar crónica ¿Cáncer de pulmón?	Refinado del berilio, manufacturas de industrias aeroespaciales, cerámicas
Cobalto y carburo de tungsteno	Fibrosis pulmonar Asma	Fábricas de herramientas, afiladores, pulido de diamantes
Cadmio	Toxicidad renal ¿Cáncer de próstata?	Trabajadores de baterías, trabajadores de fundiciones, soldadores
Cromo	Cáncer de pulmón y de cavidad nasal	Personas que trabajan con pigmentos, trabajadores de fundiciones, trabajadores del acero
Níquel	Cáncer de pulmón y de los senos nasales	Trabajadores de fundiciones, trabajadores del acero, electrochapado

Adaptado de Levi PE: Classes of toxic chemicals. En Hodgson E, Levi PE (eds). A Textbook of Modern Toxicology. Stamford, CT, Appleton & Lange, 1997, p 229; y Sprince NL: Hard metal disease. En Rom WH (ed): Environmental and Occupational Medicine, 2nd ed. Boston, Little, Brown, 1992, p 791.

ración de radiadores, están expuestos al plomo. En algunos países todavía se utiliza el tetraetil plomo como aditivo de la gasolina, con la consiguiente contaminación del aire. La inhalación representa la vía más importante en la exposición laboral. Las fuentes ambientales de plomo son el aire urbano contaminado por la utilización de la gasolina con plomo, la tierra contaminada con pintura de plomo para exteriores, los depósitos de agua debido a las soldaduras con plomo y el polvo en las casas con pintura interior de plomo. Los consumidores pueden estar expuestos a la cerámica tratada con plomo, la soldadura de plomo en los envases de alimentos y bebidas, y las bebidas alcohólicas ilegales («moonshine») en el sureste de Estados Unidos). El plomo ingerido de esta manera se absorbe a través del sistema gastrointestinal. La absorción intestinal del plomo es mayor en las situaciones de déficit de calcio, hierro o cinc; en comparación con los adultos, la absorción es mayor en niños y lactantes y, por tanto, estos pacientes son especialmente vulnerables a la toxicidad por plomo<sup>38</sup>. El plomo absorbido es captado en un 80 a 85 % por el hueso y los dientes en desarrollo en los niños; la sangre acumula el 5 al 10 %, y el resto se distribuye en todos los tejidos. El plomo abandona rápidamente la sangre, pero el depositado en los huesos tiene un período de semieliminación de 30 años<sup>39</sup>. Por tanto, la presencia de plomo en la sangre indica una exposición reciente y no permite la determinación de la cantidad corporal total de plomo. La toxicidad producida por el plomo está relacionada con sus múltiples defectos bioquímicos:

- **Elevada afinidad por los grupos sulfhidrilo.** Las enzimas más importantes inhibidas por el plomo a través de este mecanismo están implicadas en la biosíntesis del grupo hem: ácido  $\delta$ -aminolevulónico deshidratasa y ferrocetolasa. Estas enzimas facilitan la incorporación del hierro en la molécula de hem y, por tanto, los pacientes presentan anemia hipocrómica.
- **Compeñición por los iones de calcio.** Como catión divalente, el plomo compete con el calcio y es almacenado en el hueso. También interfiere con la transmisión nerviosa y el desarrollo cerebral.
- **Inhibición de enzimas de membrana.** El plomo inhibe la actividad de la 5'-nucleotidasa y de las bombas de iones sodio-potasio, dando lugar a la disminución en la supervivencia de los hematíes (hemólisis), lesión renal e hipertensión.
- **Alteración del metabolismo de la 1,25-dihidroxitamina D.** Éste es el metabolito activo de la vitamina D<sup>37</sup>.

El plomo contribuye a múltiples efectos adversos crónicos sobre la salud, que quedan ilustrados en la Figura 10-9. La *lesión de los sistemas nerviosos central y periférico* causa cefaleas, vértigos, déficit de memoria y disminución de la velocidad de conducción nerviosa. Las *alteraciones en la sangre* son características y aparecen en las primeras fases de la intoxicación. Debido a que el plomo interfiere con la biosíntesis del hem, da lugar a una anemia microcítica hipocrómica; es característico el punteado basófilo de los eritrocitos. Existe también un componente de hemólisis debido a que el plomo inhibe las enzimas de la membrana de los hematíes. Dado que el plomo inhibe la incorporación del hierro en el grupo hem, se desplaza el hierro y se forma protoporfirina cinc. Por tanto, la elevación del nivel sanguíneo de protoporfirina cinc o de su producto, la protoporfirina eritrocitaria libre, es un importante indicador de intoxicación por plomo. Los *síntomas gastroin-*



ORÍGENES

<p><b>LABORALES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pinturas en aerosol</li> <li>Trabajo en fundiciones</li> <li>Minería y extracción del plomo</li> <li>Combustión de baterías</li> </ul>	<p><b>NO LABORALES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fuentes de agua</li> <li>Polvo y descamación de la pintura</li> <li>Polvo del hogar</li> <li>Suelo urbano</li> <li>Papel de prensa</li> <li>Gases de los automóviles</li> </ul>
---	---

Figura 10-9

Consecuencias de la exposición al plomo.

*testinales* son los cuadros de tipo cólico y la anorexia<sup>37</sup>. Los riñones representan una importante vía de excreción del plomo. En la fase aguda, se produce una *lesión de los túbulos proximales* con inclusiones intranucleares de plomo y signos clínicos de disfunción del túbulo renal. En las fases crónicas, el plomo puede causar fibrosis intersticial difusa, gota e insuficiencia renal. Incluso en ausencia de síntomas clínicos manifiestos de lesión renal, el plomo puede causar hipertensión<sup>39</sup>. Este metal también puede dar lugar a infertilidad en el varón, debido a lesión testicular; en la mujer puede causar alteraciones en la implantación del óvulo fecundado<sup>37</sup>.

Los lactantes y niños son especialmente vulnerables a la toxicidad por plomo. Se ha estimado que más del 10 % de los niños en edad preescolar en zonas urbanas presenta niveles sanguíneos de plomo superiores a 15  $\mu\text{g}/\text{dL}$ . Incluso con este nivel, se han descrito alteraciones de tipo intelectual, como disminución en las puntuaciones del cociente intelectual (CI), alteraciones de la conducta y dificultades para el aprendizaje.

La exposición al plomo se inicia en el útero, debido a que este metal puede ser movilizado del esqueleto materno durante el embarazo y atraviesa fácilmente la barrera placentaria. De la misma forma que en la neurotoxicidad producida por el metilmercurio, el sistema nervioso en desarrollo del feto y del lactante es extremadamente susceptible a la toxicidad por plomo<sup>38</sup>.

**Cobalto y carburo de tungsteno.** Las herramientas de corte, los afiladores metálicos, los pulidores y los equipos perforadores están fabricados con carburo de tungsteno con cobalto. Los trabajadores que utilizan estas herramientas o que trabajan en las industrias relacionadas con las mismas pueden presentar asma y fibrosis pulmonar intersticial (denominada enfermedad por metales duros). El asma y la lesión pulmonar parecen estar producidos por el cobalto, aunque las mezclas de metales pueden exacerbar la lesión pulmonar.

**Cadmio.** La exposición laboral frente al cadmio se produce en las proximidades de las minas y de las fundiciones; este metal también se utiliza en las pinturas, aleaciones, soldadura, componentes eléctricos y baterías. Los efectos agudos son edema pulmonar e irritación respiratoria. La toxicidad crónica afecta al riñón. El cadmio induce la síntesis de metalotioneína (una proteína que fija el metal) en el hígado y el riñón. Cuando este mecanismo de defensa queda superado, el cadmio lesiona los túbulos contorneados proximales, dando lugar a proteinuria.

**Cromo.** La exposición laboral frente al cromo se produce en la minería y las fundiciones. El cromo también se utiliza en el acero inoxidable, las pinturas y las aleaciones. El cromo hexavalente se absorbe fácilmente a través de las membranas celulares; es reducido a cromo trivalente, lo que da lugar a la generación de radicales libres y a lesión del DNA. El cromo es un importante carcinógeno laboral.

**Níquel.** La exposición tópica a metales que contienen níquel da lugar con frecuencia a dermatitis de contacto. El níquel metálico se utiliza muy frecuentemente en la industria del acero y las aleaciones, en las baterías, componentes eléctricos y cerámica. El níquel también se recicla a partir de metales de desecho y es emitido en incineradoras de residuos, en plantas de energía y en el humo de los cigarrillos. La vía principal en la exposición de carácter laboral es la inhalación. Las partículas de níquel son carcinógenas; pueden introducirse en las células diana mediante fagocitosis, con liberación de iones de níquel en el medio intracelular. Los iones de níquel pueden catalizar la generación de especies reactivas del oxígeno, incrementar la generación endógena de productos oxidantes y formar enlaces cruzados DNA-proteína. El níquel parece lesionar de manera selectiva la heterocromatina y puede inactivar genes de supresión tumoral mediante hipermetilación<sup>40</sup>.

## Peligros en la agricultura

Aunque la productividad de la agricultura se ha incrementado con la utilización de fertilizantes y pesticidas, la utilización de estos productos químicos no es precisamente una bendición sin complicaciones. Pueden causar enfermedad en las personas que sufren exposición a los mismos, especialmente los granjeros. Sin embargo, los posibles peligros que conllevan los pesticidas para la salud se extienden más allá de la comunidad de las granjas, debido a que los residuos de estos productos se pueden encontrar en los alimentos y contaminan la tierra y los suministros de agua. La contaminación ambien-

tal es una amenaza para la vida en la naturaleza; algunos pesticidas presentan bioacumulación y persisten en la naturaleza y en el ser humano durante decenios. La bioacumulación y la biopersistencia son características de los organoclorados, como el DDT (diclorodifeniltricloroetano), y de las dioxinas, como la TCDD (2,3,7,8-tetraclorodibenzo-*p*-dioxina). Existe una considerable controversia acerca de los efectos adversos sobre la salud de estos pesticidas persistentes y de sus metabolitos, especialmente en lo que se refiere a su relación con el cáncer de mama<sup>41, 42</sup> y con las alteraciones en el sistema reproductor<sup>43</sup>.

Los pesticidas que se utilizan en la agricultura se dividen en cinco categorías, según el insecto o parásito contra el que van dirigidos: insecticidas, herbicidas, fungicidas, rodenticidas y fumigantes (Tabla 10-13). Todos los pesticidas son tóxicos para alguna planta o especie de roedores; en dosis más elevadas también pueden ser tóxicos para animales de granja, animales domésticos y el ser humano. En general, los herbicidas que se utilizan para controlar las malas hierbas casi no producen toxicidad aguda en los mamíferos; los fungicidas se caracterizan por su nivel moderado de toxicidad. La toxicidad aguda que causan los insecticidas en los mamíferos puede ser de bajo o alto nivel. Los fumigantes utilizados para eliminar los insectos en espacios cerrados, así como los rodenticidas, son altamente tóxicos. Mientras que la toxicidad aguda de los pesticidas utilizados en la agricultura es bien conocida, y se han establecido los límites de seguridad en la exposición del ser humano, la toxicidad crónica producida por estos productos químicos es mucho menos conocida, especialmente tras la exposición a las dosis bajas que pueden existir como residuo en los alimentos, la tierra o los suministros de agua. Por ejemplo, el DDT se utilizó con mucha frecuencia como insecticida en los decenios de 1940 y 1950 debido a que presenta una toxicidad aguda de nivel bajo para el ser humano. Sin embargo, el DDT persiste en el medio ambiente y se acumula en la cadena alimentaria. Los pájaros que ingirieron insectos y pescado contaminado con DDT sufrieron trastornos en su aparato reproductor. El DDT y su metabolito principal, DDE (1,1-dicloro-2,2-bis(*p*-clorofenil)etileno), se acumula en el tejido adiposo y ha sido detectado en la leche humana. Los organoclorados, así como los productos químicos industriales como los bifenilos policlorados (PCB), son débilmente estrogénicos. Algunos de estos productos químicos son carcinógenos en los roedores y pueden causar disfunción reproductora en los anfibios, pájaros y peces<sup>41</sup>. Aunque en ningún estudio epidemiológico se han observado niveles elevados de DDE y PCB en las mujeres con cáncer de mama, en comparación con controles equiparados<sup>42</sup>, existe todavía la posibilidad de que estos organoclorados persistentes, otros pesticidas potencialmente estrogénicos o los fitoestrógenos naturales de plantas como la soja, den lugar a efectos adversos sobre el aparato reproductor del ser humano<sup>43, 44</sup>. Son desconocidos los mecanismos de acción de estos xenoestrógenos, aisladamente o en combinación, en el desarrollo de cáncer y de disfunción reproductora<sup>43</sup>.

Los principales efectos de los pesticidas que se utilizan con mayor frecuencia en la agricultura se resumen en la Tabla 10-13. Algunos ejemplos seleccionados se comentan a continuación.

Los *organoclorados*, como el DDT, presentan una toxicidad aguda baja para el ser humano; sin embargo, sufren bioacumulación y persisten en el medio ambiente y en el tejido adiposo. Estos productos químicos son absorbidos a través de la piel, el aparato gastrointestinal y los pulmones. Como ya se

**Tabla 10-13. EFECTOS SOBRE LA SALUD DE LOS PESTICIDAS UTILIZADOS EN LA AGRICULTURA**

Categoría	Ejemplo	Efecto
Insecticidas	Organoclorados	Neurotoxicidad; hepatotoxicidad
	DDT	
	Chlordane	
	Lindane	
	Methoxychlor	Neurotoxicidad; neuropatía subaguda
	Organofosforados	
	Parathion	
	Diazinon	Neurotoxicidad (reversible)
	Malathion	
	Carbamatos	
Aldicarb	Parestesias; irritante pulmonar; dermatitis alérgica	
Carbaryl		
Agentes botánicos		
Nicotina		
Piretrinas		
Rotenona		
Herbicidas	Arsenicales	Hiperpigmentación, gangrena; anemia; neuropatía sensitiva; cáncer
	Dinitrofenoles	
	Herbicidas clorofenoxi	Hipertermia; sudoración
	2,4-D y 2,4,5-T	
	TCDD	¿Linfoma?; sarcoma
	Paraquat	Fetotoxicidad; inmunotoxicidad; cáncer
	Atrazina	Lesión pulmonar aguda
Alachlor	¿Cáncer?	
Fungicidas	Captan	¿Toxicidad sobre el aparato reproductor?
	Maneb	
	Benomyl	
Rodenticidas	Fluoroacetato	Insuficiencia cardíaca y respiratoria
	Warfarina	
	Estreptocina	
Fumigantes	Disulfuro de carbono	Toxicidad cardíaca
	Dibromuro de etileno	
	Fosfina	Neurotoxicidad
	Cloropicrina	Edema pulmonar, lesión cerebral
		Irritación ocular, edema pulmonar, arritmias

Adaptado de Hodgson E: Introduction to toxicology. En Hodgson E, Levi PE (eds): A Textbook of Modern Toxicology. Stamford, CT, Appleton & Lange, 1997, p 1; y Levi PE: Classes of toxic chemicals. En Hodgson E, Levi PE (eds): A Textbook of Modern Toxicology. Stamford, CT, Appleton & Lange, 1997, p 229.

ha señalado previamente, es controvertido el papel que pueden desempeñar el DDT y sus metabolitos como agentes de disfunción endocrina. El *Chlordane* es un representante de los cicloclodienos que se utiliza para controlar las termitas y otros insectos de la tierra. Su toxicidad aguda cursa con hipotermia, temblor y convulsiones. Este producto también causa disfunción inmunitaria y puede actuar como un carcinógeno no genotóxico. Estos efectos pueden contribuir al incremento en la incidencia de linfoma que se ha observado en algunos trabajadores de granjas. El *Lindane* es un isómero del hexacloruro de benceno que se utiliza para controlar los piojos y la sarna, como conservador de la madera y como fumigante casero. Se ha señalado que puede causar disfunción inmunitaria y problemas en el aparato reproductor de las mujeres.

Los *organofosforados* son inhibidores irreversibles de las colinesterasas que dan lugar a alteraciones de la transmisión en las terminaciones nerviosas periféricas y centrales. Estos productos químicos se absorben a través de la piel, el sistema gastrointestinal y los pulmones. En Estados Unidos, hasta el 40 % de los trabajadores de granjas muestra una inhibición detectable en la actividad de la colinesterasa en hematíes o el plasma; se han observado casos de muerte por exposición a

organofosforados. Los *carbamatos* son inhibidores reversibles de la colinesterasa que producen efectos neurotóxicos agudos similares a los causados por los insecticidas organofosforados. El carbaril (Sevin) es potencialmente mutágeno y teratógeno debido a que altera el huso mitótico.

Entre los *herbicidas*, la dioxina TCDD ha recibido mucha atención. Durante la guerra del Vietnam, el agente desfoliante naranja se contaminó con TCDD. La explosión de una fábrica química en Seveso, Italia, en 1976 dio lugar a la contaminación ambiental y exposición humana frente a TCDD, con aparición de cloracné e incremento en la incidencia de leucemia, linfoma y sarcomas. La TCDD y las dioxinas estructuralmente similares también son producidas en la industria de la pulpa del papel en la que se utiliza lejía clorada, así como en la incineradoras de residuos. Existen dosis bajas de dioxina en nuestros alimentos, la tierra y los suministros de agua. En algunos animales de experimentación, la TCDD es muy tóxica, causa inmunodepresión, es teratógena y carcinógena. La sensibilidad de algunas cepas de ratones de laboratorio frente a la dioxina está relacionada con el receptor de la aril hidrocarburo hidroxilasa<sup>45</sup>. La TCDD puede inducir la actividad enzimática del citocromo P-450, aumentar el metabolismo de los estrógenos e interferir



Tabla 10-14. TOXINAS NATURALES

Categoría	Ejemplo	Origen	Efecto
Micotoxinas	Alcaloides del cornezuelo del centeno Aflatoxinas Tricotecenos	Hongos <i>Claviceps</i> <i>Aspergillus flavus</i> <i>Fusarium</i> , <i>Trichoderma</i>	Gangrena, convulsiones, abortos Cáncer hepático Diarrea, ataxia
Fitotoxinas	Ciclasina Monocrotalina Safrol Solanina	Harina de <i>Cycad</i> Plantas <i>Senecio</i> Pimienta negra; aceite de Sassafras Solanáceas (patata)	Esclerosis lateral amiotrófica Hepatitis Cáncer Neurotoxina
Toxinas animales	Venenos  Saxitoxina Ciguatoxina Tetrodotoxina	Serpientes Abejas Dinoflagelados Dinoflagelados Pez locomotora	Cardiotoxina, neurotoxina Toxicidad directa, cardiotoxicidad Neurotoxina, parálisis Parestesias, parestia, vómitos, diarrea Neurotoxina, shock

Tomado de Hodgson E: *Introduction to toxicology*. En Hodgson E, Levi PE (eds): *A Textbook of Modern Toxicology*. Stamford, CT, Appleton & Lange, 1997, p 1.

con el desarrollo del aparato reproductor masculino. La TCDD también disminuye los niveles de tiroxina en las ratas adultas. Es muy difícil la extrapolación de estos múltiples efectos adversos observados en animales de experimentación a la exposición con dosis bajas del ser humano<sup>43</sup>.

Los *rodenticidas* son productos químicos fuertemente tóxicos y de uso restringido. Su mayor amenaza para la salud es el fallecimiento por suicidio o por ingestión accidental.

## Toxinas naturales

Además de los pesticidas manufacturados, en el medio ambiente existen potentes toxinas y sustancias carcinógenas, tal y como se resume en la Tabla 10-14. Estas micotoxinas y fitotoxinas pueden contaminar los alimentos. Por ejemplo, la harina de las cicadáceas se utiliza en los climas áridos. Esta planta contiene la toxina ciclasina (metilazoximetanol  $\beta$ -glucósido). Si la planta y las semillas se cortan en trozos pequeños, se maceran en agua y se secan, se elimina la toxina. Sin embargo, cuando no se toman estas precauciones, la ingestión de ciclasina da lugar a un trastorno neurológico degenerativo (esclerosis lateral amiotrófica). Las toxinas animales se pueden ingerir al comer pescado, caracoles o moluscos. Las intoxicaciones más frecuentes se producen al comer pescado tropical y caracoles que han ingerido dinoflagelados que contienen ciguatoxina. La intoxicación por ciguatera puede ser grave y se observa en el Pacífico Sur y en la zona del Caribe. La intoxicación parálisis por mariscos se produce en Norteamérica tras la ingestión de moluscos que han ingerido dinoflagelados que contienen saxitoxina. La aflatoxina B<sub>1</sub> es producida por los hongos que contaminan los cacahuetses, el maíz y la semilla del algodón. Es un carcinógeno potente que contribuye a la elevada incidencia de cáncer hepático en algunas regiones de África y del Lejano Oriente (Capítulos 8 y 19).

## Lesión por radiación

La radiación es energía que se distribuye a través del espectro electromagnético en forma de ondas (longitud de onda larga,

frecuencia baja) o de partículas (longitud de onda corta, frecuencia elevada). Los tipos, frecuencias y efectos biológicos de la radiación electromagnética se resumen en la Tabla 10-15. Aproximadamente, el 80% de la radiación procede de fuentes naturales, incluyendo la radiación cósmica, la luz ultravioleta y los radioisótopos naturales, especialmente el gas radón. El 20% restante procede de la fabricación de productos, entre los que se incluyen los instrumentos utilizados en medicina y odontología, productos de consumo que emiten ondas de radio como microondas, y centrales nucleares. Los efectos potencialmente catastróficos de la radiación quedaron muy claramente ilustrados tras las explosiones nucleares. Las bombas atómicas sobre Hiroshima y Nagasaki en 1945 no sólo produjeron lesiones agudas y muerte sino que también incrementaron la incidencia de diferentes tipos de cáncer entre los supervivientes. Existen numerosos incidentes históricos que documentan los efectos deletéreos de la radiación terapéutica. Por ejemplo, a principios del siglo xx, los radiólogos norteamericanos sufrieron un incremento en la incidencia de anemia aplásica y de tumores cutáneos, cerebrales y del sistema hematopoyético. Los niños que fueron tratados con radiación debido al aumento de tamaño del timo o a lesiones cutáneas benignas, entre 1910 y 1950, sufrieron un aumento en la incidencia de alteraciones tiroideas, tumores tiroideos, leucemias y linfomas. La exposición del feto a la radiación puede

Tabla 10-15. RADIACIÓN ELECTROMAGNÉTICA IONIZANTE Y NO IONIZANTE

Frecuencia (Hz)	Radiación	Efectos biológicos
1-50	Corriente eléctrica	?
$10^6$ - $10^{11}$	Ondas de radio y radar	Efectos térmicos, cataratas
$10^6$ - $10^{10}$	Microondas	Opacidades del cristalino
$10^{11}$ - $10^{12}$	Infrarrojos	Cataratas
$10^{14}$	Luz visible	Quemaduras retinianas (láser)
$10^{15}$ - $10^{16}$	Luz ultravioleta	Quemaduras cutáneas, cáncer
$10^{15}$ - $10^{20}$	Rayos X y rayos gamma	Lesión aguda y subaguda; cáncer
$10^{23}$	Radiación cósmica	?

producir retraso mental, anomalías congénitas, leucemias y tumores sólidos. La investigación de estas exposiciones deliberadas o accidentales a la radiación dio lugar al conocimiento de la relación que existe entre la dosis y el momento de la radiación, por un lado, y los efectos agudos y crónicos sobre la salud, por el otro. No obstante, en términos generales, estas exposiciones históricas fueron superiores a la radiación que recibe en la actualidad la población general procedente de orígenes naturales o manufacturados, por los pacientes sometidos a procedimientos diagnósticos como la mamografía o la radiografía del tórax, y por los trabajadores de centrales nucleares. A pesar de nuestros conocimientos sobre los efectos que producen las dosis elevadas de radiación sobre la salud, los posibles efectos adversos de las dosis bajas siguen siendo controvertidos. Además, los accidentes en las centrales nucleares de Windscale, Inglaterra, en 1957, en la Three Mile Island de Pennsylvania en 1979, y en Chernobyl en 1986, en la antigua Unión Soviética, perpetúan la ansiedad de la población general acerca del exceso de tumores malignos asociado al uso médico, comercial y militar de la radiactividad.

La radiación electromagnética caracterizada por longitudes de onda cortas y frecuencias bajas se describe como *radiación no ionizante*. La corriente eléctrica, las ondas de radio y las microondas, los rayos infrarrojos y la luz ultravioleta son ejemplos de radiación no ionizante. Producen la vibración y rotación de los átomos en las moléculas biológicas. La energía radiante de longitud de onda corta y frecuencia elevada puede ionizar las moléculas biológicas y eliminar electrones. Los rayos X, rayos gamma y rayos cósmicos son formas de *radiación ionizante*. La radiación ionizante puede aparecer en forma de ondas electromagnéticas, como los rayos X producidos por un tubo roentgen o los rayos gamma emitidos por fuentes naturales, o bien en forma de partículas que son liberadas por la degradación natural de los radioisótopos o mediante la aceleración artificial de partículas subatómicas. La *radiación particulada* se clasifica por el tipo de partículas emitidas: partículas alfa, partículas beta o electrones, protones, neutrones, mesones y deuterones. La energía de estas partículas se mide en millones de electrón voltios (MeV). Los radioisótopos se degradan mediante la emisión de partículas alfa o beta, o a través de la captura de electrones. En el caso del gas radón, los núcleos hijos inestables se desintegran posteriormente, liberando partículas alfa. Las partículas alfa están constituidas por dos neutrones y dos protones: tienen una intensa capacidad de ionización pero muy baja penetración debido a su gran tamaño. Por el contrario, las partículas beta son electrones separados del núcleo de un átomo; estas partículas tienen una capacidad ionizante menor que las partículas alfa, pero poseen una penetración mayor. La degradación de los radioisótopos se expresa mediante el *curio* (Ci),  $3.7 \times 10^{10}$  desintegraciones por segundo, o por el *becquerelio* (Bq), 1 desintegración por segundo. La velocidad de desintegración de los radioisótopos se expresa habitualmente como  $(t_{1/2})$ , y oscila entre unos pocos segundos y varios siglos. El depósito interno de radioisótopos con largos períodos de semieliminación es especialmente peligroso debido a que da lugar a la liberación continua de partículas radiactivas y rayos gamma. Por ejemplo, el radio se utilizó durante la primera mitad del siglo xx en la pintura de las esferas de los relojes y en el tratamiento del cáncer; su largo período de semieliminación de 1638 años y su capacidad para concentrarse en el esqueleto dieron lugar a la aparición de tumores óseos.

## RADIACIÓN IONIZANTE

La dosis de radiación ionizante se mide en varios tipos de unidad:

- **roentgen**: unidad de carga producida por los rayos X o los rayos gamma que ionizan un volumen específico de aire.
- **rad**: dosis de radiación que da lugar a la absorción de 100 ergs de energía por g de tejido; 1 g de tejido expuesto a 1 roentgen de rayos gamma es igual a 93 ergs.
- **gray (Gy)**: dosis de radiación que da lugar a la absorción de 1 julio de energía por kg de tejido; 1 Gy corresponde a 100 rad.
- **rem**: dosis de radiación que causa un efecto biológico equivalente a 1 rad de rayos X o rayos gamma.
- **sievert (Sv)**: dosis de radiación que causa un efecto biológico equivalente a 1 Gy de rayos X o rayos gamma; 1 Sv corresponde a 100 rem<sup>46</sup>.

Estas mediciones no permiten una cuantificación directa de la energía transferida por unidad de tejido y, por tanto, no permiten conocer los efectos biológicos de la radiación. Los términos que aparecen a continuación proporcionan una mejor aproximación a este tipo de información.

- La *transferencia de energía lineal* (LET) expresa la pérdida de energía por unidad de distancia en forma de electrón voltios por micrómetro. Este valor depende del tipo de radiación ionizante. La LET es elevada en las partículas alfa, más baja en las partículas beta y todavía más baja en los rayos gamma y los rayos X. Por tanto, las partículas alfa y beta pueden penetrar distancias cortas e interactúan con muchas moléculas dentro de esta distancia corta de penetración. Los rayos gamma y los rayos X penetran profundamente, pero interactúan con un número relativamente pequeño de moléculas por unidad de distancia. Es evidente que si se introducen en el organismo cantidades equivalentes de energía en forma de radiación alfa y gamma, las partículas alfa producirán lesiones graves en una zona restringida, mientras que los rayos gamma difunden la energía y dan lugar a una lesión considerablemente menor por unidad de tejido.
- La *eficacia biológica relativa* (RBE) es simplemente un cociente que representa la relación de la LET de diferentes formas de irradiación con relación a los rayos gamma del cobalto y a los rayos X de megavoltaje, debido a que ambos presentan una RBE que corresponde a la unidad (1).

Además de las propiedades físicas del material radiactivo y de su dosis, los efectos biológicos de la radiación ionizante depende de varios factores:

- **Frecuencia de dosis**: una dosis única puede causar una lesión mayor que las dosis divididas o fraccionadas que permiten la reparación tisular.
- Debido a que el DNA es el objetivo subcelular más importante de la radiación ionizante, las células que se dividen rápidamente presentan una mayor radiosensibilidad que las células quiescentes. Las células hematopoyéticas, las células germinales, el epitelio gastrointestinal, el epitelio escamoso, las células endoteliales y los linfocitos son muy susceptibles a la lesión por radiación; el hueso, el cartílago, el músculo y el nervio periférico son más resistentes.

- Una dosis única de radiación externa administrada a todo el organismo tiene un carácter más mortal que las dosis regionales aplicadas con protección. Por ejemplo, la dosis letal 50 (LD<sub>50</sub>) de la radiación ionizante es 2.5 a 4.0 Gy (250 a 400 rad), mientras que es posible administrar dosis de 40 a 70 Gy (4000 a 7000 rad) de manera fraccionada durante varias semanas para el tratamiento del cáncer.
- Las células en las fases G<sub>2</sub> y de mitosis del ciclo celular son más sensibles a la radiación ionizante; los distintos tipos celulares difieren en sus respuestas de adaptación y reparación.
- Debido a que la radiación ionizante da lugar a la producción de radicales derivados del oxígeno a partir de la desintegración radiolítica del agua (Capítulo 1), la lesión celular inducida por los rayos X y los rayos gamma está potenciada por el oxígeno hiperbárico. Las pirimidinas halogenadas también pueden incrementar la radiosensibilidad de las células tumorales. Por el contrario, los radicales libres y los antioxidantes protegen frente a la lesión por radiación.

**Mecanismos celulares de la lesión por radiación.** Los efectos agudos de la radiación ionizante van desde la necrosis florida para dosis elevadas (> 10 Gy), a la destrucción de las células proliferantes para dosis intermedias (1 a 2 Gy) y a la ausencia de alteraciones histopatológicas para dosis menores de 0.5 Gy<sup>46</sup>. La lesión subcelular aparece con estas dosis bajas, cuyo principal objetivo es el DNA; no obstante, la mayor parte de las células muestra respuestas de tipo adaptativo y reparador frente a las dosis bajas de radiación ionizante. Si las células sufren una lesión intensa del DNA o son incapaces de reparar esta lesión, sufren apoptosis. Las células que sobreviven pueden mostrar efectos retardados de la lesión por radiación: mutaciones, aberraciones cromosómicas e inestabilidad genética. Estas células genéticamente lesionadas pueden convertirse en malignas; los tejidos con poblaciones celulares de proliferación rápida son especialmente susceptibles a los efectos carcinógenos de la radiación ionizante. La mayor parte de los cánceres inducidos por la radiación ionizante se producen con dosis superiores a 0.5 Gy. La muerte celular aguda, especialmente de las células endoteliales vasculares, puede causar disfunción orgánica retardada varios meses o años después de la exposición a la radiación. En términos generales, esta lesión

retardada se debe a la combinación de atrofia de las células parenquimatosas, isquemia, lesión vascular y fibrosis. Los efectos agudos y retardados de la radiación ionizante se recogen en la Tabla 10-16, y sus mecanismos se describen a continuación.

**Efectos agudos.** La radiación ionizante puede producir diversas lesiones en el DNA, incluyendo la formación de enlaces cruzados DNA-proteína, la formación de enlaces cruzados entre las cadenas del DNA, la oxidación y degradación de las bases, la fragmentación de los enlaces azúcar-fosfato y la fragmentación en las cadenas únicas o dobles de DNA. Esta lesión puede ser producida directamente por la radiación particulada, los rayos X o los rayos gamma, o bien indirectamente por los radicales libres derivados del oxígeno o los productos solubles que proceden de la peroxidación de los lípidos<sup>47</sup>. Incluso dosis relativamente bajas de radiación ionizante (menores de 0.5 Gy) inducen alteraciones en la expresión génica de algunas poblaciones celulares. Estas alteraciones son: el incremento en la expresión de los protooncogenes *c-fos*, *c-jun* y *c-myc*, la inducción de citocinas como el factor de necrosis tumoral (TNF)- $\alpha$ , y las enzimas antioxidantes de defensa como la superóxido dismutasa. Los radicales libres generados, de manera directa o indirecta, por la exposición a la radiación ionizante pueden causar un estrés oxidante que activa los factores de transcripción (como NF- $\kappa$ B), que incrementan la expresión génica<sup>48</sup>. La lesión del DNA estimula por sí misma la expresión de varios genes implicados en la reparación del DNA, en la interrupción del ciclo celular y en la apoptosis. Como se ha expuesto en el Capítulo 8, el gen supresor tumoral *p53* se activa después de muchas formas diferentes de lesión del DNA. La proteína *p53* reconoce la lesión del DNA y se activa y estabiliza mediante mecanismos post-traducción. Según la dosis de radiación ionizante y la célula diana, la proteína *p53* actúa como factor de transcripción para inducir varios genes efectores<sup>49</sup>. Los resultados finales de la activación de esta lesión del DNA mediada por el gen *p53* se exponen en el Capítulo 8. Brevemente, la activación del *p53* induce la interrupción del ciclo celular, la reparación del DNA y, en algunos casos, la apoptosis.

**Fibrosis.** Una importante complicación retardada de la radiación ionizante, habitualmente para las dosis que se utilizan en los tratamientos antineoplásicos, es la sustitución del tejido

Tabla 10-16. LESIÓN AGUDA Y COMPLICACIONES RETARDADAS PRODUCIDAS POR LA RADIACIÓN IONIZANTE

Órgano	Lesiones agudas	Complicaciones retardadas
Medula ósea	Atrofia	Hipoplasia, leucemia
Piel	Eritema	Atrofia epidérmica y fibrosis dérmica; cáncer
Corazón	—	Fibrosis intersticial
Pulmón	Edema, muerte celular endotelial y epitelial	Fibrosis intersticial e intraalveolar; cáncer
Sistema gastrointestinal	Edema, úlceras mucosas	Úlceras; fibrosis, estenosis; adherencias; cáncer
Hígado	Enfermedad venooclusiva	Cirrosis; tumores hepáticos
Riñón	Vasodilatación	Atrofia cortical, fibrosis intersticial
Vejiga urinaria	Erosiones de la mucosa	Fibrosis submucosa; cáncer
Cerebro	Edema, necrosis	Necrosis de la sustancia blanca, gliosis; cáncer cerebral
Testículo	Necrosis	Atrofia tubular
Ovario	Atresia folicular	Fibrosis del estroma
Tiroides	—	Hipotiroidismo; cáncer
Mama	—	Fibrosis; cáncer
Timo, ganglios linfáticos	Atrofia	Linfoma

parenquimatoso normal por fibrosis, con cicatrización y pérdida de función. Estas alteraciones de fibrosis pueden ser secundarias a la necrosis aguda de las células parenquimatosas en los órganos que no se pueden regenerar, o bien a la lesión isquémica secundaria a las alteraciones vasculares. Además, la radiación ionizante administrada al tejido mamario o pulmonar de los roedores induce la expresión de citocinas y factores de crecimiento, que persisten durante semanas después de la exposición inicial<sup>50, 51</sup>. En el pulmón de la rata, los macrófagos alveolares muestran un aumento en la producción de interleucina-1, TNF- $\alpha$  e interleucina-4. Los macrófagos alveolares irradiados también muestran un aumento en la expresión de factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento básico de fibroblastos y factor de transformación del crecimiento  $\beta$ <sup>51</sup>. Como se describe en el Capítulo 4, estas citocinas y factores de crecimiento desempeñan un papel muy importante en la curación de las heridas y en el depósito de colágeno por los fibroblastos.

**Carcinogénesis.** La exposición laboral o accidental a la radiación ionizante da lugar a un incremento en la incidencia de diferentes tipos de cáncer, entre ellos tumores cutáneos, leucemia, osteosarcoma y cáncer de pulmón. Habitualmente, existe un período de latencia de 10 a 20 años antes de que aparezcan estos tumores malignos. En los supervivientes de las explosiones atómicas de Hiroshima y Nagasaki, fueron frecuentes todos los tipos de leucemia, con excepción de la leucemia linfocítica crónica. La exposición de los niños a la radiación dio lugar a un aumento en la incidencia de tumores malignos de mama y tiroides, así como también de tumores del sistema gastrointestinal y del aparato urinario. El accidente de la central nuclear de Chernobyl, en 1986, dio lugar a más de 50 fallecimientos con exposiciones estimadas de 50 a 300 rad. Más de 20 000 personas sufrieron una exposición de hasta 40 rem. A principios de 1990, se observó un incremento en la incidencia de cáncer de tiroides en los niños que habían sufrido la exposición. Aproximadamente, dos millones de personas que viven en las proximidades de la central nuclear de Three Mile Island sufrieron la exposición a dosis bajas de 100 mrem en 1979; hasta el momento no se han observado efectos adversos. Las personas que trabajan en la industria de la energía nuclear,

en la sanidad y en la investigación sufren exposiciones anuales a dosis que van desde 1 hasta 9 mSv. El nivel permisible de exposición máximo anual para estas personas es de 50 mSv o 1 rem. No existe certeza acerca del posible riesgo carcinógeno de estas exposiciones a dosis bajas debido a que se desconoce la configuración de la curva dosis-respuesta.

Los mecanismos responsables de los efectos carcinógenos retardados de la radiación ionizante son poco conocidos. El período de latencia entre la exposición aguda a la radiación ionizante y la aparición retardada del cáncer puede ser debido a un fenómeno denominado *inestabilidad genética inducida*. El análisis cuantitativo de las tasas de mutación en las células en cultivo irradiadas demuestra que las mutaciones se siguen expresando en las células supervivientes después de varias generaciones. La acumulación de estas mutaciones retardadas puede ser el resultado de lesiones persistentes del DNA que no son reparadas, o bien puede ser debida a un mecanismo epigenético, como la alteración de la metilación en puntos CpG o el acortamiento de los telómeros. Tras la exposición a la radiación ionizante, también se han observado aherraciones cromosómicas retardadas, especialmente en los linfocitos del ser humano<sup>52</sup>. Estos mecanismos pueden ser responsables de la inducción de cánceres secundarios, especialmente leucemias en los pacientes oncológicos tratados con radioterapia<sup>53</sup>.

**Manifestaciones clínicas de la exposición a la radiación ionizante**

**Exposición corporal total aguda.** La irradiación corporal total es potencialmente mortal; las manifestaciones clínicas dependen de la dosis y se describen como el *síndrome de la radiación aguda* o la *enfermedad por radiación*. Según las dosis calculadas que aportaron los accidentes de los reactores nucleares o las explosiones atómicas de Japón, la LD<sub>50</sub> a los 60 días para las personas expuestas a una única dosis de rayos X o rayos gamma es de 2.5 a 4.0 Gy (250 a 400 rad). Dependiendo de la dosis, puede aparecer alguno de los siguientes cuatro síndromes clínicos: síndrome subclínico o prodrómico, síndrome hematopoyético, síndrome gastrointestinal o síndrome del sistema nervioso central. Todos ellos se resumen en la Tabla 10-17. Los síntomas agudos son manifestaciones de la ele-

**Tabla 10-17. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL SÍNDROME AGUDO POR RADIACIÓN**

Categoría	Dosis corporal total (rem)	Síntomas	Pronóstico
Subclínica	< 200	Náuseas y vómitos leves Linfocitos < 1500/mm <sup>3</sup>	Supervivencia del 100 %
Sistema hematopoyético	200-600	Náuseas y vómitos intermitentes Petequias, hemorragias Disminución máxima de neutrófilos y plaquetas a las 2 semanas Linfocitos < 1000/mm <sup>3</sup>	Infecciones Puede requerir trasplante de médula ósea
Sistema gastrointestinal	600-1000	Náuseas, vómitos, diarrea Hemorragia e infección al cabo de 1-3 semanas Disminución intensa de neutrófilos y plaquetas Linfocitos < 500/mm <sup>3</sup>	Shock y muerte a los 10-14 días incluso con tratamiento de sustitución
Sistema nervioso central	> 1000	Náuseas y vómitos incoercibles Confusión, somnolencia, convulsiones Coma a los 15 minutos a 3 horas Ausencia de linfocitos	Muerte a las 14-36 horas

vada sensibilidad de los tejidos que presentan una capacidad rápida de proliferación, como las células linfohematopoyéticas y el epitelio gastrointestinal, con necrosis aguda inducida por radiación o apoptosis (Fig. 10-10). Si el paciente sobrevive al síndrome de radiación aguda, las células con lesión subletal pueden retardar la lesión por radiación, y las células necróticas o apoptóticas pueden ser sustituidas por la progenie de células progenitoras más radiorresistentes.

**Radioterapia.** La radiación externa se aplica sobre tumores malignos en dosis fraccionadas de hasta 40 a 70 Gy (4000 a 7000 rad), con protección de los tejidos normales adyacentes. Especialmente cuando se aplica sobre el tórax o el abdomen, la radioterapia puede dar lugar a la enfermedad por radiación aguda y a disminución en los recuentos de neutrófilos y plaquetas. Estos pacientes pueden sufrir fatiga transitoria, vómitos y anorexia, que requerirá disminuir la dosis. En la fase aguda, la radioterapia puede disminuir la masa tumoral y aliviar el dolor o la compresión de los tejidos adyacentes. Por desgracia, los pacientes oncológicos tratados con radioterapia pueden sufrir efectos adversos como esterilidad, un segundo tumor maligno o una lesión retardada por radiación (véase más adelante)<sup>53</sup>.

**Alteraciones del crecimiento y desarrollo.** El feto en desarrollo y el niño pequeño son muy sensibles a las alteraciones del crecimiento y desarrollo inducidas por la radiación ionizante. Se pueden definir cuatro fases susceptibles:

- **Embrión preimplantación.** Antes de la implantación, la irradiación de la madre puede ser mortal para el embrión.
- **Fases críticas de la organogénesis.** Desde el momento de la implantación hasta transcurridas 9 semanas de gestación, la exposición de la madre incluso a radiación de tipo diagnóstico puede dar lugar a una amplia gama de malformaciones congénitas. Éste es el período de máximo crecimiento y diferenciación en el feto en desarrollo, y cuando es más susceptible a los diferentes agentes teratógenos, tal y como se expone en el Capítulo 11.

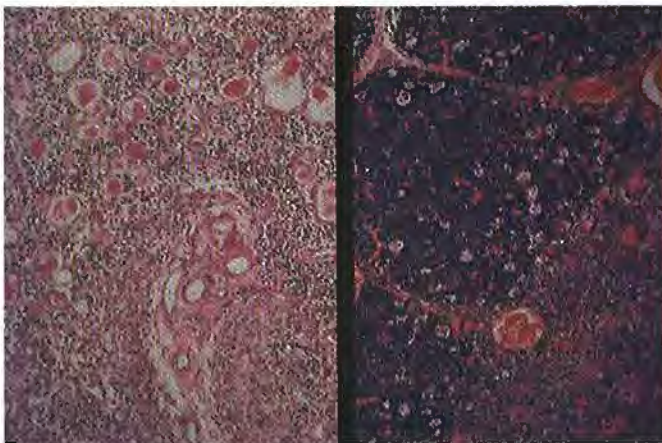


Figura 10-10

Atrofia del timo tras exposición a radiación ionizante. La imagen de la derecha muestra un timo normal con la corteza fuertemente teñida y la médula de coloración pálida; la imagen de la izquierda muestra la desaparición de linfocitos con preservación de los corpúsculos de Hassall (concentrícos y de coloración rosada). (American Registry of Pathology © 1990.)

- **Período fetal.** Desde las 9 semanas de gestación hasta el nacimiento, la irradiación materna puede causar alteraciones funcionales del sistema nervioso central y del aparato reproductor. Los órganos de la reproducción pueden sufrir una falta o retraso del desarrollo. Los hijos de las mujeres japonesas que sufrieron exposición a la explosión atómica durante su primer trimestre de embarazo presentaron retraso mental, con una incidencia mayor de lo esperado. Los recién nacidos que han sufrido irradiación *in útero* han presentado un aumento en la incidencia de leucemia infantil y tumores cerebrales.
- **Período posnatal.** En los lactantes y niños pequeños expuestos a la radiación, pueden estar retrasados la maduración y el crecimiento óseos. También se puede alterar el desarrollo del sistema nervioso central, los ojos y los dientes. Aunque se ha demostrado que la radiación externa disminuye la esperanza de vida en los roedores, no existe la certeza de que la radiación ionizante acelere el proceso de envejecimiento en el ser humano.

**Mutaciones hereditarias.** *Drosophila* y los ratones de laboratorio presentan mutaciones hereditarias y alteraciones cromosómicas cuando quedan expuestos a la radiación ionizante. Aunque se han demostrado aberraciones cromosómicas en los linfocitos de la sangre periférica de las personas supervivientes a las explosiones atómicas y de las personas que trabajan en ámbitos de radiación, no existen pruebas hasta el momento de que las mutaciones inducidas por la radiación se hayan transmitido a generaciones posteriores. Sin embargo, los genetistas están preocupados por la posibilidad de que se puedan estar acumulando en la población humana mutaciones recesivas inducidas por la radiación. Además, no existen datos de dosis-respuesta en relación con las mutaciones inducidas por la radiación ionizante en las células germinales humanas<sup>46</sup>.

**Lesión por radiación retardada.** Meses o años después de la irradiación pueden aparecer complicaciones retardadas diferentes de la carcinogénesis. Las lesiones por radiación producidas en el corazón, los pulmones, el sistema nervioso central o los riñones pueden amenazar la vida del paciente. En hombres y mujeres se puede producir infertilidad. Las cataratas pueden alterar la visión, y el exceso de tejido conjuntivo puede dar lugar a obstrucción intestinal. En ocasiones, se observan estenosis fibrosas y úlceras crónicas en la piel, sistema gastrointestinal, vejiga urinaria y vagina. La insuficiencia vascular crónica y el exceso de tejido conjuntivo complican los procedimientos quirúrgicos a los que puede ser sometido el paciente. Está alterada la curación de las heridas, y las infecciones son más frecuentes. Por desgracia, los pacientes con cáncer que recibieron dosis fraccionadas de radiación también pueden sufrir estas complicaciones retardadas. Los órganos y estructuras que son más vulnerables a la lesión por radiación retardada son los siguientes:

- **Vasos sanguíneos.** Tras una reacción inflamatoria inicial, que se puede acompañar de necrosis de las células endoteliales (Fig. 10-11), los vasos sanguíneos en el campo de la radiación muestran fibrosis subintimal, fibrosis de la pared muscular, degeneración de la lámina elástica interna y estenosis intensa de la luz (Fig. 10-12). Los capilares pueden sufrir trombosis y aparecer obliterados o congestivos. Los órganos irrigados por estos vasos lesionados muestran alteraciones isquémicas, atrofia y fibrosis.

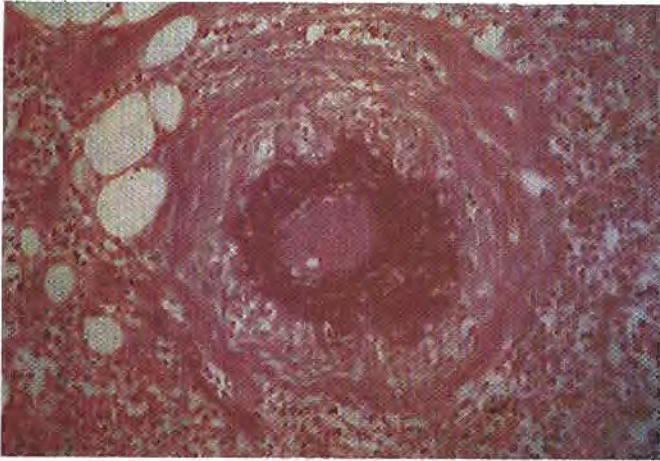


Figura 10-11

Lesión vascular aguda con necrosis fibrinoide y edema tras la exposición a radiación ionizante. (American Registry of Pathology © 1990.)

- **Piel.** Los folículos pilosos y la epidermis son sensibles a la lesión aguda inducida por radiación. Inicialmente se produce una descamación, que más tarde es sustituida por atrofia epidérmica con hiperqueratosis, hiperpigmentación e hipopigmentación. Los vasos subcutáneos pueden estar debilitados y dilatados; aparecen rodeados por densas bandas de colágeno en la dermis (Fig. 10-13). Se produce una alteración en el proceso de curación, con aumento en la susceptibilidad frente a la infección y ulceración. Estas complicaciones se denominan *dermatitis por radiación*. Como ya se ha descrito, el cáncer cutáneo, especialmente, los carcinomas de células basales y epidermoides, puede aparecer hasta 20 años después de la exposición.
- **Corazón.** La radioterapia administrada sobre el tórax, debido a procesos como linfoma maligno, cáncer de pulmón o cáncer de mama, puede lesionar el corazón y el pericardio. La fibrosis del pericardio puede dar lugar a pericarditis constrictiva (Fig. 10-14). Con menos frecuencia, la lesión

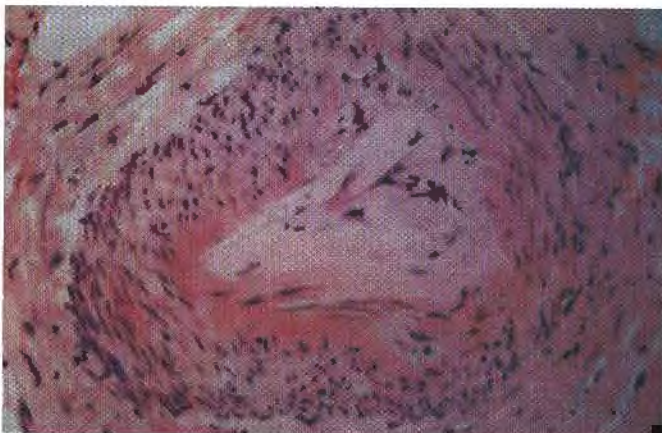


Figura 10-12

Lesión vascular crónica con fibrosis subintimal y oclusión de la luz. (American Registry of Pathology © 1990.)

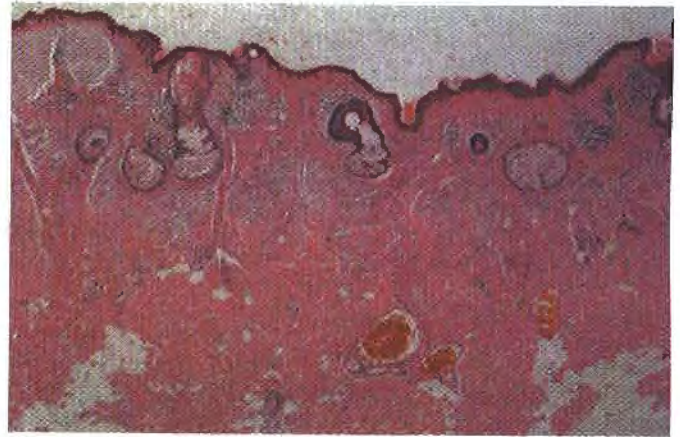


Figura 10-13

Dermatitis por radiación crónica con atrofia de la epidermis, fibrosis dérmica y telangiectasia en los vasos sanguíneos subcutáneos. (American Registry of Pathology © 1990.)

- inducida por la radiación en los capilares y las arterias coronarias puede causar isquemia miocárdica y fibrosis.
- **Pulmones.** Los pulmones son muy susceptibles a la lesión inducida por la radiación, con alteraciones pulmonares agudas y neumonitis por radiación en una fase más posterior. La lesión de tipo retardado causa disnea, tos crónica y disminución de la función pulmonar. Esta última alteración se debe a la fibrosis intraalveolar e intersticial. La irradiación interna y externa incrementa la incidencia de cáncer de pulmón; este efecto es sinérgico con el consumo de cigarrillos. Además de las sustancias químicas carcinógenas, el humo de los cigarrillos contiene dos radioisótopos: plomo 210 y polonio 210. Los números están expuestos al radón 222, que incrementa el riesgo de cáncer de pulmón. Los cánceres pulmonares que aparecen en los mi-

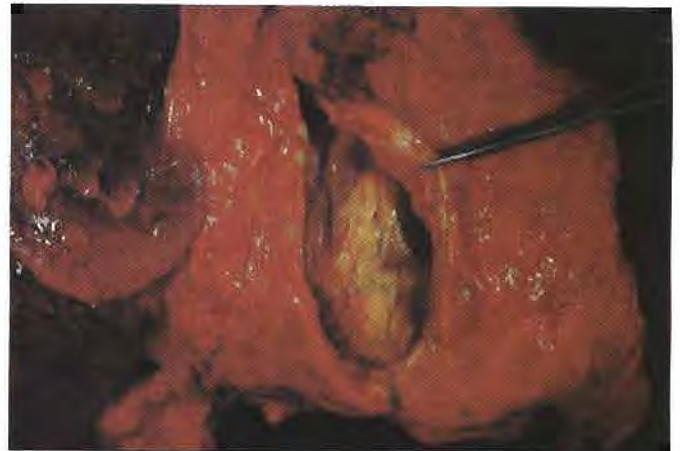


Figura 10-14

Fibrosis mediastínica intensa tras radioterapia por carcinoma pulmonar. Se puede observar el intenso engrosamiento del pericardio. (Imagen tomada de la colección de enseñanza del Department of Pathology, Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

neros presentan una mutación característica (G → T) en el codón 249 del gen supresor tumoral *p53*<sup>54</sup>.

- **Riñones y vejiga urinaria.** Los riñones son moderadamente susceptibles a la lesión por radiación. Gradualmente, aparecen fibrosis peritubular retardada, lesión vascular y hialinización de los glomérulos, que dan lugar a hipertensión y atrofia. La vejiga urinaria es sensible a la lesión por radiación, con necrosis aguda del epitelio seguida de fibrosis submucosa, contractura, hemorragia y ulceración. Se han descrito tumores vesicales y renales en supervivientes japoneses de las explosiones atómicas, así como en mujeres irradiadas por carcinoma cervical.
- **Sistema gastrointestinal.** La irradiación puede dar lugar a esofagitis, gastritis, enteritis, colitis y proctitis. Estas complicaciones se acompañan de exfoliación de la mucosa epitelial, susceptibilidad para la infección y pérdida de líquido y electrolitos. La lesión retardada en los vasos sanguíneos causa isquemia crónica, ulceración y atrofia de la mucosa, y fibrosis con estenosis y obstrucción.
- **Mama.** Las dosis diagnósticas de radiación ionizante administradas durante la adolescencia incrementan la incidencia de cáncer de mama al cabo de 15 a 20 años. La radioterapia por cáncer de mama da lugar a una reacción fibrosa densa con pleomorfismo intenso de las células epiteliales (Fig. 10-15).
- **Ovario y testículo.** Las espermatogonias son extremadamente sensibles a la irradiación; incluso dosis bajas pueden causar supresión de la meiosis e infertilidad. Los vasos sanguíneos pueden presentar oclusión, y los túbulos seminíferos muestran fibrosis, permaneciendo intactas las células de Sertoli y las células intersticiales de Leydig. Los folículos ováricos degeneran de manera aguda tras la irradiación; habitualmente, se observan unos pocos oocitos primordiales y su epitelio folicular diseminados en un estroma fibroso.
- **Ojos y sistema nervioso central.** El cristalino es sensible a la radiación ionizante y, por tanto, la radiación da lugar a la aparición de cataratas; las arterias retinianas y ciliares también pueden sufrir lesiones. En el cerebro se pueden obser-

var necrosis focal y desmielinización de la sustancia blanca. La irradiación de la médula espinal puede lesionar los vasos sanguíneos de pequeño calibre, con necrosis, desmielinización y paraplejía. Este cuadro se denomina *mielitis transversa*.

## RADIACIÓN ULTRAVIOLETA

La radiación solar abarca el espectro de longitudes de onda entre 200 y 4000 nm, incluyendo las radiaciones ultravioleta, visible e infrarroja. La radiación ultravioleta se clasifica en ultravioleta A (UVA), ultravioleta B (UVB) y ultravioleta C (UVC); del 3 al 5% de la radiación solar total que alcanza la superficie de la tierra es radiación ultravioleta. El ozono de la atmósfera es un importante agente protector frente a la radiación ultravioleta, debido a que absorbe por completo toda la UVC y parte de la UVB. Los clorofluorocarbonos, que se utilizan comercialmente como sustancias propelentes, como disolventes y en los sistemas de refrigeración y de aire acondicionado, interactúan con el ozono y dan lugar a un agotamiento del mismo. Este agotamiento contribuye al incremento en la radiación UVB y posiblemente en la exposición a UVC, y parece ser la causa del incremento del 2 al 4% en la incidencia de cánceres cutáneos. Los cristales de las ventanas ofrecen alguna protección frente a los efectos de la luz UV: absorben la radiación UVB, pero transmiten la UVA. Las cremas de protección solar ofrecen una mayor protección debido a que absorben o bloquean los rayos UVB o UVA en grados variables. La radiación ultravioleta produce dos efectos importantes sobre la salud: envejecimiento prematuro de la piel y cáncer cutáneo (Tabla 10-18). Los efectos carcinógenos de la luz ultravioleta se exponen en el Capítulo 8. En este capítulo se comentarán otros efectos producidos por la radiación ultravioleta.

Los efectos agudos de las radiaciones UVA y UVB son de corta duración y reversibles. Consisten en eritema, pigmentación y lesión de las células de Langerhans y los queratinocitos de la epidermis. Según la intensidad y duración de la exposición, el eritema, el edema y la inflamación aguda están mediados por la liberación de histamina por parte de los mastocitos de la dermis y por la síntesis de metabolitos del ácido araquidónico. La citocina interleucina-1 también es inducida por la exposición a radiaciones UVB. La radiación UVA da lugar a la oxidación de la melanina con un oscurecimiento transitorio e inmediato, especialmente en las personas de piel oscura. El bronceado inducido por la radiación UVA y UVB se debe al incremento retardado en el número de melanocitos, al alargamiento y extensión de los procesos dendríticos, y a la transferencia de melanina a los queratinocitos. El bronceado inducido por la radiación UVB es protector frente a exposiciones subsiguientes; el inducido por la radiación UVA proporciona una protección limitada. Ambos tipos de radiación, UVA y UVB, dan lugar a una disminución de las células de Langerhans y, por tanto, reducen el procesamiento de los antígenos en la epidermis. La radiación UVB causa apoptosis de los queratinocitos en la epidermis, con aparición de células disqueratóicas debidas a la acción solar<sup>55</sup>.

Las exposiciones repetidas frente a la radiación ultravioleta dan lugar a alteraciones cutáneas características del envejecimiento prematuro (p. ej., arrugas, queratosis solar e irregularidades en la pigmentación). Al contrario de la radiación ionizante, que incrementa el depósito de colágeno en la dermis, la

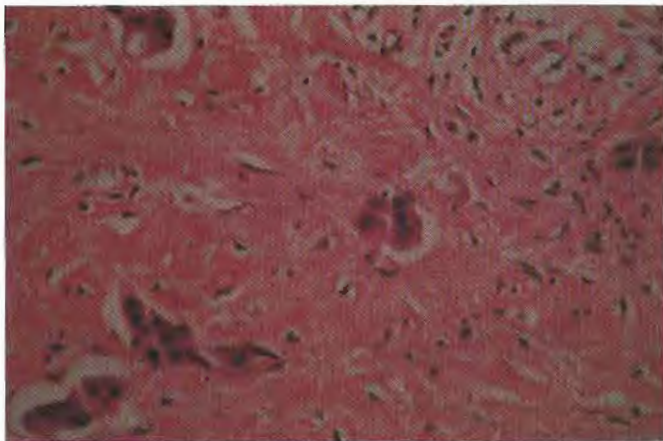


Figura 10-15

Fibrosis por radiación del estroma mamario tras radioterapia por carcinoma ductal infiltrante. Los nidos de células tumorales restantes son pleomórficos y multinucleados. (American Registry of Pathology © 1990.)

**Tabla 10-18. EFECTOS AGUDOS Y RETARDADOS DE LA RADIACIÓN ULTRAVIOLETA**

Radiación	Longitud de onda (nm)	Efectos agudos	Efectos retardados
UVA	320-400	Eritema a las 8-48 horas Agotamiento de las células de Langerhans Oscurecimiento del pigmento Inflamación dérmica	Bronceado ¿Cáncer cutáneo?
UVB	290-320	Eritema a las 3-24 horas Apoptosis de queratinocitos Agotamiento de las células de Langerhans	Bronceado Elastosis solar Envejecimiento prematuro Queratosis actínica Cáncer cutáneo
UVC	200-290		¿Cáncer cutáneo?

Tomado de Rosen CF: Ultraviolet radiation. En Craighead JE (ed). Pathology of Environmental and Occupational Disease. St Louis, Mosby-Year Book, 1996, p 193.

radiación ultravioleta causa alteraciones degenerativas en la elastina y el colágeno, con arrugas, incremento de la laxitud y un aspecto similar al del cuero. Estas alteraciones del tejido conjuntivo se acumulan con el transcurso del tiempo y son irreversibles. Están producidas por un incremento en la expresión del gen que codifica la elastina, por el aumento en la expresión de las metaloproteinasas de la matriz que degradan el colágeno, y por la inducción de un inhibidor tisular de las metaloproteinasas de la matriz. El resultado final de estas modificaciones en las enzimas del tejido conjuntivo es la degradación de las fibrillas de colágeno de tipo I con desorganización y degeneración del tejido conjuntivo dérmico<sup>56</sup> (Fig. 10-16).

La lesión cutánea inducida por la radiación UVB parece ser debida a la generación de especies reactivas del oxígeno y a la

lesión de cromóforos endógenos como la melanina. La radiación ultravioleta también lesiona el DNA, dando lugar a la formación de dímeros de pirimidina entre las pirimidinas adyacentes de la misma cadena de DNA. También se pueden observar otras formas de lesión del DNA, como formación de fotoproductos pirimidina-pirimidona (6-4), fragmentaciones en cadenas aisladas, y enlaces cruzados DNA-proteína<sup>55</sup>. Se ha identificado un espectro exclusivo de mutaciones en las lesiones cutáneas premalignas y malignas del ser humano, con afectación de bases pirimidínicas adyacentes en *p53*: C → T o sustituciones de bases dobles CC → TT. Esta observación proporciona una prueba importante para el papel etiológico de la luz ultravioleta en la inducción del cáncer cutáneo<sup>57</sup>.

La exposición a la radiación ultravioleta induce una serie de alteraciones moleculares que se denominan, en conjunto, respuesta ultravioleta. El inicio de esta respuesta implica la activación de la señal de transducción *ras*, mediante la activación de proteína cinasas activadas por mitógenos, y la inducción de protooncogenes celulares y de otros genes implicados en la proliferación celular<sup>58</sup>. Este efecto parece ser independiente de la lesión del DNA. Más adelante, los dinucleótidos de timidina producidos por la radiación ultravioleta activan la vía del *p53* de una manera análoga a las fragmentaciones producidas por la radiación ionizante en el DNA<sup>59</sup>. Por tanto, la exposición a la radiación ultravioleta puede inducir una respuesta celular de carácter protector que lleva a la reparación del DNA, a la detención del ciclo celular o a la apoptosis, según la intensidad de exposición y la célula correspondiente. La importancia de la reparación del DNA como mecanismo de defensa frente al cáncer cutáneo queda ilustrada por el aumento de la susceptibilidad que presentan los pacientes con *xeroderma pigmentosum* frente a los cánceres cutáneos inducidos por la luz ultravioleta (Capítulo 8).



**Figura 10-16**

Elastosis solar con degeneración basófila del tejido conjuntivo en la capa superior de la dermis. (American Registry of Pathology © 1990.)

### CAMPOS ELECTROMAGNÉTICOS

Los campos electromagnéticos no ionizantes oscilan entre menos de 1 ciclo/segundo (Hertz o Hz), para las líneas de corriente continua, hasta 100 GHz para las microondas de larga distancia y el radar<sup>60</sup>. Existe la preocupación de que la exposición a campos magnéticos de 50 a 60 Hz en el lugar de residencia constituya una amenaza para la salud, que podría contribuir a un incremento en la incidencia de leucemia en los



niños. Sin embargo, los estudios epidemiológicos no han establecido una relación significativa entre los niveles habituales de campos magnéticos en los lugares de residencia y el aumento en la incidencia de leucemia en los niños<sup>61</sup>. Los trabajadores pueden sufrir exposición frente a campos magnéticos más intensos; por ejemplo, los soldadores y los electricistas pueden sufrir exposiciones 10 veces más elevadas en el trabajo que en casa. Los estudios epidemiológicos que se han llevado a cabo con trabajadores con expuestos han arrojado resultados contradictorios. En algunos de ellos, se ha observado un incremento en la incidencia de leucemias, tumores cerebrales y cáncer de mama en los varones con niveles elevados de exposición laboral<sup>61</sup>. Sin embargo, en los estudios efectuados con animales de experimentación y en los cultivos celulares *in vitro*, no se ha obtenido una prueba definitiva de la relación causal entre la exposición a campos magnéticos y la aparición de cáncer<sup>60, 62</sup>.

## Ambiente físico

Los traumatismos, con sus secuelas de muerte e incapacidad, siguen constituyendo un importante problema de salud pública en las sociedades industrializadas modernas. En las personas menores de 34 años de edad, los traumatismos representan la causa más frecuente de muerte, con 151 000 fallecimientos anuales en Estados Unidos. Entre los traumatismos no intencionados, los fallecimientos debidos a accidentes con vehículos de motor son los más numerosos, seguidos de las caídas, especialmente entre los ancianos. Los traumatismos intencionados (homicidios y suicidios) dieron lugar a 56 000 fallecimientos en 1994: las armas de fuego se utilizaron en el 72 % de los homicidios y en el 60 % de los suicidios (Tabla 10-19). La identificación de los factores de riesgo y su prevención constituyen aspectos muy importantes para evitar este tipo de traumatismos. Los médicos y el personal sanitario desempeñan un papel importante en la educación de los pacientes acerca de los factores de riesgo potenciales y sobre la adopción de estrategias activas de prevención. Por ejemplo, los vehículos de motor son una causa importante de traumatismos: aproximadamente, el 40 % de los fallecimientos debidos a accidentes con vehículos de motor están relacionados con el alcohol. Los médicos deben aconsejar a sus pacientes la absti-

nencia del alcohol cuando van a conducir, así como la utilización de los cinturones de seguridad, *airbag*, y asiento de seguridad para los lactantes y niños. La violencia ejercida mediante la utilización de armas de fuego y en relación con el consumo de alcohol y la drogadicción, así como los abusos de tipo físico y mental, constituyen una preocupación importante en Estados Unidos. El acceso restringido a las armas de fuego es vital, especialmente en los hogares en los que viven niños pequeños y adolescentes<sup>63</sup>.

Los traumatismos relacionados con el ambiente físico y debidos a actividades humanas o a fuerzas externas se pueden clasificar en cuatro categorías: fuerzas mecánicas, calor y frío, lesiones por electricidad y lesiones por altitud elevada.

## FUERZAS MECÁNICAS

Las fuerzas mecánicas pueden dar lugar a lesiones de los tejidos blandos, de los huesos y de la cabeza. Las lesiones de los huesos y de la cabeza se consideran en el Capítulo 30. Las de los tejidos blandos pueden ser superficiales, con afectación principalmente de la piel, o profundas y asociadas a lesión visceral. Las lesiones de la piel se pueden describir de la siguiente manera.

**Abrasión.** Este tipo de lesión cutánea representa básicamente una raspadura en la que la epidermis superficial queda desplazada por el rozamiento o la fuerza (Fig. 10-17). Salvo que la infección complique el proceso, habitualmente se produce regeneración sin cicatrización.

**Laceración frente a incisión.** Una laceración es un desgarramiento irregular en la piel debido a distensión excesiva. Puede tener una configuración lineal o estrellada, según la fuerza de desplazamiento. Son características de la laceración las bandas de tejido fibroso que unen los bordes de la herida o los vasos sanguíneos que la atraviesan, y que no se observan en la incisión (Fig. 10-18). Los bordes de la laceración suelen ser hemorrágicos y presentan un aspecto traumatizado. Por el contrario, la incisión se realiza con un objeto cortante agudo, como puede ser un cuchillo (*bisturi*) o un trozo de cristal. Los bordes de la incisión suelen ser relativamente limpios y no existen bandas de tejido que atraviesan la herida. Al contrario que la laceración, la incisión se puede aproximar limpiamente mediante suturas, dejando muy poca o ninguna cicatriz. Los tejidos profundos y órganos pueden sufrir laceraciones debido

Tabla 10-19. FALLECIMIENTOS ACCIDENTALES, HOMICIDIOS Y SUICIDIOS EN ESTADOS UNIDOS EN 1994

Causa	Fallecimientos accidentales	Homicidios	Suicidios
Vehículo de motor	42 000	—	390
Ocupante	34 000	—	110
Peatón	6000	—	280
Motorista	1800	—	—
Bicicleta	800	—	—
Caídas	14 000	25	720
Fuego o escaldadura	4000	200	170
Ahogamiento	4000	52	380
Intoxicación	9000	48	5300
Armas de fuego	1400	18 000	10 000
Otros	16 000	6800	5000



Figura 10-17

**Abrasión.** Se pueden observar los desgarramientos superficiales en la epidermis. También existe hemorragia bajo la piel. (Imagen tomada de la colección de enseñanza del Department of Pathology, Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

a golpes externos, con o sin lesión superficial aparente. Por ejemplo, cuando el cuerpo impacta con el volante de un coche en una colisión frontal, el hígado o el bazo pueden sufrir laceraciones de carácter mortal.

**Contusión.** La contusión es una lesión causada por una fuerza roma que lesiona los vasos de pequeño calibre y da lugar a hemorragia intersticial, habitualmente sin disrupción en la continuidad tisular (Fig. 10-19). En las contusiones superficiales, la hemorragia suele ser evidente casi de manera instantánea, pero en las contusiones profundas, p. ej., del músculo esquelético, la hemorragia puede no hacerse evidente hasta transcurridas muchas horas, y puede dejar sólo tumefacción y sensibilidad dolorosa en la zona del traumatismo. Las perso-

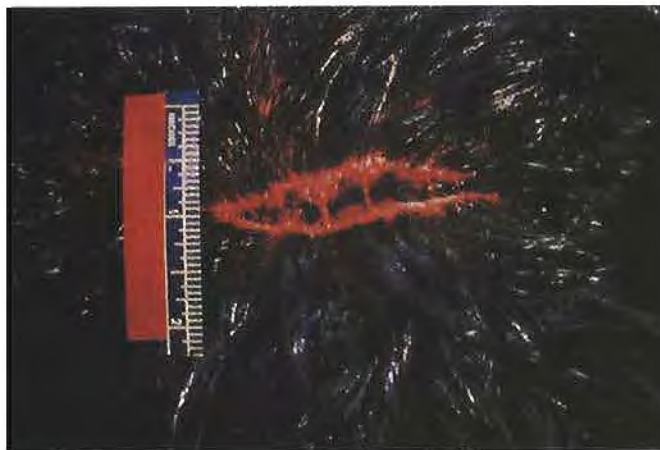


Figura 10-18

**Laceración del cuero cabelludo.** Las bandas transversales de tejido fibroso son evidentes. (Imagen tomada de la colección de enseñanza del Department of Pathology, Southwestern Medical School, Dallas, TX.)



Figura 10-19

**Contusión por traumatismo.** La piel permanece intacta; sólo existe hemorragia en los vasos subcutáneos, dando lugar a una intensa alteración en la coloración. (Imagen tomada de la colección de enseñanza del Department of Pathology, Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

nas de edad avanzada con fragilidad de los vasos de pequeño calibre pueden presentar grandes hematomas en las zonas de contusión.

**Heridas por arma de fuego.** Las lesiones de esta naturaleza entran básicamente dentro del campo de la patología forense, una especialidad que tiene que ver con los traumatismos y los aspectos medicolegales. El carácter de una herida por arma de fuego en la zona de entrada y de salida, así como la intensidad de la lesión producida, dependen del tipo de arma utilizada (pistola o rifle) y de un gran número de variables, como el calibre de la bala, el tipo de munición, la distancia entre el arma de fuego y el cuerpo, la zona donde se produce la lesión, la trayectoria de la bala (en ángulo recto u oblicuo con respecto a la piel) y la estabilidad giroscópica de la bala (presencia o ausencia de oscilación).

Cuando la pistola está situada cerca de la superficie cutánea (a menos de 30 cm), se produce un cambio de coloración gris-negro alrededor de la herida de entrada (sucia), que se debe al calor, al humo y a la pólvora quemada que se deposita cuando la bala sale del cañón. Además, se pueden observar partículas más grandes de pólvora no quemada, que producen un halo de puntos alrededor de la herida de entrada, cuyo diámetro depende de la distancia entre el arma de fuego y el cuerpo. Cuando el arma de fuego está a una distancia superior a 30 cm, pero a menos de 1 m, puede existir solamente el halo de puntos sin el aspecto de suciedad. Con distancias mayores, no se observa ninguna de estas alteraciones (Fig. 10-20). En general, la herida cutánea perforante es ligeramente más pequeña que el diámetro de la bala y presenta un estrecho rodete de abrasión. Cuando la trayectoria de la bala es en ángulo recto con respecto a la piel, la abrasión es simétrica y presenta su diámetro mayor en el borde más cercano al origen de la bala. Según el tamaño y la velocidad de la bala, así como la distancia entre el cañón y el objetivo, y la posibilidad de que la piel recubra al hueso subyacente (como en el cuero cabelludo), la entrada de gas puede elevar la piel y, en algunos casos, se produce una laceración estrellada alrededor de la herida perforante. De la misma forma, los proyectiles de velocidad elevada,

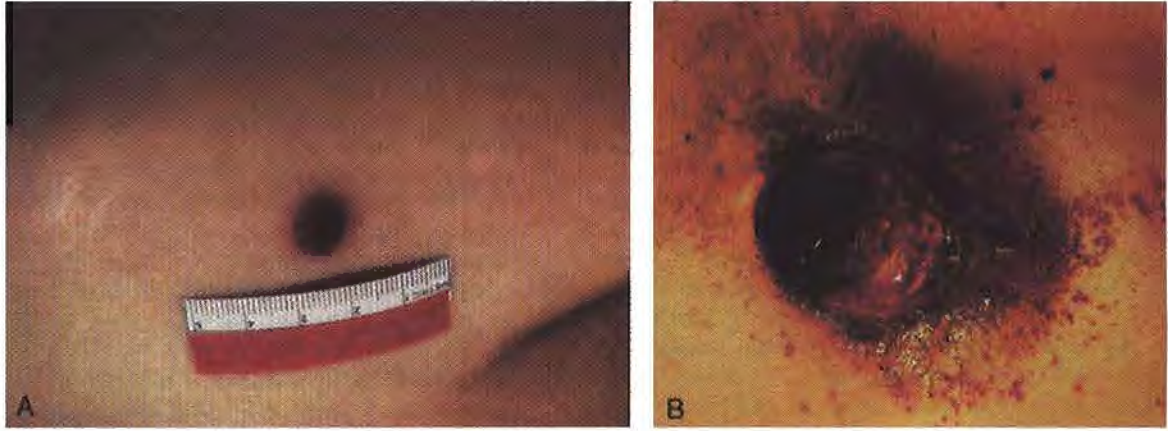


Figura 10-20

A, Zona de entrada de herida por arma de fuego en disparo desde larga distancia. (Imagen tomada de la colección de enseñanza del Department of Pathology, Southwestern Medical School, Dallas, TX.) B, Zona de entrada de herida por arma de fuego en disparo desde corta distancia en la que se observa la llamativa coloración negra producida por la pólvora no quemada, el calor y el humo, así como el pumecado más periférico debido a las partículas de mayor tamaño de pólvora no quemada. (Cortesía de George Katsias, MD, Patólogo Forense, Boston, MA.)

tras atravesar la piel y los tejidos subcutáneos, pueden atravesar los órganos internos y, debido a su masa y velocidad, pueden causar extensas laceraciones masivas en el hígado u otros órganos. Por el contrario, las balas con poca velocidad y de tamaño más pequeño atraviesan el órgano pero suelen dar lugar solamente a surcos o tractos con una lesión limitada del parénquima adyacente.

Las heridas cutáneas de salida son habitualmente más irregulares que las heridas de entrada, debido a que al atravesar los tejidos la bala adopta casi de manera inevitable una trayectoria oscilante. De hecho, las balas de alta velocidad de los rifles dan lugar a heridas de salida que pueden ser considerablemente más grandes que las de entrada. Los bordes de la herida pueden presentar eversión y no se observa aspecto de suciedad ni puntado; con frecuencia, la abrasión es escasa. Para el ojo experto, es evidente que las heridas por arma de fuego proporcionan una gran cantidad de información.

## LESIONES TÉRMICAS

Tanto el exceso de calor como de frío representan causas importantes de lesión. Las quemaduras son muy frecuentes y se comentarán en primer lugar; a continuación, se incluye una breve exposición de la hipertermia y la hipotermia.

**Quemaduras térmicas.** En Estados Unidos, las quemaduras causan 5000 muertes al año y representan la causa de hospitalización de más de 50 000 personas. Muchas de las víctimas son niños que sufren quemaduras debido al contacto con líquidos calientes. Afortunadamente, se ha observado una importante disminución de la tasa de mortalidad y de la duración de la hospitalización desde 1970. Esta mejora del pronóstico se debe a un mejor conocimiento de los efectos sistémicos de las quemaduras masivas, y al descubrimiento de mejores medios para prevenir la infección de las heridas y facilitar la curación de las superficies cutáneas.

El significado clínico de las quemaduras depende de los siguientes factores:

- Profundidad de la quemadura
- Porcentaje de la superficie corporal afectada
- Posible presencia de lesiones internas debido a la inhalación de humos calientes y tóxicos
- La rapidez y eficacia del tratamiento, especialmente del control de los líquidos y electrolitos, así como de la prevención o control de las infecciones de la herida

Una quemadura de grosor completo implica la destrucción total de la epidermis y la dermis, con pérdida de los anejos dérmicos que podrían haber aportado células para la regeneración epitelial. Las quemaduras de tercer y cuarto grado pertenecen a esta categoría. En las quemaduras de grosor parcial, están respetados los anejos cutáneos de al menos las porciones más profundas. Las quemaduras de grosor parcial son las quemaduras de primer grado (con afectación epitelial únicamente) y las de segundo grado (con afectación de la epidermis y la dermis superficial).

**MORFOLOGÍA.** En la inspección macroscópica, las quemaduras de grosor completo son blanquecinas y secas, y aparecen anestesiadas (debido a la destrucción de las terminaciones nerviosas); según su profundidad, las quemaduras de grosor parcial tienen un aspecto rosado o moteado con ampollas, y son dolorosas. En el estudio histológico, el tejido desvitalizado presenta necrosis de coagulación; el tejido vital adyacente desarrolla rápidamente cambios inflamatorios con acumulación de células inflamatorias y abundante exudado.

A pesar de la mejora continua en el tratamiento de estas lesiones, cualquier quemadura que supera el 50 % de la superficie corporal total, tanto si es superficial como profunda, es grave y potencialmente mortal. En las quemaduras que afectan a más del 20 % de la superficie corporal, se produce un desplazamiento rápido de los líquidos corporales hacia los com-

partimientos intersticiales, tanto en la zona de la quemadura como en todo el organismo, lo que puede dar lugar a shock hipovolémico (Capítulo 5). Los mecanismos responsables son el incremento de la presión osmótica intersticial local (debido a la liberación de componentes osmóticamente activos por las células que se destruyen) y el aumento de la permeabilidad vascular de origen neurógeno o inducido por mediadores. Debido a que las proteínas de la sangre se pierden en el tejido intersticial, se puede producir un edema generalizado, incluyendo edema pulmonar, grave cuando se utiliza fluidoterapia sin actividad osmótica para la sustitución del volumen.

Otra consideración importante en los pacientes con quemaduras es el grado de *lesión de las vías respiratorias y los pulmones*. La lesión por inhalación es frecuente en las personas que quedan atrapadas en los edificios que arden, debido al efecto directo del calor sobre la cavidad bucal, la nariz y las vías respiratorias superiores, y debido a la inhalación de los componentes tóxicos del humo. Los gases hidrosolubles, como el cloro, los óxidos de azufre y el amoníaco, pueden reaccionar con el agua formando ácidos o álcalis, particularmente en las vías respiratorias, lo que da lugar a inflamación y edema que pueden causar una obstrucción parcial o completa de la vía respiratoria. Los gases liposolubles, como el óxido nítrico y los productos del plástico quemado, pueden alcanzar las vías respiratorias profundas, dando lugar a neumonitis. A diferencia del shock, que aparece a las pocas horas, las manifestaciones pulmonares no suelen iniciarse hasta transcurridas 24 a 48 horas. Por tanto, la ausencia inicial de síntomas respiratorios no implica necesariamente que no haya habido lesión respiratoria.

La *infección secundaria de la quemadura* representa una complicación importante en todos los pacientes con quemaduras en los que se ha destruido la epidermis. El fallo de órganos y sistemas debido a la sepsis por quemaduras sigue siendo la principal causa de muerte en este tipo de pacientes. La zona de la quemadura es ideal para el crecimiento de microorganismos; el suero y los restos tisulares aportan nutrientes, y la propia lesión inducida por la quemadura compromete el flujo sanguíneo y bloquea la respuesta inflamatoria eficaz. El microorganismo más frecuente es el oportunista *Pseudomonas aeruginosa*, aunque también pueden estar implicadas cepas resistentes a antibióticos de otras bacterias nosocomiales comunes, como *S. aureus*, y hongos como las distintas especies de *Candida*. Además, están comprometidas las defensas celulares y humorales frente a las infecciones, así como las funciones de linfocitos y fagocitos. La diseminación bacteriémica directa y la liberación de sustancias tóxicas, como la endotoxina, desde la zona de la quemadura ejercen consecuencias funestas. Las secuelas graves más frecuentes son la neumonía o el shock séptico con insuficiencia renal y el síndrome de dificultad respiratoria aguda (Capítulo 16). El desbridamiento precoz y agresivo de las heridas por quemaduras persigue, no sólo la obtención de una superficie vascular limpia sobre la que se pueda llevar a cabo la reparación de la herida, sino también la provisión de un acceso rápido de los fagocitos a los microorganismos infectantes. Los antibióticos tópicos pueden ser útiles, pero la infección de la quemadura continúa siendo un problema importante.

Otro importante efecto fisiopatológico de las quemaduras es el *inicio de un estado hipermetabólico* con pérdida de calor y aumento en las necesidades nutricionales. Se ha calculado

que cuando las quemaduras afectan a más del 40 % de la superficie corporal, la tasa metabólica en reposo puede ser doble de la normal. La consecuencia es una destrucción tisular, que puede dar lugar a la desaparición de reservas proteicas esenciales y que puede alcanzar proporciones mortales comparables a las de la inanición al cabo de varias semanas. Por tanto, es esencial que el paciente permanezca en un ambiente con temperatura elevada al objeto de reducir la pérdida de calor corporal, así como la administración de suplementos nutricionales adecuados.

**Hipertermia.** La exposición prolongada a temperaturas ambiente elevadas puede dar lugar a calambres por calor, agotamiento por calor y golpe de calor.

- Los *calambres por calor* se deben a la pérdida de electrolitos a través del sudor. Lo característico es la aparición de calambres de los músculos voluntarios, habitualmente de manera simultánea a la realización de ejercicio físico intenso. Los mecanismos de disipación del calor son capaces de mantener dentro de la normalidad la temperatura corporal central.
- El *agotamiento por calor* es probablemente el síndrome más frecuente en este contexto. Su inicio es súbito, con postración y colapso, y se debe a la incapacidad del sistema cardiovascular para compensar la hipovolemia secundaria al agotamiento de agua. Tras un período de colapso, que habitualmente es breve, se restablece espontáneamente el equilibrio.
- El *golpe de calor* se asocia a temperaturas ambiente elevadas y a un grado de humedad también elevado. Fracasan los mecanismos termorreguladores, se interrumpe la sudación y aumenta la temperatura corporal central. En algunos casos terminales se han observado temperaturas corporales de 44 a 45 °C. Clínicamente, la temperatura rectal de 41.1 °C o superior se considera un signo pronóstico grave, y la tasa de mortalidad de estos pacientes es superior al 50 %. El mecanismo subyacente es una vasodilatación periférica generalizada con acumulación periférica de la sangre y disminución del volumen sanguíneo circulante eficaz. Es posible que se produzca necrosis de los músculos esqueléticos y del miocardio. Son frecuentes las arritmias, la coagulación intravascular diseminada y otros efectos sistémicos. Los ancianos, las personas sometidas a un intenso estrés físico (incluyendo los deportistas jóvenes y el personal militar) y las personas con enfermedad cardiovascular son los principales candidatos al golpe de calor.

**Hipotermia.** La exposición prolongada a temperaturas ambiente bajas puede dar lugar a hipotermia, un trastorno que se observa con frecuencia en las personas sin hogar. La disminución de la temperatura corporal está acelerada por la humedad ambiente elevada, por el hecho de que la ropa esté mojada y por la dilatación de los vasos sanguíneos superficiales debido a la ingestión de alcohol. Con una temperatura de alrededor de 32.2 °C, el paciente presenta pérdida de consciencia; con temperaturas corporales centrales menores, se producen bradicardia y fibrilación auricular.

**Reacciones locales.** El enfriamiento o la congelación de células y tejidos da lugar a lesión a través de dos vías:

1. Los efectos directos están mediados probablemente por dislocaciones físicas en el interior de las células y por las

elevadas concentraciones de sal, que inducen la cristalización del agua intra y extracelular.

2. Los efectos indirectos se deben a las alteraciones circulatorias. Según la velocidad de disminución de la temperatura y según la duración de esta disminución, el enfriamiento de desarrollo lento puede inducir vasoconstricción e incremento de la permeabilidad, dando lugar a alteraciones de tipo edematoso. Estas alteraciones son típicas del «pie de trinchera». Posteriormente, pueden aparecer atrofia y fibrosis. Por otro lado, las disminuciones súbitas y persistentes en la temperatura dan lugar a vasoconstricción con incremento de la viscosidad de la sangre en la zona local, con lesión isquémica y alteraciones degenerativas en los nervios periféricos. En esta situación, la lesión vascular y el incremento de la permeabilidad con exudación se hacen evidentes sólo después de que la temperatura empieza a volver a la normalidad. Sin embargo, durante el período de isquemia se pueden producir alteraciones hipóxicas e infarto de los tejidos afectados (p. ej., gangrena de los dedos de las manos o los pies).

## LESIONES POR ELECTRICIDAD

El paso de una corriente eléctrica a través del cuerpo puede no dar lugar a ningún efecto; puede causar muerte súbita por interrupción de los impulsos reguladores neurales, lo que causa, por ejemplo, parada cardíaca, o puede producir una lesión térmica en los órganos interpuestos en la trayectoria de la corriente. Están implicadas muchas variables, pero las más importantes son la resistencia de los tejidos frente a la conductancia de la corriente eléctrica y la intensidad de la propia corriente. Cuanto mayor es la resistencia de los tejidos, mayor es el calor generado. Aunque todos los tejidos del cuerpo son conductores de la electricidad, su resistencia al flujo de la misma varía de forma inversa a su contenido en agua. La piel seca es especialmente resistente, pero cuando la piel está húmeda o bajo el agua su resistencia disminuye en gran medida. Por tanto, una corriente eléctrica puede causar solamente una quemadura superficial en la piel seca, pero puede dar lugar al fallecimiento del paciente por interrupción de los mecanismos reguladores cuando se transmite a través de la piel húmeda y dar lugar, por ejemplo, a fibrilación ventricular o parálisis respiratoria sin lesión de la piel.

Los efectos térmicos del paso de la corriente eléctrica dependen de su intensidad. La corriente de intensidad elevada, como ocurre con el rayo cuando discurre sobre la piel, da lugar a quemaduras lineales arboriformes, que se conocen como marcas del rayo. En ocasiones, una corriente de intensidad elevada es conducida alrededor de la víctima, destrozando las ropas pero produciendo muy pocas lesiones. Cuando el rayo se transmite al medio interno, puede producir una cantidad suficiente de calor y vapor como para hacer explotar los órganos sólidos, fracturar huesos o chamuscar parte de los órganos. En el cerebro se pueden observar hemorragias focales por la rotura de vasos de pequeño calibre. En ocasiones, el fallecimiento del paciente está precedido por violentas convulsiones secundarias a la lesión cerebral. Las corrientes de menor voltaje pueden calentar, coagular o romper los vasos, dando lugar a hemorragias, o bien, en los órganos sólidos como el bazo y los riñones, pueden producir infarto o rotura.

## LESIONES POR CAMBIOS EN LA PRESIÓN ATMOSFÉRICA

Según el tipo de cambio (aumento o disminución) de la presión atmosférica, su velocidad de instauración y la intensidad del cambio, se pueden producir cuatro síndromes:

- Enfermedad de las grandes alturas
- Lesión por estallido
- Embolia de aire o gas
- Enfermedad por descompresión, también conocida como enfermedad de los buzos, y denominada en ocasiones barotraumatismo.

**Enfermedad de las grandes alturas.** Como es bien sabido, este cuadro se observa en montañeros que alcanzan altitudes superiores a 4000 m con su atmósfera enrarecida. La baja tensión de oxígeno da lugar a obnubilación mental progresiva, y se puede acompañar de un incremento no explicado en la permeabilidad capilar con edema generalizado y, especialmente, pulmonar.

**Lesión por estallido.** Esta forma de lesión implica obviamente un incremento violento en la presión de la atmósfera (estallido en el aire) o en el agua (estallido en inmersión). En el *estallido en el aire*, la onda de compresión afecta al lado más cercano a la explosión y, por tanto, puede producir el colapso del tórax o la compresión violenta del abdomen, con rotura de órganos internos. La onda de presión se puede introducir en las vías respiratorias y lesionar los alvéolos. La siguiente onda de disminución de la presión, con su expansión súbita del abdomen y el tórax, puede romper los intestinos y los pulmones. En el *estallido por inmersión*, la presión que recibe el cuerpo procede de todas partes e induce lesiones similares a las producidas por el estallido por aire.

**Embolia de aire o gas.** Este tipo de embolia puede aparecer como complicación del buceo, del soporte ventilatorio mecánico con presión positiva y del tratamiento con oxígeno hiperbárico; sólo de manera infrecuente se observa como manifestación de la enfermedad por descompresión (véase a continuación). El denominador común de todos estos contextos es un incremento excesivo de la presión del aire o gas intraalveolar, lo que da lugar a un desplazamiento del tejido con entrada de aire al intersticio y al interior de los vasos de pequeño calibre. Se puede producir enfisema pulmonar, mediastínico y subcutáneo, y, en algunos casos, la coalescencia de numerosos émbolos pequeños de aire o gas que acceden a la circulación arterial puede dar lugar a síndromes de tipo ictal agudo o a episodios isquémicos miocárdicos. La embolia del sistema nervioso central o del miocardio puede causar muerte súbita.

**Enfermedad por descompresión (de los buzos).** Como su nombre indica, este trastorno se observa en buzos de aguas profundas y en personas que trabajan bajo el agua y que pasan largos períodos de tiempo en cajones hidráulicos o en túneles con presión atmosférica aumentada. La lesión, que se produce cuando la descompresión es excesivamente rápida, está en función de la ley de Henry que, en esencia, señala que la solubilidad de un gas en un líquido (p. ej., la sangre) es proporcional a la presión parcial de ese gas en el ambiente. A medida que aumenta la profundidad bajo el agua y, en consecuencia, la presión atmosférica, en la sangre y los líquidos tisulares se disuelven cantidades cada vez mayores de oxígeno y de gases

acompañantes (nitrógeno o helio). Una vez que se inicia el ascenso (descompresión), los gases disueltos salen de la solución y forman burbujas diminutas en el torrente sanguíneo y los tejidos. La coalescencia de estas burbujas produce masas de mayor tamaño capaces de producir émbolos significativos en el torrente sanguíneo. Las burbujas de oxígeno son solubles en la sangre y los tejidos, de manera que se vuelven a disolver. El nitrógeno y el helio se disuelven muy lentamente. Las burbujas periarticulares causan el *encorvamiento*. Las burbujas que se forman en los pulmones y los émbolos de gas dan lugar a dificultades respiratorias con un cuadro de dolor subesternal grave, que se denominan *sufocación*. Pueden aparecer diversas manifestaciones del sistema nervioso central, que van desde la cefalea y los trastornos visuales hasta la conducta desorientada. La afectación del oído interno puede causar vértigo y marcha oscilante. Todas estas manifestaciones pueden aparecer al cabo de pocas horas de un ascenso demasiado rápido, pero las manifestaciones esqueléticas (*enfermedad de los buzos del hueso*) aparecen en ocasiones varios días más tarde. Estas alteraciones óseas corresponden a focos de necrosis aséptica en las cabezas femoral y humeral, y focos medulares especialmente en el tercio inferior del fémur y el tercio superior de la tibia atribuidos a la oclusión embólica del aporte vascular.

## ALIMENTOS Y NUTRICIÓN

### Seguridad de los alimentos: aditivos y contaminantes

Los alimentos son esenciales para la vida, aunque contienen numerosos constituyentes naturales y aditivos que pueden amenazar la salud. Esta mezcla de compuestos naturales y aditivos químicos representa la exposición ambiental más compleja y variable a la que se enfrenta el ser humano. Existe una amplia gama de sustancias químicas que forman parte naturalmente de los alimentos, incluyendo carcinógenos como el safrol en la nuez moscada, y el perejil y estragón en el basil y el hinojo. El café contiene más de 200 componentes, incluyendo los taninos, que son carcinógenos. En los alimentos vegetales también se pueden encontrar pesticidas naturales, por ejemplo 5- y 8-metoxipsoraleno en el apio, la chirivía y el perejil<sup>64</sup>. Algunos científicos sostienen que los pesticidas naturales de las plantas son carcinógenos y que representan una amenaza para el ser humano mayor que la de los residuos de pesticidas agrícolas o tóxicos industriales. Los alimentos pueden estar contaminados por sustancias tóxicas naturales o microorganismos, por ejemplo, el carcinógeno hepático aflatoxina B<sub>1</sub> o la toxina botulínica de carácter mortal. La contaminación por virus y bacterias patógenas sigue representando una amenaza para la salud pública. El virus de la hepatitis A, *Salmonella enteritidis*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Campylobacter* y *Cryptosporidium* representan ejemplos frecuentes de infecciones transmitidas por los alimentos. Las técnicas de conservación o preparación de los alimentos pueden generar productos tóxicos adicionales. El asado de la carne a la parrilla produce grasas oxidadas, productos de la pirólisis de los aminoácidos e hidrocarburos aromáticos policíclicos carcinóge-

nos. Los alimentos conservados mediante ahumado o con aditivos de nitrato o nitrito pueden contener precursores de *N*-nitrosaminas. Estos productos químicos son carcinógenos potentes en muchas especies animales, en las que dan lugar a tumores malignos de la cavidad bucal, esófago, laringe, hígado y riñón<sup>64</sup>.

Otros productos químicos se añaden a los alimentos de manera directa (edulcorantes químicos, conservantes, colorantes) o indirecta. Los aditivos indirectos pueden ser residuos de fármacos u hormonas con los que se ha alimentado a los animales, pesticidas agrícolas, contaminantes industriales y residuos del envasado de los alimentos. En nuestra cadena alimentaria existen niveles bajos de metales como mercurio y plomo, PCB e hidrocarburos clorados. Otros metales, como el arsénico y el cadmio, pueden ser contaminantes naturales del agua y la tierra en algunas localizaciones geográficas. La Food and Drug Administration controla los niveles de pesticidas, metales y contaminantes industriales en muestras de alimentos en Estados Unidos. El nivel de algunos contaminantes como la dieldrina se aproxima al umbral diario aceptable de ingestión que se ha establecido como dosis de seguridad. A pesar de la considerable preocupación que despiertan los aditivos y contaminantes en los alimentos, la regulación de su contenido en éstos está complicada por el límite de detección de los carcinógenos potenciales, por la extrapolación de los resultados obtenidos en ensayos toxicológicos en los que se utilizan dosis elevadas de productos químicos en roedores, y por la falta de certeza acerca del riesgo que presenta el ser humano ante una exposición a dosis bajas durante toda su vida<sup>64</sup>.

### Déficit nutricionales

Aunque los peligros potenciales para la salud que conllevan los aditivos y contaminantes de los alimentos son causa de una gran preocupación, son mucho más importantes los problemas de salud global asociados a la nutrición insuficiente. En los países del tercer mundo, la nutrición insuficiente o la malnutrición proteico-energética sigue siendo frecuente; por otra parte, en los países industrializados las enfermedades más frecuentes (aterosclerosis, cáncer, diabetes e hipertensión) se han relacionado de alguna manera con alteraciones de la dieta.

Una dieta adecuada debe aportar: 1) energía en forma de carbohidratos, grasas y proteínas; 2) aminoácidos esenciales (y no esenciales) y ácidos grasos para la construcción de bloques de síntesis de proteínas estructurales y funcionales, así como de lípidos, y 3) vitaminas y minerales, que actúan como coenzimas u hormonas en los procesos metabólicos vitales o bien, como ocurre con el calcio y el fósforo, como componentes estructurales importantes. En la *malnutrición primaria*, la dieta carece de alguno de estos componentes. Por el contrario, en la *malnutrición secundaria*, o *condicional*, el aporte de nutrientes es adecuado pero se produce malnutrición debido a malabsorción de los nutrientes, a trastornos en la utilización o almacenamiento de los nutrientes, a pérdidas excesivas de nutrientes o a aumento en la necesidad de los mismos.

En los países en vías de desarrollo, la incidencia de hambre es elevada, y la de formas más sutiles de nutrición insuficiente es incluso mayor. El déficit de vitamina A es casi universal en ciertas zonas de África, el déficit de yodo se observa en regio-

nes en las que no existe sal yodada, y el déficit de hierro es frecuente en los lactantes alimentados exclusivamente con dietas de leche. Por tanto, la ignorancia acerca del valor nutricional de los alimentos también desempeña un papel importante en la malnutrición. En Estados Unidos, el National Research Council recomienda la cantidad diaria de proteínas, vitaminas y minerales que deben tomar los adultos sanos, con límites específicos para hombres y mujeres. Estas cifras representan el consenso general con base científica acerca de las cantidades seguras (no mínimas) de cada nutriente necesario para el mantenimiento de un buen estado de salud. Sigue existiendo el debate sobre los niveles óptimos de grasa y fibra para prevenir la enfermedad cardiovascular y el cáncer, y esta controversia se expone brevemente más adelante.

Los países industrializados no son inmunes a una incidencia significativa de nutrición insuficiente. La lista siguiente de causas frecuentes en Estados Unidos subraya este punto:

- **Ignorancia y pobreza.** Las personas sin hogar, los ancianos y los hijos de los pobres muestran los efectos de la malnutrición proteico-energética, así como del déficit de oligonutrientes. Incluso en contextos de elevado poder económico se puede pasar por alto que los lactantes, los adolescentes y las mujeres embarazadas tienen mayores necesidades nutricionales.
- **Alcoholismo crónico.** Los alcohólicos pueden presentar en ocasiones malnutrición proteico-energética, pero sufren con mayor frecuencia déficit de diversas vitaminas, especialmente tiamina, piridoxina, folato y vitamina A, debido a una combinación de ingestión insuficiente, alteración de la absorción gastrointestinal con trastornos en el consumo y almacenamiento de nutrientes, incremento de las necesidades metabólicas y aumento en la tasa de pérdidas. Pasar por alto la posibilidad de un déficit de tiamina en el alcohólico crónico puede dar lugar a una lesión cerebral irreversible (p. ej., psicosis de Korsakoff, que se comenta más adelante).
- **Enfermedades agudas y crónicas.** La tasa metabólica basal está acelerada en muchas enfermedades (en pacientes con quemaduras extensas puede duplicarse), lo que da lugar a un incremento en las necesidades diarias de todos los nutrientes. Es necesario tener en cuenta este hecho para facilitar la recuperación completa del paciente.
- **Restricciones dietéticas impuestas por el propio paciente.** La anorexia nerviosa, la bulimia y otros trastornos de la alimentación afectan a un gran número de personas preocupadas por su imagen corporal o con un temor excesivo al padecimiento de enfermedad cardiovascular.

Otras causas, menos frecuentes, de malnutrición son los síndromes de malabsorción, las enfermedades genéticas, los tratamientos farmacológicos específicos (que bloquean la captación y utilización de nutrientes concretos) y la nutrición parenteral total.

En los epígrafes que vienen a continuación se expondrán superficialmente los trastornos nutricionales. Se incluyen en la exposición la malnutrición proteico-energética, los déficit de la mayor parte de las vitaminas y de los oligominerales, la obesidad y, brevemente, las relaciones entre la dieta, la aterosclerosis y el cáncer. Otros nutrientes y aspectos nutricionales se exponen en el contexto de los trastornos específicos a lo largo de todo el libro.

## MALNUTRICIÓN PROTEICO-ENERGÉTICA

La malnutrición proteico-energética (MPE) grave es una enfermedad de carácter desastroso. Es muy frecuente en los países del Tercer Mundo, en los que hasta el 25 % de los niños puede estar afectado; en estos países, la MPE representa un factor importante en la elevada tasa de mortalidad que presentan los niños menores de 5 años de edad.

La MPE incluye un *rango de síndromes clínicos* que se caracterizan por una ingestión alimentaria de proteínas y calorías insuficiente para cubrir las necesidades corporales. Desde un punto de vista funcional, existen dos compartimientos proteicos en el organismo: el *compartimiento proteico somático*, representado por el músculo esquelético, y el *compartimiento proteico visceral*, representado por las reservas de proteínas en los órganos viscerales, principalmente en el hígado. Ambos compartimientos están regulados por mecanismos diferentes y, como se verá más adelante, el compartimiento somático se afecta con mayor gravedad en el marasmo, mientras que el compartimiento visceral lo hace en el kwashiorkor. Antes de exponer la presentación clínica de las dos formas polares de la malnutrición grave (marasmo y kwashiorkor), veremos algunos aspectos de la evaluación clínica de la nutrición insuficiente así como algunas de sus características metabólicas generales.

El diagnóstico de MPE es obvio en sus formas más graves; en las formas de grado leve a moderado, el enfoque habitual es el de comparar el peso corporal con la estatura utilizando tablas convencionales; también son útiles otros parámetros como la evaluación de los depósitos de grasa, de la masa muscular y de las proteínas séricas. Cuando se pierde grasa, que representa la principal forma de almacenamiento de energía, disminuye el grosor de los pliegues cutáneos (incluyendo la piel y el tejido subcutáneo). Cuando se cataboliza el compartimiento proteico somático, la reducción resultante en la masa muscular queda reflejada por la disminución en la circunferencia del brazo. La medición de los niveles séricos de proteínas (albúmina, transferrina y otras) proporciona una medida de la idoneidad del componente proteico visceral.

Las víctimas más frecuentes de la MPE en todo el mundo son los niños. Un niño cuyo peso disminuye por debajo del 80 % de la normalidad se considera malnutrido. Cuando esta disminución alcanza el 60 % del peso normal en relación con el sexo y la edad, se considera que el niño padece *marasmo*. Un niño con marasmo sufre retraso del crecimiento y pérdida de la masa muscular. Esta última se debe al catabolismo y agotamiento del componente proteico somático, en lo que parece ser una respuesta de adaptación que permite al organismo utilizar los aminoácidos como fuente de energía. Un dato interesante es que el compartimiento proteico visceral, que es presumiblemente más importante y crítico para la supervivencia, se agota sólo de forma marginal y, por tanto, *los niveles séricos de albúmina son normales o muestran solamente una disminución ligera*. Además de las proteínas musculares, también se moviliza como fuente de energía la grasa subcutánea. Con la pérdida de masa muscular y de grasa subcutánea, *las extremidades presentan emaciación*; en comparación, la cabeza tiene un tamaño más grande que el cuerpo. Aparecen anemia y las manifestaciones de déficit multivitamínicos, y existen signos de *inmunodeficiencia*, especialmente en lo que se refiere a la inmunidad mediada por células T. Por tanto, aparecen infeccio-

nes que causan un estrés adicional sobre un cuerpo ya muy debilitado.

El *kwashiorkor* aparece cuando el aporte insuficiente de proteínas es relativamente mayor que la reducción de calorías totales. Ésta es la forma que se observa con mayor frecuencia en los niños africanos que han sido destetados (a menudo demasiado precozmente, debido a la llegada de otro niño) y que posteriormente son alimentados con una dieta constituida exclusivamente por carbohidratos. La prevalencia del *kwashiorkor* también es elevada en los países pobres del Sureste Asiático. Otras formas menos graves pueden aparecer en todo el mundo en pacientes con cuadros diarreicos crónicos en los que no se absorben las proteínas o en los que existen trastornos con pérdida crónica de proteínas (p. ej., enteropatía con pérdida de proteínas, síndrome nefrótico o quemaduras extensas).

El *kwashiorkor* es una forma más grave de malnutrición que el *marasmo*. A diferencia del *marasmo*, la privación importante de proteínas se acompaña de una pérdida intensa del compartimiento proteico visceral, y la hipoalbuminemia resultante da lugar a edema generalizado o en zonas declive (Fig. 10-21). El peso corporal de los niños con *kwashiorkor* grave es característicamente del 60 al 80 % del peso normal. Sin embargo, la verdadera pérdida de peso está enmascarada por el aumento en la retención de líquido (edema). Otra diferencia con el *marasmo* es la relativa conservación de la grasa subcutánea y de la masa muscular. La discreta pérdida en estos compartimientos también puede estar enmascarada por el edema. Los niños con *kwashiorkor* presentan *lesiones cutáneas* características en las que alternan zonas de hiperpigmentación, áreas de descamación y zonas de hipopigmentación, haciendo que el paciente presente aspecto de «pintura escamosa». Las *alteraciones del pelo* incluyen una pérdida global del color o la presencia de bandas alternativas de pelo claro y oscuro, el aspecto lacio y recto, la textura y la pérdida de fijación firme al cuero cabelludo. Otras características que diferencian al *kwashiorkor* del *marasmo* son el *hígado graso* y aumento de tamaño (debido a la disminución de la síntesis de proteínas portadoras) y la tendencia del paciente a presentar apatía, indiferencia y pérdida del apetito. Al igual que en el *marasmo*, es probable que existan otros déficit vitamínicos, así como *defectos en la inmunidad e infecciones secundarias*. Estas últimas incrementan todavía más el estado catabólico estableciendo un círculo vicioso. El *marasmo* y el *kwashiorkor* son los dos extremos de un espectro y, por ello, presentan un gran solapamiento.



Figura 10-21

**Kwashiorkor.** El lactante presenta edema generalizado, que se observa en forma de tumefacción de la cara, los brazos y las piernas.

La MPE secundaria no es infrecuente en los pacientes con enfermedades crónicas u hospitalizados en Estados Unidos. Estos pacientes pueden presentar síndromes de tipo *marasmo* y de tipo *kwashiorkor* (con sus formas intermedias). En la Tabla 10-20 se resumen las características de las formas secundarias de ambos síndromes.

La MPE secundaria es una complicación frecuente en los pacientes con cáncer avanzado y en los pacientes con SIDA. En ocasiones, la malnutrición en estos contextos se denomina *caquexia*. Las personas con trastornos gastrointestinales crónicos y los ancianos débiles y con necesidad de permanecer en la cama pueden presentar signos físicos de malnutrición proteica y energética: 1) agotamiento de la grasa subcutánea en brazos, pared torácica, hombros y regiones metacarpianas; 2) agotamiento y atrofia del cuádriceps femoral y del músculo deltoides, y 3) edema en los tobillos o en la zona sacra. Los

**Tabla 10-20. COMPARACIÓN DE LA MALNUTRICIÓN PROTEICO-ENERGÉTICA SECUNDARIA GRAVE DE TIPO MARASMO Y DE TIPO KWASHIORKOR**

Síndrome	Contexto clínico	Evolución	Manifestaciones clínicas	Datos analíticos	Pronóstico
Malnutrición proteico-energética de tipo <i>marasmo</i>	Enfermedad crónica (p. ej., neoplasia crónica, cáncer)	Meses	Pérdida de peso Pérdida de masa muscular Ausencia de grasa subcutánea	Proteínas séricas normales o ligeramente disminuidas	Variable; depende de la enfermedad subyacente
Malnutrición proteico-energética de tipo <i>kwashiorkor</i>	Enfermedad catabólica aguda (p. ej., traumatismo grave, quemaduras, sepsis)	Semanas	Grasa y músculo normales Edema Caída fácil del cabello	Albumina sérica < 2.8 g/dL	Malo



pacientes hospitalizados o que deben permanecer en la cama presentan un riesgo aumentado de infección, sepsis, alteración en la curación de las heridas y muerte tras la cirugía<sup>65</sup>. Los mecanismos bioquímicos responsables de la MPE secundaria en los pacientes con caquexia son complejos. Al contrario de los pacientes que presentan anorexia nerviosa, que se describen más adelante, los pacientes con caquexia muestran pérdida de la grasa y de la masa muscular incluso antes de que disminuya su apetito. Los pacientes caquéticos presentan un incremento en el gasto energético en reposo; por el contrario, en la inanición crónica la tasa metabólica basal está disminuida. Por ejemplo, las citocinas producidas por el huésped durante la sepsis o elaboradas por los tumores parecen estar implicadas en la caquexia: TNF- $\alpha$ , interleucina-1, interleucina-6 e interferón- $\gamma$ . Además, como ya se ha expuesto en el Capítulo 8, en animales de experimentación y en personas con caquexia cancerosa se han aislado factores de movilización de lípidos y proteínas<sup>66</sup>.

## ANOREXIA NERVIOSA Y BULIMIA

La anorexia nerviosa es un cuadro de inanición inducido por el propio paciente y que da lugar a una pérdida de peso intensa; la bulimia es un trastorno en el que el paciente ingiere gran cantidad de alimento y después se induce el vómito. Estos trastornos alimentarios se observan principalmente en mujeres jóvenes previamente sanas que han desarrollado una obsesión por alcanzar la delgadez.

Las manifestaciones clínicas de la anorexia nerviosa son habitualmente similares a las que se observan en la MPE grave. Además, los efectos sobre el sistema endocrino son prominentes. La *amenorrea*, debida a la disminución en la secreción de hormona liberadora de gonadotropinas (y a la consiguiente disminución en la secreción de hormonas luteinizante y folículoestimulante), es tan frecuente que su presencia representa una característica diagnóstica de este trastorno. Otros hallazgos frecuentes, relacionados con la disminución de la liberación de hormona tiroidea, son la intolerancia al frío, la bradicardia, el estreñimiento y las alteraciones cutáneas y en el pelo. La piel aparece seca y descamativa, y puede tener un color amarillento debido al exceso de proteínas en la sangre. El vello corporal puede estar aumentado, pero habitualmente es fino y pálido (lanugo). La densidad ósea está disminuida, debido principalmente a los bajos niveles de estrógenos, de manera similar a la aceleración de la osteoporosis que se produce en la menopausia. Como era de esperar en la MPE grave, se pueden observar anemia, linfopenia e hipoalbuminemia. Una complicación grave de la anorexia nerviosa es el aumento en la susceptibilidad a las arritmias cardíacas y a la muerte súbita, debido con toda probabilidad a hipopotasemia.

En la bulimia, lo más característico es la enorme cantidad de alimentos que ingiere el paciente, sobre todo carbohidratos; después de cada ingesta, el paciente se induce el vómito. Aunque son frecuentes las irregularidades menstruales, la amenorrea se observa en menos del 50 % de las pacientes con bulimia, debido probablemente a que el peso corporal y los niveles de gonadotropinas se mantienen en cifras casi normales. Las principales complicaciones médicas relacionadas con la inducción continua del vómito son: 1) desequilibrios electrolíticos (hipopotasemia), que predisponen a la aparición de arritmias cardíacas; 2) aspiración pulmonar del contenido gástrico, y 3) rotura esofágica y cardíaca.

## DÉFICIT DE VITAMINAS

Existen trece vitaminas que son necesarias para la salud; cuatro de ellas (A, D, E y K) son liposolubles y el resto son hidrosolubles. La distinción entre vitaminas lipo e hidrosolubles es importante debido a que, aunque las liposolubles se almacenan con mayor facilidad en el organismo, se absorben peor en los trastornos gastrointestinales de malabsorción de grasas (Capítulo 18). Pequeñas cantidades de algunas vitaminas se pueden sintetizar en el medio endógeno, como: la vitamina D a partir de esteroides precusores; la vitamina K y la biotina a partir de la microflora intestinal, y la niacina a partir del triptófano (un aminoácido esencial). El resto de las vitaminas debe ser aportado en la dieta. Los déficit de vitaminas pueden ser primarios (de origen dietético) o secundarios (debidos a trastornos en la absorción intestinal, el transporte en la sangre, el almacenamiento tisular o la conversión metabólica). En los

**MORFOLOGÍA.** Las alteraciones anatómicas más importantes en la MPE son: 1) interrupción del crecimiento; 2) edema periférico en el kwashiorkor, y 3) pérdida de la grasa corporal y atrofia muscular, más marcadas en el marasmo.

En el kwashiorkor, pero no en el marasmo, el **hgado** está aumentado de tamaño y muestra infiltración de grasa; no es frecuente la cirrosis como evolución de este cuadro.

En el kwashiorkor (casi nunca en el marasmo), se observa en el **intestino delgado** una disminución del índice mitótico en las criptas de las glándulas en asociación con atrofia de la mucosa y pérdida de vellosidades y microvellosidades. En estos casos, la pérdida simultánea de enzimas del intestino delgado se manifiesta con mayor frecuencia en forma de déficit de disacaridasa. Por ello, los lactantes con kwashiorkor pueden no responder inicialmente de manera adecuada a una dieta completa basada en la leche y los productos lácteos. Con el tratamiento, las alteraciones de la mucosa son reversibles.

Tanto en el kwashiorkor como en el marasmo, la **médula ósea** puede ser hipoplásica, debido principalmente a la disminución en el número de precursores eritrocitarios. No se sabe con certeza el papel que en estos trastornos pueden desempeñar el déficit de proteína y folato o la síntesis reducida de transferrina y ceruloplasmina. Por tanto, habitualmente el paciente presenta anemia, que suele ser una anemia microcítica hipocrómica, aunque un déficit simultáneo de folato puede dar lugar a una anemia mixta micro y macrocítica.

El **cerebro** de los lactantes que nacen de madres malnutridas y que sufren MPE durante sus primeros años de vida puede presentar atrofia cerebral, disminución del número de neuronas y alteraciones en la mielinización de la sustancia blanca, aunque no existe un acuerdo general acerca de estos hallazgos.

Pueden existir **otras muchas alteraciones**, entre ellas: 1) atrofia fímica y linfoide (más marcada en el kwashiorkor que en el marasmo); 2) alteraciones anatómicas inducidas por infecciones intercurrentes, especialmente por cualquier tipo de helmintos endémicos y otros parásitos, y 3) déficit de otros nutrientes necesarios como el yodo y las vitaminas.

siguientes epígrafes, se expondrán de manera individual las principales vitaminas (con excepción de la vitamina B<sub>12</sub> y el folato, que se exponen en el Capítulo 14), junto con sus estados bien definidos de déficit, comenzando con las vitaminas liposolubles. No obstante, los déficits de una única vitamina son infrecuentes y la expresión del déficit de una combinación de vitaminas puede estar incluida en el contexto de un cuadro de MPE simultáneo. En la Tabla 10-21, se incluye el resumen de todas las vitaminas esenciales junto con sus funciones fisiológicas y sus síndromes de déficit.

**Vitamina A.** La vitamina A constituye realmente un grupo de productos químicos naturales y sintéticos relacionados entre sí que ejerce una actividad o función de tipo hormonal<sup>67</sup>. La relación de algunos de los miembros más importantes de este grupo se recoge en la Figura 10-22. El *retinol*, que quizá es la forma más importante de la vitamina A, representa la forma de transporte y, en forma de éster retinol, también de almacenamiento. Es oxidado *in vivo* formando el aldehído *retinal* (la forma utilizada en el pigmento visual) y el *ácido retinoico*. Las fuentes dietéticas más importantes de vitamina A son de origen animal (p. ej., hígado, pescado, huevos, leche, mantequilla). Las verduras como las zanahorias, el zumo de calabaza y las espinacas aportan grandes cantidades de carotenoi-

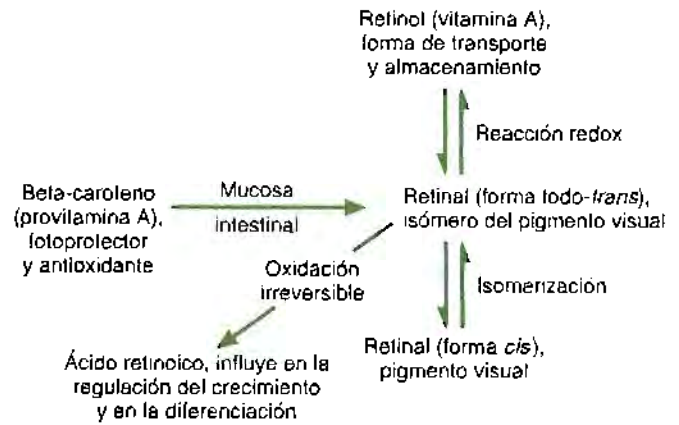


Figura 10-22

Relaciones entre los retinoides y funciones principales de los mismos.

des, muchos de los cuales son provitaminas que pueden ser metabolizadas hacia vitamina A activa *in vivo*; el más importante es el beta-caroteno. Un término ampliamente utilizado, *retinoides*, se refiere a los productos químicos naturales y

Tabla 10-21. VITAMINAS: FUNCIONES PRINCIPALES Y SÍNDROMES POR DÉFICIT

Vitamina	Funciones	Síndromes por déficit
<b>Liposolubles</b>		
Vitamina A	Componente del pigmento visual Mantenimiento de epitelios especializados Mantenimiento de la resistencia a la infección	Ceguera nocturna, xerofalimia, ceguera Metaplasia escamosa Vulnerabilidad frente a la infección, especialmente el sarampión
Vitamina D	Facilita la absorción intestinal de calcio y fósforo, y la mineralización del hueso	Raquitismo en los niños Osteomalacia en los adultos
Vitamina E	Antioxidante principal; elimina los radicales libres	Degeneración espinocerebelosa
Vitamina K	Cofactor en la carboxilación hepática de procoagulantes: factores II (protrombina), VII, IX y X; y de las proteínas C y S	Diátesis hemorrágica
<b>Hidrosolubles</b>		
Vitamina B <sub>1</sub> (tiamina)	Como pirofosfato, es coenzima en las reacciones de descarboxilación	Beriberi seco y húmedo, síndrome de Wernicke, ¿síndrome de Korsakoff?
Vitamina B <sub>2</sub> (riboflavina)	Convertida en las coenzimas flavina mononucleótido y flavina adenina dinucleótido, cofactores de muchas enzimas en el metabolismo intermedio	Arriboflavinosis, queilosis, estomatitis, glositis, dermatitis, vascularización corneal
Niacina	Incorporada en nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) y en NAD fosfato, implicada en diversas reacciones redox	Pelagra: 3 «D's»: demencia, dermatitis, diarrea
Vitamina B <sub>6</sub> (piridoxina)	Sus derivados actúan como coenzimas en muchas reacciones intermedias	Queilosis, glositis, dermatitis, neuropatía periférica
Vitamina B <sub>12</sub>	Imprescindible para el metabolismo normal del folato y la síntesis de DNA Mantenimiento de la mielinización de los cordones medulares	Enfermedad sistémica combinada (anemia perniciosa megaloblástica y degeneración de los cordones posterolaterales de la médula espinal)
Vitamina C	Actúa en muchas reacciones de oxidación-reducción (redox) y en la hidroxilación del colágeno	Escorbuto
Folato	Esencial para la transferencia y utilización de unidades de 1 C en la síntesis de DNA	Anemia megaloblástica, defectos del tubo neural
Ácido pantoténico	Incorporado en la coenzima A	No se ha reconocido ningún síndrome que no sea experimental
Biotina	Cofactor en las reacciones de carboxilación	No se ha definido claramente un síndrome clínico

sintéticos que están estructuralmente relacionados con la vitamina A, pero que no necesariamente tienen actividad de vitamina A.

De la misma manera que con las grasas, la digestión y absorción de los carotenos y retinoides requiere la bilis, las enzimas pancreáticas y un cierto nivel de actividad antioxidante en los alimentos. El *retinol*, tanto el procedente de los ésteres ingeridos con la dieta como el que deriva del beta-caroteno (a través de un paso intermedio de oxidación en el que está implicado el retinal), es transportado en quilomicrones hasta el hígado para su esterificación y almacenamiento. Más del 90 % de las reservas corporales de vitamina A se almacenan en el hígado, sobre todo en las células estrelladas perisinusoidales (de Ito). En las personas normales que consumen una dieta adecuada, estas reservas son suficientes para resistir una privación de al menos 6 meses. Por otra parte, el *ácido retinoico* puede ser absorbido sin modificaciones; representa una pequeña fracción de vitamina A en la sangre y es activo en el crecimiento y diferenciación del epitelio, pero no en el mantenimiento de la visión.

Cuando la ingestión de vitamina A en la dieta es insuficiente, los ésteres retinol del hígado son movilizados y el retinol liberado se une entonces a una proteína específica de fijación que se sintetiza en el hígado. La captación del retinol por las diferentes células del organismo depende de receptores específicos de superficie para la proteína de fijación del retinol, más que de los receptores específicos para el retinol. El retinol es transportado a través de la membrana celular, en donde se une a una proteína celular de fijación del retinol, y la proteína de fijación previa es devuelta hacia el torrente sanguíneo.

**Función.** En el ser humano, las funciones mejor definidas de la vitamina A son las siguientes:

- Mantenimiento de la visión normal en situaciones de luz escasa
- Potenciación de la diferenciación de las células epiteliales especializadas, principalmente de las células mucosectoras
- Incremento de la inmunidad frente a las infecciones, especialmente en los niños

Además, se ha demostrado que los retinoides, el beta-caroteno y algunos carotenoides relacionados actúan como agentes fotoprotectores y antioxidantes.

El proceso visual implica a cuatro formas de la vitamina A que contienen pigmentos: rodopsina en los bastones, que es el pigmento más sensible a la luz y, por tanto, el más importante en las situaciones de luz escasa, y tres yodopsinas en los conos, cada una de ellas responsable de colores específicos en la luz brillante. La síntesis de rodopsina a partir del retinol implica: 1) la oxidación a todo-*trans*-retinal, 2) la isomerización a 11-*cis*-retinal y 3) la interacción con la proteína de los bastones, denominada opsinina, para formar rodopsina. Cuando un fotón de luz alcanza la retina adaptada a la oscuridad, la rodopsina sufre una secuencia de modificaciones de tipo configuracional, que en última instancia dan lugar a todo-*trans*-retinal y opsonina. En el proceso, se genera un impulso nervioso (por las modificaciones en el potencial de membrana), que es transmitido por las neuronas desde la retina hasta el cerebro. Durante la adaptación a la oscuridad, parte del todo-*trans*-retinal se convierte de nuevo en 11-*cis*-retinal, aunque la mayor parte es reducido a retinol y se pierde en la retina, dando lugar a la necesidad de un aporte continuo de retinol.

La vitamina A desempeña un papel importante en la *diferenciación ordenada del epitelio mucosectoro*: cuando se produce un estado de déficit, el epitelio sufre metaplasia escamosa y se diferencia hacia epitelio queratinizado. El mecanismo no se conoce con precisión; no obstante, en sistemas de cultivo celular, el ácido retinoico (el retinol es mucho menos potente) regula la expresión génica de varios receptores celulares y proteínas secretoras, entre ellos receptores para factores de crecimiento.

La vitamina A desempeña un papel en la *resistencia del huésped frente a las infecciones*. Este efecto beneficioso de la vitamina A parece derivar, en parte, de su capacidad para estimular al sistema inmunitario, posiblemente a través de la formación de un metabolito recientemente descubierto denominado 14-*hidroxirretinol*. Además, parece que durante las infecciones está disminuida la biodisponibilidad de vitamina A. La respuesta de fase aguda que acompaña a muchas infecciones produce la formación de proteína fijadora de retinol en el hígado, dando lugar a la disminución en los niveles circulantes de retinol lo que, a su vez, conduce a la reducción en la disponibilidad tisular de vitamina A. En relación con ello, la administración de suplementos de esta vitamina durante infecciones como el sarampión mejora espectacularmente la evolución clínica.

**Estado de déficit.** El déficit de vitamina A se observa en todo el mundo en el contexto de cuadros de malnutrición general o como déficit condicionado en personas que padecen algún trastorno acompañado de mala absorción de grasas. Una de las primeras manifestaciones del déficit de vitamina A es la alteración de la visión, especialmente en situaciones de luz escasa (ceguera nocturna). Debido a que la vitamina A y los retinoides están implicados en el mantenimiento de la diferenciación de las células epiteliales, el déficit persistente da lugar a una serie de alteraciones que son más importantes en los ojos. En conjunto, las alteraciones oculares se denominan *xerofalmita* (ojo seco). En primer lugar, se produce sequedad de la conjuntiva (xerosis), debido a que el epitelio lagrimal y mucosectoro normal es sustituido por epitelio queratinizado. A continuación, se produce la acumulación de los restos de queratina en pequeñas placas opacas (manchas de Bitot) y, finalmente, la erosión de la superficie corneal con reblandecimiento y destrucción de la córnea (queratomalacia) con ceguera total.

Además del epitelio ocular, los epitelios de revestimiento de las vías respiratorias superiores y del sistema urinario son sustituidos por células escamosas queratinizantes (metaplasia escamosa). La pérdida del epitelio mucociliar de las vías respiratorias predispone a infecciones pulmonares secundarias, y la descamación de los restos de queratina en el aparato urinario predispone a la formación de cálculos renales y vesicales. La hiperplasia y la hiperqueratinización de la epidermis con taponamiento de los conductos de las glándulas anexas puede dar lugar a una dermatosis folicular o papular. Los efectos patológicos del déficit de vitamina A aparecen resumidos en la Figura 10-23.

Otra consecuencia grave de la avitaminosis A es el déficit inmunitario. Esta alteración de la inmunidad da lugar a tasas de mortalidad más elevadas que las debidas a infecciones comunes como el sarampión, la neumonía y la diarrea de origen infeccioso. En algunas partes del mundo, en las que el déficit de vitamina A es endémico, los suplementos dietéticos de esta vitamina disminuyen la mortalidad en un 20 a un 30 %.

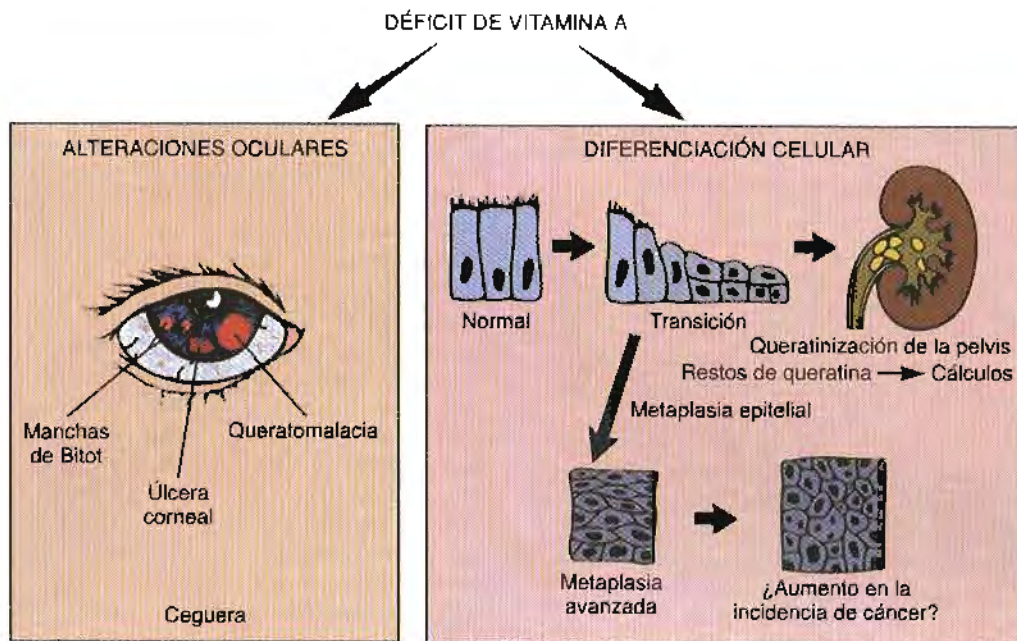


Figura 10-23

Déficit de vitamina A: sus principales consecuencias en el ojo, en la producción de metaplasia queratinizante de las superficies epiteliales especializadas, y su posible papel en la potenciación de la neoplasia.

**Toxicidad por vitamina A.** El exceso agudo y crónico de vitamina A puede dar lugar a manifestaciones tóxicas, lo que produce una cierta preocupación dada la popularización de las megadosis en ciertos establecimientos de dietética. Las consecuencias clínicas de la hipervitaminosis aguda son: cefalea, vómitos, estupor y papiledema, síntomas que también son sugestivos de un tumor cerebral. La toxicidad crónica se acompaña de pérdida de peso, náuseas y vómitos; sequedad de la mucosa de los labios; dolores óseos y articulares; hiperostosis, y hepatomegalia con lesión parenquimatosa y fibrosis. Aunque los retinoides sintéticos que se utilizan en el tratamiento del acné no se acompañan de las complicaciones que se acaban de citar, se debe evitar su utilización durante el embarazo debido a que se ha establecido sin duda un incremento en la incidencia de malformaciones congénitas (Capítulo 11).

**Vitamina D.** La función principal de la vitamina D es el mantenimiento de los niveles plasmáticos normales de calcio y fósforo. Debido a ello, la vitamina D es necesaria para la prevención de las enfermedades óseas (raquitismo en los niños en crecimiento cuyas epífisis todavía no se han cerrado, y osteomalacia en los adultos) y para evitar la tetania hipocalcémica. Con respecto a la tetania, la vitamina D permite el mantenimiento de la concentración correcta de calcio ionizado en el compartimiento del líquido extracelular, de manera que se puedan producir la excitación neural y la relajación del músculo normales. La insuficiencia de calcio ionizado en el líquido extracelular da lugar a una excitación continua del músculo, con un estado convulsivo, denominado tetania hipocalcémica. En este punto, centraremos nuestra atención sobre la función de la vitamina D en la regulación de los niveles séricos de calcio.

**Metabolismo de la vitamina D.** El ser humano tiene dos posibles fuentes de vitamina D: la síntesis endógena en la piel y la dieta. En la piel, existen grandes cantidades del precursor

7-dehidrocolesterol; la luz ultravioleta de la luz solar convierte este precursor en vitamina D<sub>3</sub>. Según el nivel de pigmentación melánica de la piel, que absorbe la luz ultravioleta, y teniendo en cuenta la cantidad de exposición a la luz solar, aproximadamente el 80 % de la vitamina D necesaria se puede obtener por la síntesis endógena. El resto se debe obtener de la dieta a través de alimentos como pescado, alimentos vegetales y cereales. En los alimentos de origen vegetal, la vitamina D está presente en su forma precursora (ergosterol), que se convierte en vitamina D<sub>2</sub> en el organismo. En muchos países, diversos alimentos están reforzados con vitamina D<sub>2</sub><sup>66</sup>. Debido a que las vitaminas D<sub>3</sub> y D<sub>2</sub> sufren transformaciones metabólicas idénticas y presentan funciones también idénticas, ambas se consideran bajo la denominación de vitamina D.

El metabolismo de la vitamina D se puede resumir de la forma siguiente:

1. Absorción de la vitamina D en el intestino o síntesis a partir de precursores de la piel.
2. Unión a una  $\alpha_1$ -globulina plasmática (proteína fijadora de vitamina D) y transporte hasta el hígado.
3. Conversión a 25-hidroxivitamina D, 25(OH)D, por la 25-hidroxilasa en el hígado.
4. Conversión de la 25(OH)D en 1,25(OH)<sub>2</sub>D por la  $\alpha_1$ -hidroxilasa renal; desde el punto de vista biológico, ésta es la forma más activa de vitamina D.

La producción de 1,25(OH)<sub>2</sub>D por parte del riñón está regulada por tres mecanismos:

1. En un mecanismo de retroalimentación, los niveles aumentados de 1,25(OH)<sub>2</sub>D disminuyen la síntesis de este metabolito al inhibir la acción de la  $\alpha_1$ -hidroxilasa, mientras que los niveles disminuidos dan lugar al efecto opuesto.

- La hipocalcemia estimula la secreción de hormona paratiroidea (PTH) que, a su vez, incrementa la conversión de  $25(\text{OH})\text{D}$  en  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  al activar la  $\alpha_1$ -hidroxilasa.
- La hipofosfatemia activa de manera directa la  $\alpha_1$ -hidroxilasa y, por tanto, incrementa la formación de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ .

**Funciones de la vitamina D.** La  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , que es la forma biológicamente activa de la vitamina D, se debe considerar una hormona esteroidea. De la misma forma que otras hormonas esteroideas, actúa uniéndose a un receptor de alta afinidad que presenta una amplia distribución. Sin embargo, la función esencial de la vitamina D (el mantenimiento de los niveles plasmáticos de calcio y fósforo) implica una serie de acciones en el intestino, el hueso y el riñón. La forma activa de la vitamina D:

- Estimula la absorción intestinal de calcio y fósforo
- Colabora con la PTH en la movilización del calcio a partir del hueso
- Estimula la reabsorción dependiente de la PTH del calcio en los túbulos distales del riñón

No se sabe con precisión cuál es el mecanismo a través del que la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  estimula la absorción intestinal de calcio y fósforo. La mayor parte de las pruebas favorecen la posibilidad de que se une a receptores epiteliales activando la síntesis de proteínas implicadas en el transporte del calcio. El aumento en la absorción de fósforo es independiente de los efectos sobre el transporte de calcio. Los efectos de la vitamina D sobre el hueso dependen de los niveles plasmáticos de calcio. Por otra parte, en las situaciones de hipocalcemia, la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  colabora con la PTH en la reabsorción de calcio y fósforo a partir del hueso para incrementar sus niveles sanguíneos. Además, la vitamina D es necesaria para la mineralización normal del cartilago epifisario y de la matriz osteoide. Todavía no se sabe cómo está mediada la función de reabsorción, aunque se ha descartado la activación directa de los osteoclastos. Es más probable que la vitamina D facilite la diferenciación de los osteoclastos a partir de sus precursores (monocitos). Tampoco están claros los detalles precisos de la mineralización del hueso cuando los niveles de vitamina D son adecuados. Se acepta que la principal función de la vitamina D es el mantenimiento del calcio y del fósforo en niveles de supersaturación en el plasma. Sin embargo, también pueden desempeñar un papel los incrementos mediados por la vitamina D en la síntesis de las proteínas de fijación del calcio, osteocalcina y osteonectina, en la matriz osteoide.

Tampoco se ha aclarado el papel que desempeña la vitamina D en la reabsorción renal del calcio. La PTH es claramente necesaria, pero parece que también lo es la vitamina D. No existe ninguna prueba importante de que la vitamina D participe en la reabsorción renal de fósforo. En la Figura 10-24 se recoge una visión global del metabolismo normal de la vitamina D y de las consecuencias de su déficit.

**Estados de déficit.** El raquitismo en los niños en crecimiento y la osteomalacia en los adultos representan alteraciones esqueléticas de distribución mundial; no obstante, en los países desarrollados estos trastornos no se deben habitualmente a déficit dietéticos. Ambas formas de enfermedad esquelética pueden ser debidas a trastornos en la absorción o el metabolismo de la vitamina D o bien, con menos frecuencia, a procesos patológicos que alteran la función de la vitamina D o

que modifican la homeostasis del calcio y del fósforo. En la Tabla 10-22, se incluye un resumen de las causas de raquitismo y osteomalacia.

Cualquiera que sea su causa, el déficit de vitamina D tiende a producir hipocalcemia. Cuando se produce la hipocalcemia, se incrementa la producción de PTH, lo que: 1) activa la  $\alpha_1$ -hidroxilasa renal, incrementando de esta manera la cantidad de vitamina D activa y la absorción de calcio; 2) moviliza el calcio desde el hueso; 3) disminuye la excreción renal de calcio, y 4) incrementa la excreción renal de fosfato. Por tanto, se restablecen los niveles séricos de calcio hasta cifras casi normales, aunque persiste la hipofosfatemia y, por tanto, está alterada la mineralización del hueso.

El conocimiento de las alteraciones morfológicas que se producen en el raquitismo y la osteomalacia queda facilitado por el breve resumen del desarrollo y mantenimiento normales del hueso que se expone a continuación. El desarrollo de los huesos planos del esqueleto implica la osificación intramembranosa, mientras que la formación de los huesos tubulares largos se debe a osificación endocondral. En la formación de hueso por osificación intramembranosa, las células mesenquimales se diferencian directamente hacia osteoblastos que sintetizan la matriz osteoide colágena sobre la que se deposita el calcio. Por el contrario, en la osificación endocondral, el cartilago en crecimiento de las placas epifisarias se mineraliza provisionalmente y más tarde es reabsorbido progresivamente y sustituido por la matriz osteoide, que sufre mineralización para dar lugar al hueso (Fig. 10-25B).

**Tabla 10-22. FACTORES PREDISONENTES PARA EL RAQUITISMO Y LA OSTEOMALACIA**

#### Síntesis insuficiente o déficit dietético de vitamina D

Exposición insuficiente a la luz solar  
Ingestión limitada de alimentos reforzados  
Nutrición materna escasa  
Pigmentación oscura de la piel

#### Disminución de la absorción de vitamina D liposoluble

Enfermedad hepática colestásica  
Insuficiencia pancreática  
Obstrucción del sistema biliar  
Esprue celiaco  
Afectación intensa del intestino delgado

#### Trastornos en el metabolismo de la vitamina D

Aumento de la degradación de vitamina D y de  $25(\text{OH})\text{D}$   
Inducción de enzimas del grupo del citocromo P-450  
Alteración de la síntesis de  $25(\text{OH})\text{D}$   
Hepatopatía difusa  
Disminución de la síntesis de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$   
Nefropatía avanzada  
Déficit hereditario de  $\alpha_1$ -hidroxilasa renal (raquitismo tipo I dependiente de la vitamina D)

#### Resistencia de los órganos diana a la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$

Ausencia hereditaria o receptores defectuosos del metabolito de la vitamina D (raquitismo de tipo II dependiente de la vitamina D)

#### Agotamiento del fosfato

Insuficiente absorción de fosfato debido al consumo crónico de antiácidos:  
fijación por hidróxido de aluminio  
Excreción excesiva de fosfato en el túbulo renal (raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X)

**METABOLISMO NORMAL DE LA VITAMINA D**

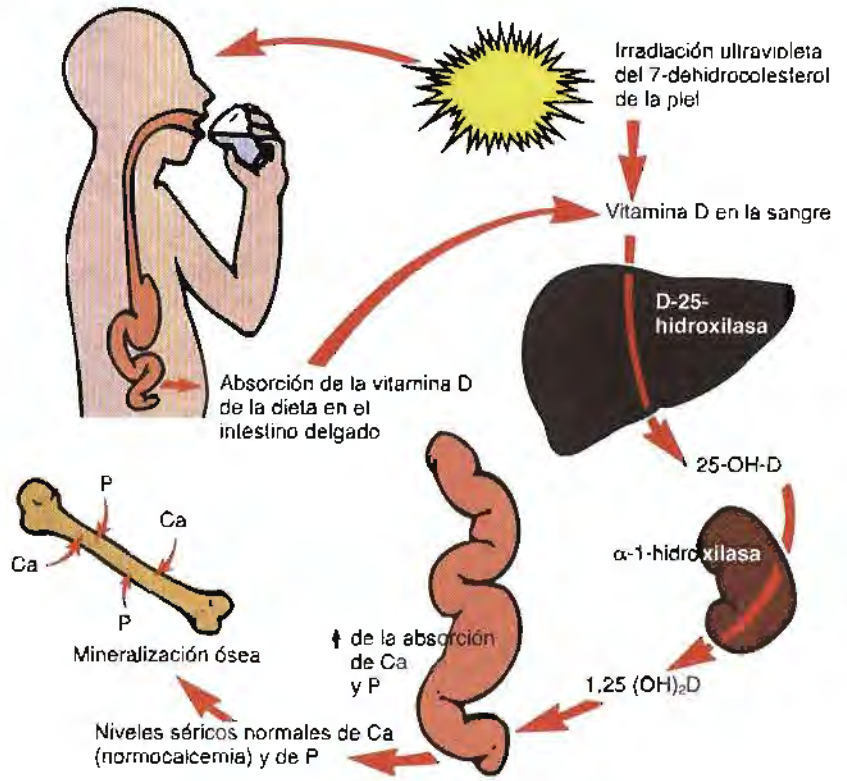
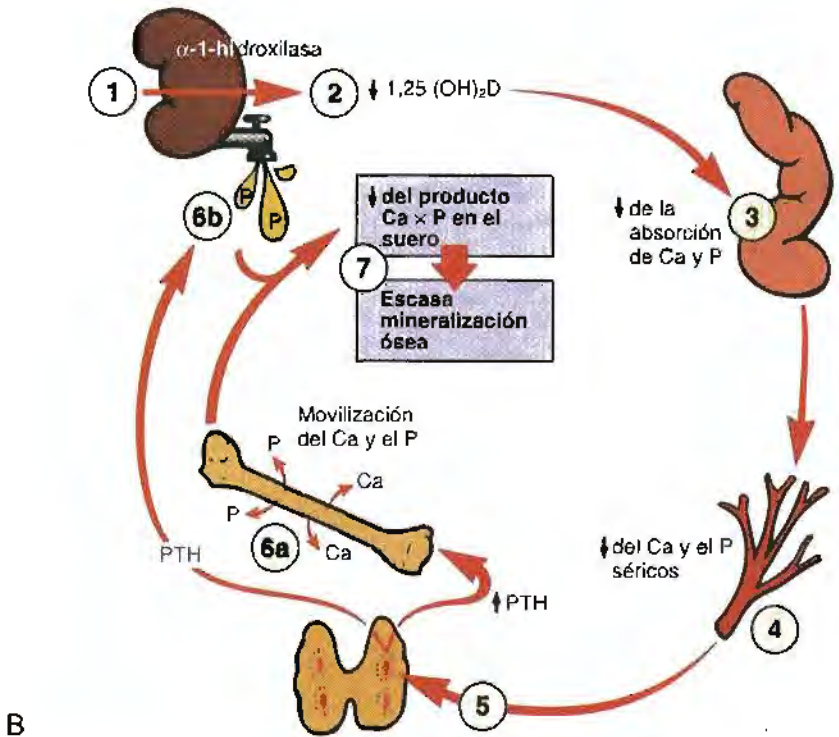


Figura 10-24

A. Esquema del metabolismo normal de la vitamina D. B. Déficit de vitamina D. Existe un sustrato insuficiente para la hidroxilasa renal (1), lo que da lugar al déficit de 1,25 (OH)<sub>2</sub>D (2) y a la absorción insuficiente de calcio y fósforo en el intestino (3), con la consiguiente disminución de los niveles séricos de ambos (4). La hipocalcemia activa las glándulas paratiroides (5), causando la movilización del calcio y el fósforo del hueso (6a). Simultáneamente, la hormona paratiroidea (PTH) induce la pérdida de fosfato en la orina (6b) y la retención de calcio. En consecuencia, los niveles séricos de calcio son normales o casi normales, pero el nivel de fosfato es bajo; por tanto, la mineralización está alterada (7).

**DÉFICIT DE VITAMINA D**



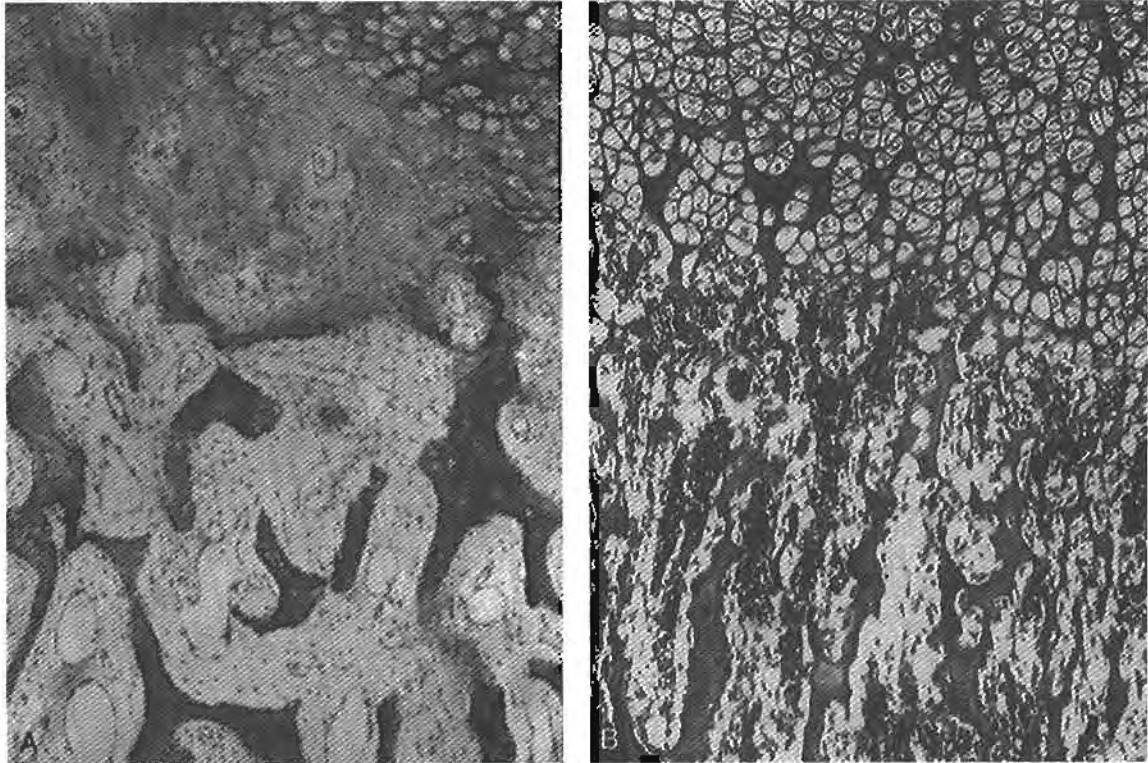


Figura 10-25

A. Detalle de la unión costeocondral de un paciente con raquitismo. Se ha perdido la empalizada de cartilago. Algunas de las trabéculas son hueso antiguo, bien formado, pero las más pálidas están constituidas por osteoide no calcificado. B. En comparación, la unión costeocondral normal de un niño pequeño muestra la ordenada transición del cartilago para formar hueso nuevo.

**MORFOLOGÍA.** El trastorno básico tanto en el raquitismo como en la osteomalacia es un exceso de matriz no mineralizada. Sin embargo, las modificaciones que se producen en los huesos en crecimiento de los niños están complicadas por la calcificación provisional insuficiente del cartilago epifisario, lo que interfiere con el crecimiento óseo endocondral. En el raquitismo se produce la siguiente secuencia de acontecimientos:

- Crecimiento excesivo del cartilago epifisario debido a calcificación provisional insuficiente y a la incapacidad de las células del cartilago para madurar y desintegrarse.
- Persistencia de masas irregulares y distorsionadas de cartilago, muchas de las cuales se proyectan en la cavidad medular (Fig. 10-25A).
- Depósito de matriz osteoide sobre restos cartilaginosos insuficientemente mineralizados.
- Interrupción de la sustitución ordenada del cartilago por matriz osteoide, con aumento de tamaño y expansión lateral de la unión osteocondral.
- Crecimiento excesivo y anómalo de capilares y fibroblastos en la zona desorganizada debido a microfracturas y a fuerzas irregulares en el hueso insuficientemente mineralizado, débil y escasamente formado.
- Deformación del esqueleto debido a la pérdida de rigidez estructural de los huesos en desarrollo.

La conformación de las alteraciones esqueléticas macroscópicas depende de la gravedad del proceso de raquitismo, de su duración y, en particular, de las fuerzas a las que son sometidos los huesos individuales. Durante la fase no ambulatoria de la lactancia, la cabeza y el tórax reciben la mayor parte de las fuerzas externas. Los huesos occipitales reblandecidos pueden quedar aplanados, y los huesos parietales doblados hacia adentro por la presión; al cesar la presión, la recuperación elástica hace que los huesos vuelvan a sus posiciones originales (**craneotabes**). El exceso de osteoide da lugar al **abombamiento frontal** y a la **configuración cuadrada de la cabeza**. La deformación del tórax se debe al crecimiento excesivo de cartilago o de osteoide en las uniones costeocondrales, causando el «**rosario raquítico**». Las zonas metafisarias debilitadas de las costillas están sometidas al empuje de los músculos respiratorios y, por tanto, se incurvan hacia dentro, causando la protrusión anterior del esternón (**deformidad en pecho de paloma**). El empuje hacia dentro del borde del diafragma da lugar al surco de **Harrison**, ciñendo la cavidad torácica al nivel del borde inferior hasta la parrilla costal. La pelvis puede estar deformada. Cuando el raquitismo lo presenta un niño con capacidad de ambulación, las deformidades suelen afectar a la columna vertebral, la pelvis y los huesos largos (p. ej., la tibia), causando principalmente lordosis lumbar y arqueamiento de las piernas (Fig. 10-26).



Figura 10-26

Raquitismo. El arqueamiento de las piernas en el lactante se debe a la formación de hueso escasamente mineralizado y es muy evidente en esta imagen.

En los adultos, la falta de vitamina D altera el proceso normal de remodelación que se produce durante toda la vida. La matriz osteoide recién formada por los osteoblastos se mineraliza de manera insuficiente, dando lugar al exceso de osteoide persistente característico de la **osteomalacia**. Aunque no se afectan los contornos de los huesos, el hueso es débil y vulnerable a la aparición de fracturas macroscópicas o microfracturas que afectan con mayor frecuencia a los cuerpos vertebrales y los cuellos femorales.

En el estudio histológico, el osteoide no mineralizado se puede observar como una capa gruesa de matriz (que adquiere una coloración rosada en las preparaciones teñidas con hematoxilina y eosina) dispuesta alrededor de las trabéculas más basófilas con mineralización normal.

La mineralización insuficiente de manera persistente en los adultos da lugar finalmente a una pérdida de masa esquelética que se denomina **osteopenia**. Entonces, es difícil diferenciar la osteomalacia de otras formas de osteopenia como la osteoporosis (Capítulo 28). A diferencia de la osteomalacia, la osteoporosis se debe a la disminución en la producción de osteoide, la matriz proteica del hueso. Diversos estudios han dejado claro que la vitamina D también puede ser esencial en la prevención de la desmineralización de los huesos. En algunas formas familiares de osteoporosis, el defecto se ha localizado en el receptor de la vitamina D. Parece que ciertas variantes genéticamente determinadas del receptor de la vitamina D se asocian a una pérdida acelerada de mineral óseo en el envejecimiento.

**Vitamina E.** Todos los componentes de un grupo de 8 compuestos liposolubles fuertemente relacionados (4 tocoferoles y 4 tocotrienoles) presentan actividad biológica de vitamina E, pero el  $\alpha$ -tocoferol es el más activo y el más ampliamente distribuido. La vitamina E es abundante en tantos alimentos (verduras, cereales, nueces y sus aceites, productos lácteos, pescado y carne) que una dieta suficiente para mantener la vida es improbable que sea insuficiente para el aporte de vitamina E. La absorción de los tocoferoles, dado que todos ellos son vitaminas liposolubles, requiere la normalidad del sistema biliar y de la función pancreática. Tras su absorción, la vitamina E es transportada en la sangre en forma de quilomicrones que se equilibran rápidamente con las lipoproteínas plasmáticas, principalmente con las LDL. A diferencia de la vitamina A, que se almacena sobre todo en el hígado, la vitamina E se acumula en todo el organismo, principalmente en el tejido adiposo pero también en el hígado y el músculo.

Este nutriente esencial forma parte del grupo de *antioxidantes que actúan eliminando los radicales libres que se forman en las reacciones redox de todo el organismo*<sup>69</sup> (Capítulo 1). Desempeña un papel importante en la finalización de las reacciones en cadena de peroxidación lipídica generadas por los radicales libres, especialmente en las membranas celulares y subcelulares que contienen abundantes lípidos poliinsaturados. Esta acción complementa a la del selenio, que (como constituyente de la glutatión peroxidasa) también metaboliza los peróxidos antes de que den lugar a lesión de membrana. Por razones que no han sido aclaradas, el sistema nervioso es un órgano particularmente afectado en el déficit de vitamina E. Aunque el fundamento de esta afinidad no se ha dilucidado por completo, se ha propuesto que las neuronas con axones largos son especialmente vulnerables debido a su gran superficie de membrana. Los hematíes maduros también pueden ser vulnerables al déficit de vitamina E debido a que presentan riesgo de lesión oxidativa por la generación de radicales superóxido durante la oxigenación de la hemoglobina.

La hipovitaminosis E debida a dieta insuficiente es infrecuente en el mundo occidental y se observa casi exclusivamente en asociación con: 1) la malabsorción de grasas que acompaña a la colestasis, la fibrosis quística y los trastornos primarios del intestino delgado; 2) la inmadurez hepática y del aparato gastrointestinal que presentan los recién nacidos con bajo peso al nacimiento; 3) la abetalipoproteinemia, un trastorno autosómico recesivo infrecuente en el que está alterado el transporte de vitamina E debido a que no se sintetiza el componente de apoproteína B de los quilomicrones, las LDL y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), y 4) un síndrome autosómico recesivo infrecuente de alteración del metabolismo de la vitamina E.

**MORFOLOGÍA.** Las alteraciones anatómicas que se observan en el sistema nervioso dependen de la duración y gravedad del estado de déficit. Lo más frecuente es una **degeneración de los axones en las columnas posteriores de la médula espinal, con acumulación focal de lipopigmento y pérdida de neuronas en los ganglios de las raíces posteriores, lo que se atribuye a una forma de axonopatía de tipo «dying-back»**. También se puede producir la dege-



neración de la mielina en los axones sensitivos de los nervios periféricos, y en los casos más graves se pueden producir alteraciones degenerativas en los tractos espinocerebelosos. En algunos casos, se han observado en el músculo alteraciones de deservación o de afectación muscular primaria.

Los eritrocitos con déficit de vitamina E son más susceptibles al estrés oxidativo y presentan una hemólisis más corta en la sangre circulante.

Las manifestaciones neurológicas del déficit de vitamina E son: la disminución o, con mayor frecuencia, la ausencia de reflejos tendinosos; ataxia; disartria; pérdida del sentido de la vibración y la posición, y pérdida de la sensación dolorosa. También es frecuente la debilidad muscular. Además, puede estar alterada la visión y pueden existir trastornos de los movimientos oculares que en ocasiones evolucionan hacia una oftalmoplejía total. La anemia no es característica del déficit de vitamina E en los adultos, pero se observa con frecuencia en los lactantes prematuros y tiene probablemente un origen multifactorial.

Recientemente, se ha producido un gran interés por los posibles efectos protectores de la vitamina E contra la aterosclerosis y el cáncer, las dos causas de muerte más frecuentes en Estados Unidos. En el caso de la aterosclerosis, se ha sugerido que la vitamina E puede inhibir la formación de ateroma al reducir la oxidación de las LDL (Capítulo 12); en lo relativo al cáncer, se ha postulado que el efecto antioxidante disminuye la mutagénesis. Sin embargo, hasta el momento los estudios epidemiológicos diseñados para evaluar el papel protector de la vitamina E en ambos procesos no han aportado datos concluyentes al respecto<sup>70</sup>.

**Vitamina K.** La vitamina K es un cofactor necesario para la carboxilasa microsomal hepática que convierte los residuos glutámico en ciertos precursores proteicos en gamma-carboxi-glutamatos<sup>71</sup>. Los factores de la coagulación VII, IX y X, así como la protrombina, requieren la carboxilación de los residuos de glutamato para su actividad funcional. La carboxilación proporciona puntos de fijación del calcio y, por tanto, permite la interacción de estos factores de la coagulación con una superficie fosfolipídica implicada en la generación de trombina (Capítulo 5). Además, la activación de las proteínas anticoagulantes C y S también requiere la carboxilación del glutamato. En los últimos años, se ha observado que un grupo diverso de proteínas sin conexión con la coagulación también es dependiente de la vitamina K. Estas proteínas se encuentran en una amplia gama de tejidos como el riñón, hueso, placenta y pulmón. De la misma manera que en las proteínas implicadas en la coagulación, la vitamina K actúa facilitando la carboxilación de los residuos glutámico en estas otras proteínas. Tiene un interés especial la osteocalcina, una proteína no colágena secretada por los osteoblastos; igual que con las proteínas de la coagulación, la  $\gamma$ -carboxilación de la osteocalcina facilita su unión al calcio. Por tanto, parece que la vitamina K puede favorecer la calcificación de las proteínas óseas. Se está prestando mucho interés por la definición del papel que desempeña la vitamina K en el metabolismo óseo.

En el transcurso de la reacción de la vitamina K con sus proteínas sustrato, su forma activa (reducida) es oxidada hacia

un epóxido, pero luego es rápidamente reducida de nuevo por una epóxido reductasa hepática. Por tanto, en un hígado sano, la vitamina K se recicla de manera eficaz, de forma que su requerimiento diario en la dieta es bajo. Además, la flora bacteriana intestinal endógena sintetiza fácilmente esta vitamina. No obstante, existe una necesidad, pequeña pero definida, de vitamina exógena, que afortunadamente está muy ampliamente distribuida en la dieta occidental habitual. Generalmente, los estados de déficit se producen: 1) en los síndromes de malabsorción de grasas, especialmente en los trastornos del sistema biliar, igual que ocurre con otras vitaminas liposolubles; 2) por la destrucción de la flora endógena que sintetiza vitamina K, sobre todo debido al tratamiento con antibióticos de amplio espectro; 3) en el período neonatal, cuando las reservas hepáticas son pequeñas, la flora bacteriana todavía no se ha desarrollado y el nivel de vitamina K en la leche de la madre es bajo, y 4) en las hepatopatías difusas, incluso en presencia de reservas normales de vitamina K, debido a que la disfunción de los hepatocitos interfiere con la síntesis de factores de la coagulación dependientes de la vitamina K. En los pacientes con enfermedad tromboembólica, se induce un estado de déficit de vitamina K como objetivo terapéutico mediante la administración de anticoagulantes del grupo de la cumarina (p. ej., warfarina). Estos agentes bloquean la actividad de la epóxido reductasa hepática y, de esta manera, impiden la regeneración de la vitamina K reducida.

La principal consecuencia patológica del déficit de vitamina K (o de la utilización ineficaz de la vitamina K por parte del hígado) es la aparición de una *diátesis hemorrágica*. En el neonato da lugar a la enfermedad hemorrágica del recién nacido. Su manifestación más grave es la hemorragia intracraneal, aunque la hemorragia se puede producir en cualquier localización como la piel, el ombligo y diversos órganos. La prevalencia estimada del 3% de diátesis hemorrágica dependiente de la vitamina K en los neonatos justifica el tratamiento profiláctico rutinario con vitamina K en todos estos pacientes. Sin embargo, en los lactantes normales a término la flora endógena proporciona al cabo de una semana de vida la cantidad suficiente de vitamina K para corregir cualquier déficit de la misma. En los adultos que presentan déficit de vitamina K o disminución de la síntesis de factores dependientes de la vitamina K, se puede producir una diátesis hemorrágica caracterizada por *hematomas, hematuria, melena, equimosis y hemorragias en las encías*.

**Tiamina.** La tiamina está ampliamente distribuida en la dieta, aunque los alimentos refinados como el arroz descascarillado, la harina blanca y el azúcar blanco contienen cantidades muy escasas. Durante su absorción en el intestino, la tiamina sufre fosforilación, dando lugar a tiamina pirofosfato, que es la coenzima funcionalmente activa de la tiamina. El pirofosfato de tiamina tiene tres funciones principales: 1) regula la descarboxilación oxidativa de los  $\alpha$ -cetoácidos, dando lugar a la síntesis de adenosina trifosfato; 2) actúa como cofactor para la transcetolasa en la vía de las pentosas fosfato, y 3) de una forma poco conocida, mantiene las membranas neuronales y la conducción nerviosa normal (principalmente en los nervios periféricos).

En los países en vías de desarrollo en los que una gran parte de su escasa dieta consiste en arroz descascarillado, como ocurre en muchas zonas del Sureste Asiático, en ocasiones aparecen cuadros de déficit de tiamina. En los países desarro-

llados, el déficit clínicamente evidente de tiamina, aunque infrecuente si tenemos en cuenta de manera estricta la dieta diaria, se observa en hasta el 25% de los alcohólicos crónicos ingresados en un hospital general. También se puede producir un estado de déficit de tiamina por los vómitos del embarazo o por enfermedades de carácter debilitante que alteran el apetito, predisponen a los vómitos o cursan con diarrea prolongada. Debido a que un estado de déficit subclínico se puede convertir en un déficit manifiesto debido al tratamiento con glucosa intravenosa o a la realimentación de personas con malnutrición crónica (particularmente, los alcohólicos), es necesario tener cuidado para administrar las cantidades adecuadas de tiamina de manera simultánea.

Las principales alteraciones secundarias al déficit de tiamina se observan en los nervios periféricos, el corazón y el cerebro, de manera que el déficit persistente de tiamina da lugar a tres síndromes característicos:

- Una polineuropatía (beriberi seco)
- Un síndrome cardiovascular (beriberi húmedo)
- Síndrome de Wernicke-Korsakoff

Característicamente, los tres síndromes aparecen en esta secuencia, pero en ocasiones el déficit se manifiesta solamente a través de uno de ellos. La polineuropatía suele ser simétrica y adopta la forma de una neuropatía periférica inespecífica con degeneración de la mielina e interrupción de los axones implicados en los arcos motores, sensitivos y reflejos. Generalmente, afecta en primer lugar a las piernas pero también se puede extender a los brazos, de manera que clásicamente estos pacientes presentan caída de los dedos de los pies, caída de los pies y caída de las muñecas. La pérdida sensitiva progresiva se acompaña de debilidad muscular e hiporreflexia o areflexia.

El beriberi cardíaco (beriberi húmedo) se acompaña de vasodilatación periférica con un cortocircuito arteriovenoso más rápido de la sangre, insuficiencia cardíaca de gasto elevado y, finalmente, edema periférico. El corazón puede ser normal, puede presentar alteraciones sutiles o puede estar muy aumentado de tamaño con configuración globulosa (debido a la dilatación de las cuatro cámaras), con un miocardio pálido y blando. La dilatación adelgaza las paredes ventriculares. Con frecuencia, se observan trombos murales, especialmente en las aurículas dilatadas.

En los estados de déficit grave y prolongado, que en el mundo occidental se observan con mayor frecuencia en los alcohólicos crónicos, puede aparecer un síndrome de Wernicke-Korsakoff. Habitualmente, este síndrome se inicia sobre un contexto de neuropatía periférica e insuficiencia cardíaca, pero en algunos casos representa la única manifestación del déficit de tiamina. Los detalles relativos a este síndrome se exponen en el Capítulo 30. Brevemente, la encefalopatía de Wernicke se caracteriza por ophthalmoplejía; nistagmo; ataxia de la marcha y la postura, y trastornos de la función mental con confusión global, apatía, indiferencia y desorientación. La psicosis de Korsakoff adopta la forma de una alteración grave de los recuerdos remotos (amnesia retrógrada), incapacidad para adquirir nueva información y confabulación. La encefalopatía de Wernicke y la psicosis de Korsakoff no son síndromes distintos, sino más bien fases sucesivas de un único proceso patológico del sistema nervioso central que presenta el mismo sustrato fisiopatológico.

Las lesiones del sistema nervioso central se observan en los cuerpos mamilares, las regiones periventriculares del tálamo, el suelo del cuarto ventrículo y la región anterior del cerebelo. Aparecen hemorragias y alteraciones degenerativas en las neuronas (Capítulo 30). Los tres principales síndromes del déficit de tiamina se resumen en la Figura 10-27.

**Riboflavina.** La riboflavina es un componente crítico de las coenzimas flavina mononucleótido y flavina adenina dinucleótido, que participan en una amplia gama de reacciones de oxidación-reducción. Además, la flavina en enlace covalente se incorpora en la succínico deshidrogenasa y en la monoamino oxidasa, así como en otras enzimas mitocondriales. Está muy ampliamente distribuida en la carne, productos lácteos y alimentos de origen vegetal en forma de riboflavina libre o de riboflavina fosfato, y se absorbe en la parte superior del sistema gastrointestinal.

La arriboflavinosis se observa todavía como un estado de déficit primario en personas pobres y en países en vías de desarrollo. En estas circunstancias, se acompaña a menudo de déficit de otras vitaminas y proteínas. En los países industrializados, el déficit de riboflavina se observa con mayor frecuencia en alcohólicos y en personas que padecen infecciones crónicas, cáncer avanzado u otras enfermedades de carácter debilitante.

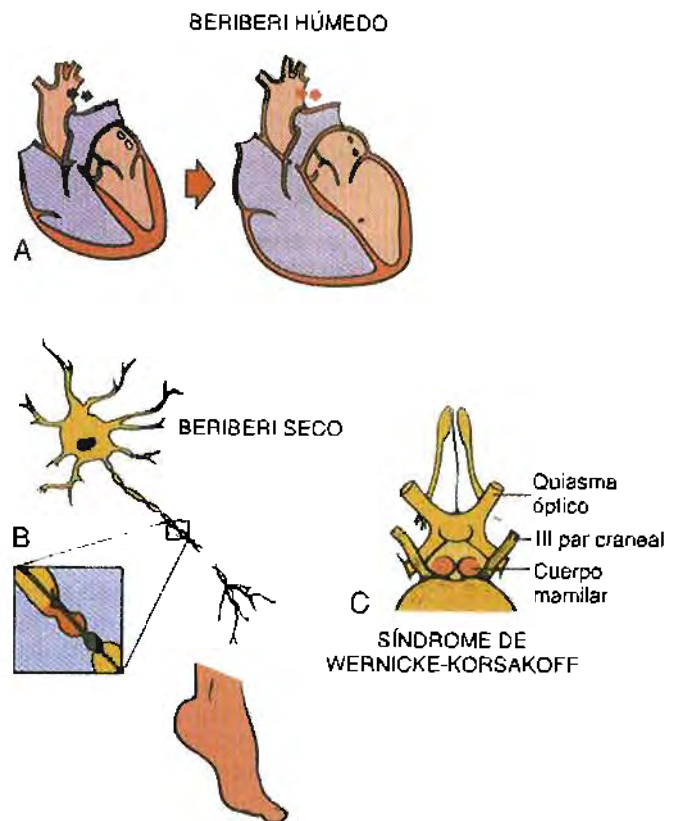


Figura 1-2

A. El corazón flácido y con dilatación de las cuatro cámaras en el beriberi húmedo. B. La neuropatía periférica con degeneración de la mielina que da lugar a pie caído, muñeca caída y alteraciones sensitivas en el beriberi seco. C. Hemorragias en los cuerpos mamilares en el síndrome de Wernicke-Korsakoff.

**MORFOLOGÍA.** La arriboflavinosis da lugar a alteraciones en las comisuras de la boca (conocidas como *queilosis* o *queilitis*), *glositis* y *afectación ocular* y de la piel.

La *queilosis* representa habitualmente el signo inicial y más característico de este estado de déficit. Se inicia en forma de zonas de palidez en las comisuras de la boca. Posteriormente, pueden aparecer fisuras o grietas que se originan en las comisuras y que tienden a infectarse de manera secundaria.

En la *glositis*, la lengua aparece atrófica y presenta un color violáceo muy similar a la coloración de la cianosis.

La *afectación ocular* es una queratitis intersticial superficial. En las fases iniciales, las capas superficiales de la córnea aparecen infiltradas por capilares. A continuación, se produce una infiltración inflamatoria intersticial con exudación, dando lugar a opacificación y, en ocasiones, ulceraciones de la superficie corneal.

La *dermatitis* descamativa afecta a los pliegues nasolabiales y se puede extender con una distribución en «alas de mariposa» hasta afectar las mejillas y la piel que rodea a los oídos. Son frecuentes las lesiones cutáneas en escroto y vulva. En los casos bien definidos, también puede aparecer atrofia cutánea. Es típica la hipoplasia eritroide de la *medula ósea*, aunque generalmente no es muy intensa.

**Niacina.** Niacina es la denominación genérica del ácido nicotínico y de sus derivados funcionalmente activos (p. ej., nicotinamida). En la forma de nicotinamida, es un componente esencial de dos coenzimas, nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) y nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADP), que desempeñan un papel central en el metabolismo intermedio celular. La NAD actúa como coenzima de diversas deshidrogenasas implicadas en el metabolismo de grasas, carbohidratos y aminoácidos. La NADP participa en varias reacciones de deshidrogenación, particularmente en el cortocircuito hexosa-monofosfato del metabolismo de la glucosa.

La niacina se puede obtener de la dieta o puede sintetizarse en el medio endógeno. Está muy distribuida en los cereales, legumbres y aceites de semillas, y en cantidades mucho más pequeñas en las carnes. En algunos cereales está en forma unida y, por tanto, no es absorbible; la niacina del maíz, en particular, está fijada de manera que el síndrome de déficit de niacina denominado *pelagra* se ha observado con una frecuencia inesperada en poblaciones nativas que subsisten principalmente con el maíz. La niacina también puede ser sintetizada en el medio endógeno a partir de triptófano. Por tanto, la pelagra puede ser debida a un déficit de niacina o de triptófano. *En los países industrializados, la pelagra se observa de manera esporádica (habitualmente en combinación con otros déficit vitamínicos), principalmente en alcohólicos y en personas que sufren enfermedades crónicas de carácter debilitante.* También se puede observar en pacientes con cuadros diarreicos prolongados, en personas que toman dietas muy deficientes en proteínas, y en pacientes tratados a largo plazo con fármacos como la isoniazida y la 6-mercaptopurina.

Para dosis farmacológicas, el ácido nicotínico disminuye los niveles plasmáticos de LDL, al reducir la síntesis hepática de VLDL y, por ello, se utiliza en el tratamiento de la hipercolesterolemia.



Figura 10-28

La dermatitis descamativa bien delimitada característica de la pelagra

**MORFOLOGÍA.** El término *pelagra* indica en sentido estricto piel rugosa. Sin embargo, el síndrome clínico es identificado clásicamente por la mayor parte de los clínicos como el de las «tres D»: *dermatitis*, *diarrea* y *demencia*.

La *dermatitis* suele ser *bilateral* y *simétrica*, y se observa principalmente en las zonas expuestas del organismo. Inicialmente, las alteraciones consisten en enrojecimiento, aumento de grosor y rugosidad de la piel, lo que se puede continuar con descamación abundante y aparición de fisuras e inflamación crónica (Fig. 10-28). Pueden aparecer lesiones similares en las mucosas de la cavidad bucal y la vagina.

La *diarrea* se debe a la *atrofia del epitelio cilíndrico de la mucosa del sistema gastrointestinal*, y se acompaña de inflamación de la submucosa. La *atrofia* puede evolucionar hacia *ulceración*.

La *demencia* se debe a la *degeneración de las neuronas en el cerebro*, acompañado por la degeneración de los tractos correspondientes en la médula espinal. Las lesiones de la médula espinal presentan una gran similitud con las alteraciones de las columnas posteriores que se observan en la anemia perniciosa.

**Piridoxina (vitamina B<sub>6</sub>).** El déficit primario y clínicamente manifiesto de vitamina B<sub>6</sub> es infrecuente en el ser humano, aunque, paradójicamente, se considera que los estados de déficit condicionados y subclínicos son frecuentes. Tres sustancias naturales, piridoxina, piridoxal y piridoxamina, junto con las formas fosfato de cada una de ellas, presentan actividad de vitamina B<sub>6</sub> y se denominan genéricamente *piridoxina*. Todas ellas son igualmente activas desde el punto de vista metabólico y son convertidas en los tejidos en la forma coenzima, piridoxal 5-fosfato. Esta coenzima participa como cofactor en un gran número de enzimas implicadas en transaminaciones, carboxilaciones y desaminaciones en el metabolismo de los lípidos y aminoácidos relacionado con la respuesta inmunitaria.

La vitamina B<sub>6</sub> está presente en la práctica totalidad de los alimentos; sin embargo, el procesamiento de éstos puede destruir la piridoxina y, en épocas anteriores, fue el responsable

de los graves cuadros de déficit en lactantes alimentados con preparados lácteos mal controlados. La hipovitaminosis B<sub>6</sub> secundaria se debe con mayor frecuencia al consumo crónico de diversos fármacos que actúan como antagonistas de la piridoxina. Entre ellos se incluyen la isoniazida (utilizada en el tratamiento de la tuberculosis), los estrógenos y la penicilamina. Los alcohólicos también tienen tendencia a presentar déficit de vitamina B<sub>6</sub>, debido a que el acetaldehído, un metabolito del alcohol, incrementa la degradación de la piridoxina. El embarazo incrementa la demanda de esta vitamina. Por tanto, en todos estos procesos es necesaria la administración de suplementos de piridoxina.

Las alteraciones clínicas que presentan los pacientes con déficit de vitamina B<sub>6</sub> son similares a las que causa el déficit de riboflavina y de niacina. Los pacientes pueden presentar dermatitis seborreica, queilitis, glositis, neuropatía periférica y, en ocasiones, convulsiones.

**Vitamina C (ácido ascórbico).** El déficit de vitamina C da lugar al escorbuto, que se caracteriza principalmente por afectación ósea en los niños en crecimiento y hemorragias y defectos en la curación de las heridas tanto en los niños como en los adultos. A diferencia de algunas otras vitaminas, el ácido ascórbico no se puede sintetizar en el medio endógeno y, por tanto, el ser humano depende completamente de su ingestión con la alimentación. El ácido ascórbico está presente en la leche y en algunos productos de origen animal (hígado, pescado), y es muy abundante en diversas frutas y alimentos de origen vegetal. Excepto las más restringidas, todas las dietas proporcionan cantidades adecuadas de vitamina C.

Con la abundancia de ácido ascórbico que existe en muchos alimentos, el escorbuto ha dejado de ser un problema global aunque se puede observar ocasionalmente incluso en grupos de población con nivel económico elevado en forma de déficit condicionado, especialmente entre los ancianos, las personas que viven solas y los alcohólicos; todos estos pacientes suelen presentar patrones alimentarios de carácter errático e insuficiente. En ocasiones, el escorbuto se observa en pacientes sometidos a diálisis peritoneal y hemodiálisis, y en personas con caprichos alimentarios. De manera trágica, a veces se observa escorbuto en lactantes alimentados con fórmulas de leche procesada sin los suplementos adecuados.

El ácido ascórbico actúa en diversas vías de biosíntesis, acelerando las reacciones de hidroxilación y amidación. *La función más claramente establecida de la vitamina C es la activación de las prolil y lisil hidroxilasas a partir de precursores inactivos, proporcionando de esta manera la hidroxilación del procógeno.* Los precursores insuficientemente hidroxilados no pueden adquirir una configuración estable en hélice y son incapaces de establecer los enlaces cruzados adecuados, de manera que son secretados irregularmente por los fibroblastos. Los que finalmente pueden ser secretados carecen de resistencia a la tensión, son más solubles y son más vulnerables a la degradación enzimática. El colágeno, que normalmente presenta el mayor contenido de hidroxiprolina, es el que más se afecta, especialmente en los vasos sanguíneos. Lo que explica la predisposición a las hemorragias que existe en el escorbuto. Además, parece que el déficit de vitamina C conduce a la *supresión de la tasa de síntesis de péptidos de colágeno, con independencia del efecto sobre la hidroxilación de la trombina.*

Aunque el papel que desempeña la vitamina C en la síntesis del colágeno es conocido desde hace muchos decenios, sus propiedades antioxidantes se han reconocido en los últimos años. La vitamina C puede eliminar los radicales libres de manera directa en las fases acuosas de la célula, y de forma indirecta al regenerar la forma antioxidante de la vitamina E. Por ello, las vitaminas E y C actúan en concierto. Es debido a estos efectos sinérgicos el hecho de que estas vitaminas hayan despertado un elevado interés como agentes que pueden retrasar la arteriosclerosis al reducir la oxidación de las LDL (Capítulo 12).

**MORFOLOGÍA.** El escorbuto en los niños en fase de crecimiento es mucho más dramático que el que presenta el paciente adulto. Las **hemorragias** constituyen una de las características más llamativas. Debido a que el defecto en la síntesis de colágeno da lugar a un soporte insuficiente en las paredes de los capilares y las venas, con frecuencia se observan púrpura y equimosis en la piel y en la mucosa de las encías. Además, la fijación laxa del periostio al hueso, junto con las alteraciones en la pared vascular, dan lugar a la aparición de grandes **hematomas subperiosteales** y hemorragia en los espacios articulares tras traumatismos mínimos. Las hemorragias retrobulbar, subaracnoidea e intracerebral pueden ser mortales.

Las **alteraciones esqueléticas** también pueden afectar a lactantes y niños. El trastorno principal se observa en la formación de la matriz osteoide más que en la mineralización o calcificación, como ocurre en el raquitismo. En el escorbuto, la empalizada de células cartilaginosas se forma normalmente y se calcifica de manera provisional. Sin embargo, existe una producción insuficiente de matriz osteoide por parte de los osteoblastos. La reabsorción de la matriz cartilaginosa es lenta o inexistente; en consecuencia, se produce un crecimiento cartilaginoso excesivo con presencia de largas espículas y placas que se proyectan en la región metafisaria de la cavidad medular y que en ocasiones dan lugar a un ensanchamiento de la epífisis (Fig. 3-29). El hueso con escorbuto responde a las fuerzas de la carga de peso y de la tensión muscular con arqueamiento de los huesos largos de las piernas y con una depresión anómala del esternón y proyección hacia el exterior de los extremos de las costillas. Las alteraciones que presentan los adultos son similares a las de los niños, con disminución en la formación de matriz osteoide; sin embargo, no se observan las deformaciones.

En los niños y adultos con escorbuto grave, son frecuentes la **tumefacción de las encías**, las **hemorragias en las encías** y la **infección periodontal bacteriana secundaria**. También es frecuente una **erupción cutánea perifolicular, hiperqueratósica y papulosa** que puede estar rodeada por hemorragias. **La curación de las heridas y la localización de las infecciones focales están alteradas**, debido al trastorno en la síntesis del colágeno. La anemia es frecuente y se debe a la hemorragia y a la disminución secundaria en la absorción de hierro (Capítulo 14). Las principales características del escorbuto aparecen resumidas en la Figura 10-30.

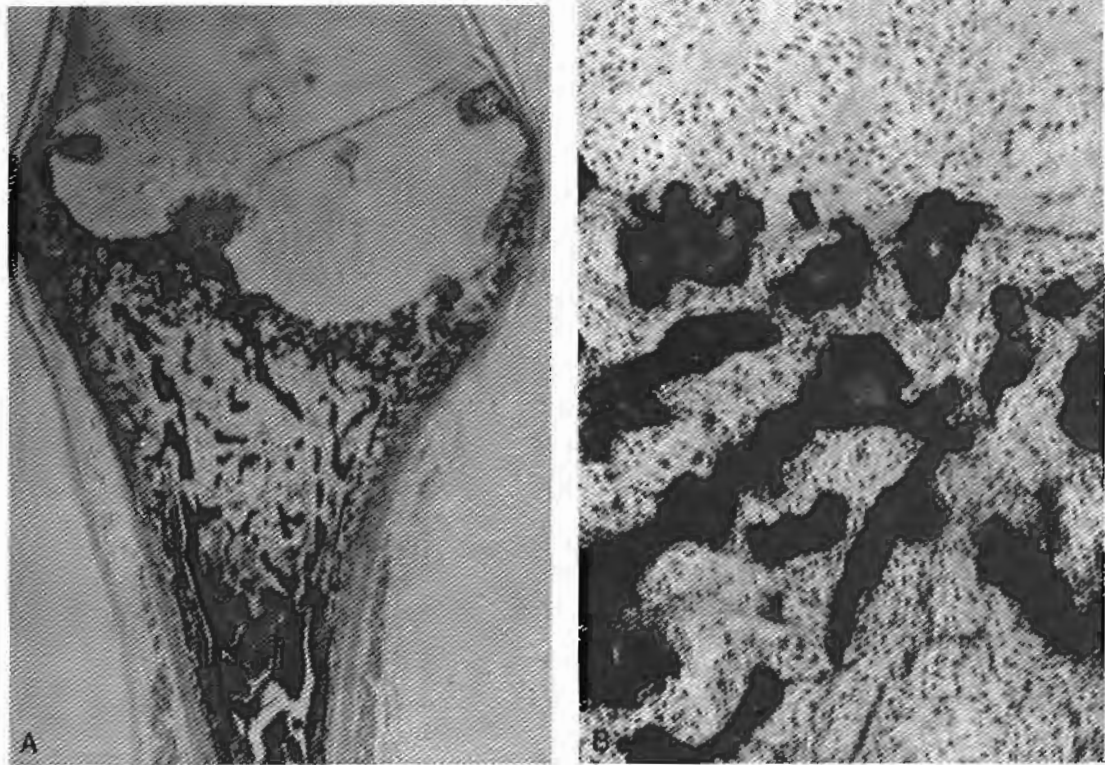


Figura 10-29

A. Corte longitudinal de la unión costocondral de un paciente con escorbuto, en el que se observa el ensanchamiento del cartilago epifisario y la proyección de masas de cartilago en el hueso adyacente. B. Detalle de la unión costocondral de un paciente con escorbuto. La empalizada ordenada aparece totalmente destruida. Se observa mineralización densa de las espículas, pero sin evidencia de osteoide recién formado.

**Folato.** Las reservas marginales del organismo y la ingestión de una dieta insuficiente contribuyen al déficit de folato en todo el mundo. Los folatos son cofactores esenciales para la síntesis de ácidos nucleicos; la conversión de 5-metiltetrahidrofolato en tetrahidrofolato requiere la vitamina B<sub>12</sub>. Por tanto, el déficit de folato o de vitamina B<sub>12</sub> da lugar a anemia megaloblástica. Las células que se dividen con gran rapidez en el feto son especialmente vulnerables al déficit de folato. De la misma forma que ocurre con la piridoxina, las necesidades de folato están aumentadas durante el embarazo. Se ha demostrado que la dieta insuficiente durante el primer trimestre de embarazo se acompaña de un incremento en la incidencia de defectos del tubo neural en el feto. También se ha demostrado que la administración de suplementos de folato durante esta etapa disminuye el riesgo de defectos del tubo neural<sup>72</sup>.

El folato se encuentra en la harina de trigo entero, las habas, las nueces, el hígado y las verduras. Presenta labilidad al calor y desaparece en los alimentos cocinados y procesados. En Estados Unidos, se ha estimado que el 15 al 20 % de los adultos presenta niveles séricos bajos de folato. En los países en vías de desarrollo en los que la dieta está basada en maíz con pocas verduras frescas, el déficit de folato es más frecuente. Incluso en las personas que toman dietas adecuadas, los anticonceptivos orales, los antiepilépticos, el etanol y el consumo de cigarrillos interfieren con la absorción y el metabolismo del folato. Las enfermedades crónicas como la malabsor-

ción intestinal y el cáncer metastásico también se pueden acompañar de déficit de folato<sup>72</sup>.

Se ha señalado que el déficit combinado de folato y de vitamina B<sub>12</sub> contribuye al cáncer de colon. Se han propuesto los siguientes mecanismos: 1) alteración de la metilación del DNA; 2) acumulación de células en fase S con incremento en la susceptibilidad para las lesiones del DNA, y 3) alteraciones de las reservas de nucleótidos que dificultan la síntesis y reparación del DNA<sup>72</sup>.

Las consecuencias del déficit de vitamina B<sub>12</sub> y de la anemia perniciosa se describen en el Capítulo 14. Al contrario de lo que ocurre en el déficit de folato, el déficit de vitamina B<sub>12</sub> se asocia a degeneración de la mielina en las vías sensitivas y motoras de la médula espinal, tal como se describe en el Capítulo 30.

## DÉFICIT DE MINERALES

Diversos minerales son esenciales para la salud. El calcio y el fósforo son necesarios en grandes cantidades y se han considerado en la exposición de la vitamina D. Los oligoelementos son metales que existen en concentraciones menores de 1 µg por g de tejido fresco. De los diferentes oligoelementos que existen en el organismo, sólo cinco (hierro, cinc, cobre, selenio y yodo) se han asociado a estados de déficit bien caracterizados. Teóricamente, el déficit de un oligoelemento se

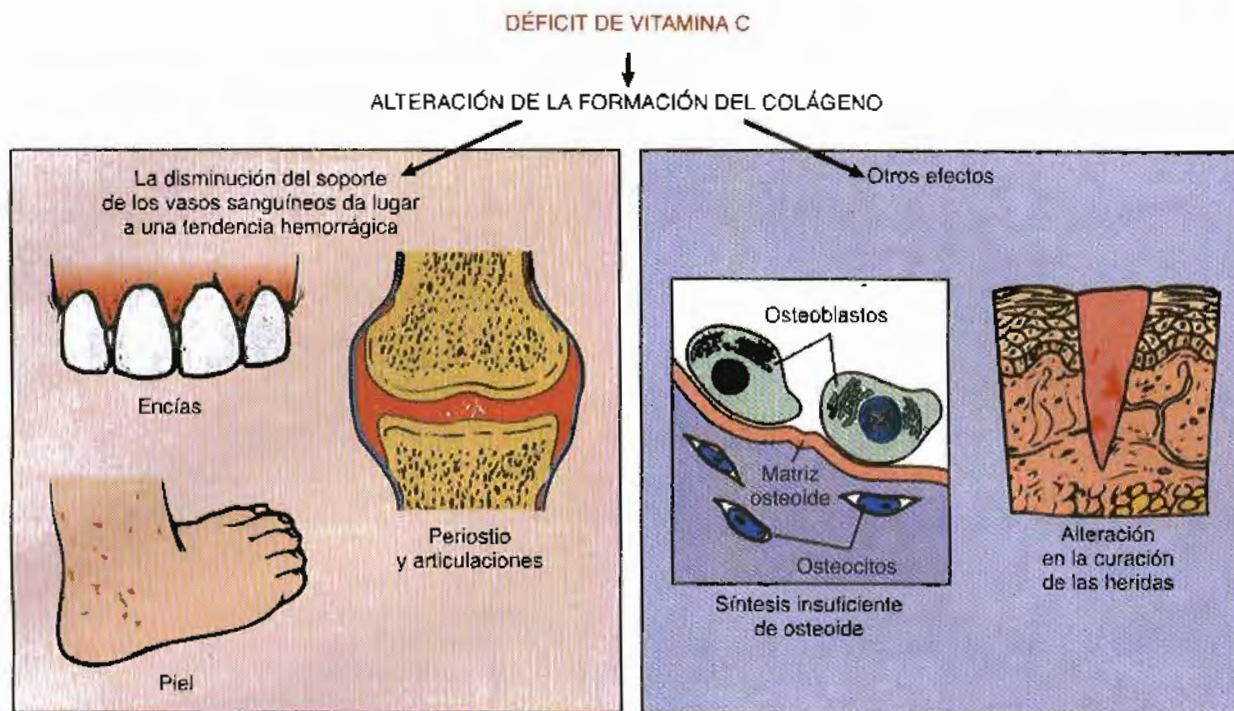


Figura 10-30

Las principales consecuencias del déficit de vitamina C.

podría producir por las mismas razones que los déficit de vitaminas, aunque existen tres factores particularmente relevantes a este respecto: 1) la suplementación insuficiente en los preparados que se utilizan en la nutrición parenteral total, 2) la interferencia con la absorción por parte de constituyentes de la dieta y 3) los errores congénitos del metabolismo que dan lugar a alteraciones en la absorción de oligoelementos. La interferencia de la dieta como mecanismo de déficit fue observada inicialmente en los habitantes de Egipto e Irán, que tomaban casi únicamente cereales no refinados; en la dieta existían cantidades suficientes de ácido fítico y de fibra como para fijar y bloquear la absorción de zinc. Los síndromes genéticos de malabsorción que afectan a un oligoelemento son infrecuentes. En uno de ellos, la incapacidad para sintetizar metalotioneína (una proteína fijadora de metales) en las células de la mucosa intestinal bloquea la absorción de cobre y de zinc.

En la Tabla 10-23 se incluyen comentarios breves acerca del papel que desempeñan diversos oligoelementos en la salud y la enfermedad. A continuación se exponen comentarios adicionales sobre los déficit de zinc y de selenio.

**Déficit de zinc.** El déficit de zinc es infrecuente debido a que es bastante abundante en carnes, pescado, mariscos, cereales completos y legumbres. La mayor parte de los casos de déficit de zinc se han relacionado con la utilización de fórmulas de nutrición parenteral total no suplementadas con zinc, o bien con el antes mencionado síndrome genético infrecuente, que interfiere con la absorción de este metal. Las características esenciales del déficit de zinc son: 1) una erupción cutánea distintiva que se observa alrededor de los ojos, la nariz, la cavidad bucal, el ano y las zonas distales, y que se denomina *acrodermatitis enteropática* (Fig. 10-31); 2) anorexia, que se

suele acompañar de diarrea; 3) retraso del crecimiento en los niños; 4) alteración en la curación de las heridas; 5) hipogonadismo con disminución de la capacidad de reproducción; 6) alteración de la función inmunitaria; 7) disminución de la visión nocturna debido a alteraciones en el metabolismo de la vitamina A; 8) disminución de la función mental, y 9) incremento en la incidencia de malformaciones congénitas en los lactantes cuyas madres presentan déficit de zinc. El déficit de zinc se debe sospechar en cualquier caso de retraso del crecimiento o infertilidad de causa no aclarada que se acompañe de la erupción cutánea distintiva (*acrodermatitis enteropática*). La suplementación con zinc por vía oral da lugar rápidamente a la curación.

**Déficit de selenio.** De la misma forma que la vitamina E, el selenio protege frente a la lesión oxidativa de los lípidos de membrana. El déficit de este elemento es bien conocido en China como *enfermedad de Keshan*, que cursa como una miocardiopatía congestiva y que afecta principalmente a niños y mujeres jóvenes. Se debe a una disminución muy marcada de este metal en la tierra, el agua y los alimentos.

## Obesidad

La obesidad tiene un carácter epidémico en Estados Unidos. Aproximadamente, el 25% de la población estadounidense mayor de 20 años de edad presenta obesidad clínica<sup>72a</sup>. Debido a que la obesidad muestra una gran correlación con el aumento en la incidencia de varias enfermedades, es importante definirla y reconocerla, comprender sus causas y ser capaces de iniciar las medidas apropiadas para prevenirla o tratarla.

Tabla 10-23. FUNCIONES DE LOS OLIGOELEMENTOS Y SÍNDROMES POR DÉFICIT

Nutrientes	Funciones	Síndromes de déficit
Hierro	Componente esencial de la hemoglobina y de diferentes metaloenzimas que contienen hierro	Anemia hipocrómica microcítica
Cinc	Componente de enzimas, principalmente oxidasas	Acrodermatitis enterohepática, retraso del crecimiento, infertilidad
Yodo	Componente de la hormona tiroidea	Bocio e hipotiroidismo
Selenio	Componente de la glutatión peroxidasa	Miopatía, rara vez miocardiopatía
Cobre	Componente de la citocromo c oxidasa, dopamina $\beta$ -hidroxilasa, tirosinasa, lisil oxidasa y de una enzima desconocida implicada en los enlaces cruzados de la queratina	Debilidad muscular, trastornos neurológicos, hipopigmentación, enlaces cruzados anómalos en el colágeno
Manganeso	Componentes de metaloenzimas, incluyendo oxidoreductasas, hidrolasas y lipasas	No se ha definido claramente ningún síndrome de déficit
Flúor	Mecanismo desconocido	Caries dental

¿Cómo se puede medir la acumulación de grasa? Existen varios métodos técnicos muy fiables para conocer esta medición pero, por razones prácticas, exponemos a continuación los que se utilizan con mayor frecuencia:

- Una cierta expresión del peso corporal está en relación con la estatura, especialmente la medición denominada índice de masa corporal (BMI).
- Mediciones del pliegue cutáneo.
- Mediciones de diferentes circunferencias corporales, particularmente el cociente entre la circunferencia de la cintura y la de la cadera.

El BMI, expresado en kg por metro cuadrado, está muy fuertemente correlacionado con la cantidad de grasa corporal. Un BMI de aproximadamente  $25 \text{ kg/m}^2$  se considera normal. Se acepta generalmente que un exceso del 20% en el peso corporal (BMI superior a  $27 \text{ kg/m}^2$ ) constituye un riesgo para la salud. Estas relaciones se ilustran en la Figura 10-32. En esta figura se puede observar que un BMI menor de  $20 \text{ kg/m}^2$  también se acompaña de un incremento en la tasa de mortali-



Figura 10-31

Déficit de cinc con dermatitis hemorrágica alrededor de la boca y los ojos.

dad. La razón puede ser el consumo de cigarrillos con los riesgos que conlleva, dado que este consumo disminuye el apetito y, en consecuencia, el BMI.

Los efectos adversos de la obesidad están en relación no solamente con el peso corporal total sino también con la distribución de la grasa almacenada. La obesidad central o visceral, en la que la grasa se acumula en el tronco y en la cavidad abdominal (en el mesenterio y alrededor de los órganos), se asocia a un riesgo mucho más elevado de diversas enfermedades que el exceso de acumulación de grasa de manera difusa en el tejido subcutáneo.

La etiología de la obesidad es compleja y todavía no del todo conocida. No obstante, hablando sencillamente, *la obesidad es un trastorno del equilibrio energético. Cuando la energía procedente de los alimentos supera de manera crónica al gasto energético, el exceso de calorías se almacena en forma de triglicéridos en el tejido adiposo.* Los dos extremos de la

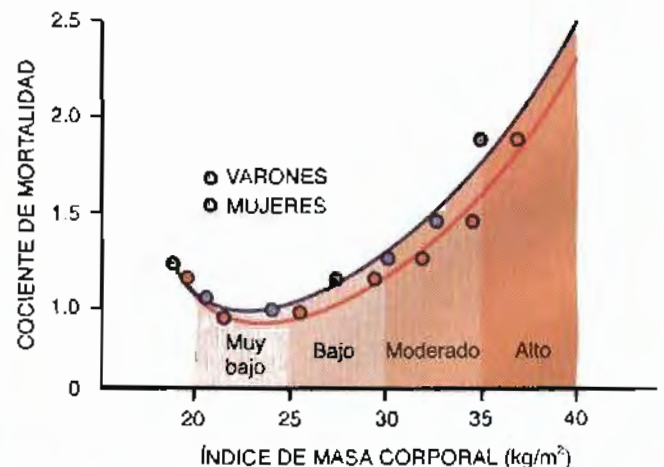


Figura 10-32

Cocientes de mortalidad para varones y mujeres con diferentes niveles de índice de masa corporal. (Datos tomados de Lew EA, Garfinkel L: Variations in mortality by weight among 750 000 men and women. J Chronic Dis 32:563, 1979.)

ecuación de la energía, la ingestión y el gasto, están finamente regulados por mecanismos neuronales y hormonales. En la mayor parte de las personas, cuando aumenta la ingestión de alimentos también lo hace el consumo de calorías, y viceversa. Por tanto, el peso corporal se mantiene dentro de un estrecho rango durante muchos años. Aparentemente, este fino equilibrio se mantiene por un mecanismo, o «lipostat», que es sensible a la cantidad de energía almacenada (tejido adiposo) y que regula adecuadamente la ingestión de alimento y el gasto de energía. La naturaleza molecular del lipostat permaneció en la oscuridad durante muchos años, pero en 1994 se inició una serie de descubrimientos vertiginosos que cambiaron este panorama.

En la Figura 10-33 se recoge un esquema simplificado de los conocimientos actuales relativos a los mecanismos neurohormonales implicados en el control del peso corporal. Sabemos en la actualidad que los adipocitos se comunican con los centros hipotalámicos que controlan el apetito y el gasto de energía mediante la secreción de una hormona polipeptídica denominada leptina<sup>73</sup>. La leptina actúa como factor antiobesidad, un concepto que ha quedado apoyado por los estudios efectuados en ratones con mutaciones en el gen de la leptina.

Los ratones con déficit de leptina (*ob/ob*) presentan obesidad masiva; la administración de leptina reduce su ingesta alimentaria e incrementa en gasto de energía, por lo que tiende a aminorar la obesidad. La leptina produce sus efectos mediante la fijación y activación de receptores para la leptina que se encuentran en el hipotálamo. En animales de experimentación, la excitación del receptor de la leptina inhibe el apetito e incrementa el gasto de energía, la actividad física y la producción de calor. La termogénesis está controlada, al menos en parte, por señales hipotalámicas mediadas por el receptor de la leptina que incrementan la liberación de noradrenalina a partir de las terminales nerviosas simpáticas existentes en el tejido adiposo. Los adipocitos expresan receptores  $\beta_3$ -adrenérgicos que, cuando son estimulados por la noradrenalina, dan lugar a hidrólisis ácida y también pueden desacoplar la producción de energía de su almacenamiento. Por tanto, las grasas son literalmente quemadas y la energía así producida se disipa en forma de calor. La leptina también da lugar a otros efectos catabólicos, todos ellos mediados a través de su receptor hipotalámico; a su vez, existe una comunicación con otras glándulas endocrinas a través del eje hipotálamo-hipofisario. El papel del sistema leptina-receptor de la leptina en la regula-

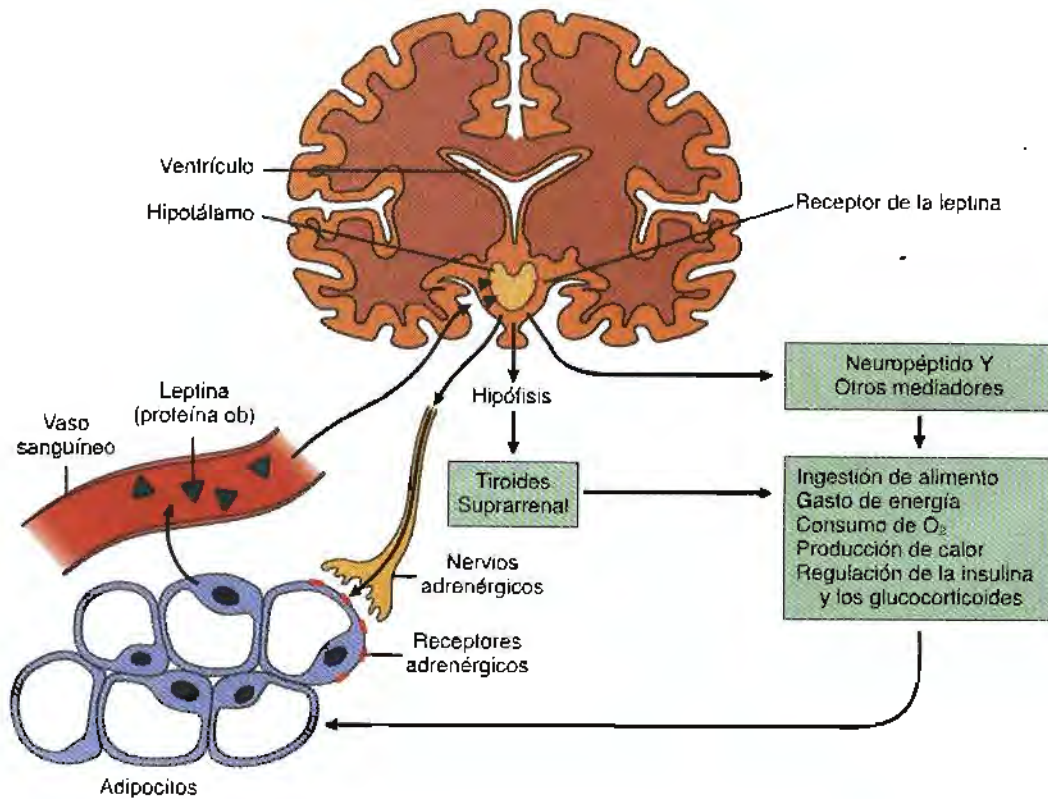


Figura 10-33

Circuitos hormonales y neurales que regulan el peso corporal. Los adipocitos secretan una hormona denominada leptina (también denominada proteína *ob*) en respuesta al estado nutricional (reservas disponibles de grasa) y a las hormonas, como la insulina y los glucocorticoides. La leptina es transportada hasta el hipotálamo, a través de la circulación, en donde se une al receptor de la leptina. Esta interacción regula el equilibrio energético al influir en la sensación de saciedad (ingestión de alimento) y en el gasto de energía. La leptina disminuye la síntesis y secreción del neurotransmisor neuropeptido Y estimulante del apetito. Además, a través de vías neuronales, la activación del receptor de la leptina en el hipotálamo incrementa la liberación de norepinefrina en las terminales nerviosas simpáticas que inactivan el tejido adiposo. La norepinefrina se une a los receptores  $\beta_3$ -adrenérgicos de los adipocitos y da lugar a un incremento en el metabolismo de los ácidos grasos con disipación de la energía en forma de calor. (Modificado de Scott J: New chapter for the fat controller. *Nature* 379:113, 1996. Reproducido con permiso de Nature. Copyright 1996 Macmillan Magazines Limited.)



ción del peso corporal también está apoyado por la observación de que los ratones mutantes que carecen de receptores para la leptina presentan obesidad masiva<sup>74</sup>. A diferencia de lo que ocurre con los ratones que presentan déficit de leptina (*ob/ob*), la obesidad de los ratones con déficit del receptor de la leptina (*db/db*) no se puede corregir mediante la administración de leptina. En efecto, los niveles de leptina están fuertemente elevados en los ratones *db/db*. En estos ratones, la obesidad se produce debido a que las señales aferentes mediadas por la leptina que alcanzan en hipotálamo no son capaces de regular el apetito y el gasto de energía.

Debido a que la falta de acoplamiento del sistema leptina-receptor de la leptina puede dar lugar a obesidad en los ratones, se ha prestado un gran interés a los mecanismos efectoros de la acción de la leptina en el hipotálamo. Uno de los mediadores hipotalámicos más importantes de la señal de la leptina es el neuropéptido Y (NPY). Este polipéptido incrementa el apetito e inhibe la actividad simpática y la producción de calor, facilitando de esta manera el aumento del peso corporal. Se ha supuesto que el déficit de leptina causa obesidad al incrementar la producción de NPY y que, por el contrario, la señal elaborada por el receptor de la leptina inhibe la síntesis de NPY. A pesar de los datos convincentes acerca del papel que el NPY puede desempeñar como mediador de la acción de la leptina, los animales de experimentación manipulados mediante ingeniería genética para presentar déficit de NPY no muestran anomalías en su conducta alimentaria, y la leptina es eficaz en estos ratones sin NPY. Por tanto, parece que la leptina debe alcanzar otros objetivos en el hipotálamo<sup>75</sup>, y se han descubierto vías efectoras adicionales que están reguladas por la leptina.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en estos estudios sobre roedores de experimentación, es muy probable que la disfunción del sistema de la leptina desempeñe un papel en la obesidad humana. Sin embargo, hasta el momento la obesidad causada por la inactivación mutacional del gen de la leptina sólo se ha observado en unos pocos seres humanos<sup>75a</sup>. Por el contrario, la mayor parte de las personas obesas presenta niveles plasmáticos elevados de leptina, lo que indica que padecen alguna forma de resistencia a la leptina. Esta resistencia puede estar al nivel del transporte de la leptina hacia el sistema nervioso central. El hecho de que existe este defecto está apoyado por la observación de que a pesar de los niveles séricos de leptina tan elevados en las personas obesas, los niveles en el líquido cefalorraquídeo no están proporcionalmente aumentados. Además de alguna alteración en el transporte, pueden existir anomalías en las vías hipotalámicas reguladas normalmente por la leptina.

Aunque es improbable que se demuestre que la causa de la obesidad humana puede ser mutaciones groseras que alteren de manera completa la acción de la leptina o de sus mediadores (excepto en casos infrecuentes), sí es posible que las variaciones de carácter no ablativo que dan lugar a alteraciones sutiles en la función de los genes implicados en la vía de la leptina puedan ser responsables de la obesidad. Debido a que el almacenamiento de grasa en el organismo está regulado durante largos periodos de tiempo, incluso una diferencia del 5 al 10 % en la actividad de un gen como el de la leptina podría dar lugar a obesidad durante un período de años. Por ello, se están investigando en la actualidad los polimorfismos de los genes implicados en modelos animales de obesidad. Antes de

terminar esta discusión sobre la leptina, debemos mencionar que, además de su papel en la regulación de la grasa corporal, la leptina también es necesaria para el inicio de la pubertad y el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios<sup>75a</sup>. Estos efectos de la leptina también están mediados a través del eje hipotálamo-hipofisario.

A pesar de la rareza de los síndromes genéticos bien definidos de obesidad en el ser humano, existen pocas dudas de que la influencia genética desempeña un importante papel en el control del peso corporal. El apoyo a esta posibilidad procede de un estudio en el que gemelos idénticos criados por separado presentaron una concordancia muy notable en el grado de obesidad. Sin embargo, igual que ocurre con todos los rasgos complejos, la obesidad no es solamente una enfermedad genética. Existen factores ambientales claramente definidos<sup>72b</sup>; la prevalencia de obesidad en personas de origen asiático que emigran a Estados Unidos es mucho mayor que la de las que permanecen en su tierra nativa. Con toda probabilidad, estas diferencias se deben a alteraciones en el tipo y cantidad de ingestión alimentaria. Después de todo, incluso con genes no favorables, ¿la obesidad no existiría si no fuera por la ingestión de alimento?

La obesidad, especialmente la obesidad central, incrementa el riesgo de diversas enfermedades<sup>76</sup>, como la diabetes, la hipertensión, la hipertrigliceridemia, la disminución del colesterol HDL (Capítulo 12) y, posiblemente, la coronariopatía. Los mecanismos subyacentes a estas asociaciones son complejos y probablemente están relacionados entre sí. Por ejemplo, la obesidad está asociada a la resistencia frente a la insulina y a la hiperinsulinemia, características importantes de la diabetes independiente de la insulina o de tipo II, y la pérdida de peso da lugar a una mejoría en este contexto (Capítulo 20). Se ha propuesto que, a su vez, el exceso de insulina puede desempeñar un papel en la retención de sodio, en la expansión del volumen sanguíneo, en la producción de un exceso de norepinefrina y en la proliferación de músculo liso, que son características de la hipertensión. Con independencia de si estos mecanismos patogénicos son realmente operativos, *el riesgo de presentar hipertensión en personas previamente normotensas aumenta proporcionalmente con su peso corporal*.

Las personas obesas tienden a la hipertrigliceridemia y a los niveles bajos de colesterol HDL, y estos factores pueden incrementar el riesgo de *coronariopatía* en los pacientes con obesidad *intensa*. La asociación entre obesidad y cardiopatía no es sencilla, y puede estar más en relación con la diabetes e hipertensión que presenta el obeso que con su propio peso corporal.

La *colecistitis* (*cálculos en la vesícula biliar*) es seis veces más frecuente en las personas obesas que en las delgadas. El mecanismo es básicamente un incremento en el colesterol corporal total, aumento del metabolismo del colesterol y aumento de la excreción biliar de colesterol en la bilis lo que, a su vez, predispone a la formación de cálculos de colesterol (Capítulo 19).

El *síndrome de hipoventilación* es una constelación de alteraciones respiratorias que presentan las personas muy obesas. Se ha denominado síndrome de Pickwick en referencia al personaje obeso que continuamente se quedaba dormido en la novela de Carlos Dickens *Los papeles del club Pickwick*. La hipersonnolencia, durante la noche y durante el día, es característica y se suele acompañar de pausas de apnea durante el

sueño, policitemia e insuficiencia cardíaca derecha en las fases avanzadas.

La adiposidad marcada predispone a la aparición de artropatía degenerativa (*osteoartritis*). Esta forma de artritis, que afecta característicamente a las personas de edad avanzada, se atribuye en gran parte a los efectos acumulados de pequeños desgarros por el uso de las articulaciones. Es razonable asumir que cuanto mayor es la cantidad de grasa corporal mayor es el traumatismo que sufren las articulaciones con el paso del tiempo.

La relación entre *obesidad y accidente cerebrovascular* no está clara, y se pueden encontrar puntos de vista opuestos en la literatura médica. De acuerdo a algunos autores, la verdadera relación es la que existe entre accidente cerebrovascular e hipertensión, no entre accidente cerebrovascular y obesidad (es decir, los pacientes obesos que no son hipertensos no muestran un riesgo más elevado de accidente cerebrovascular).

También es muy controvertida la relación que pueda existir entre obesidad y cáncer, especialmente en lo relativo a los cánceres que se originan en el endometrio y la mama. El problema está complicado por el papel que pueden desempeñar alimentos concretos, como las grasas animales, que se pueden asociar de manera independiente con el cáncer y la obesidad. No obstante, parece que las mujeres obesas muestran un riesgo más elevado de cáncer endometrial que las mujeres delgadas del mismo grupo de edad. Esta relación puede ser indirecta; los niveles elevados de estrógenos se asocian al incremento en el riesgo de cáncer endometrial (Capítulo 24), y se sabe que la obesidad incrementa los niveles de estrógenos. En lo que se refiere al cáncer de mama, los datos son contradictorios. Parece que en las mujeres posmenopáusicas que viven en países con un riesgo moderado o bajo de cáncer de mama (p. ej., Japón), la obesidad central se asocia a un aumento en el riesgo de cáncer de mama. De nuevo, el papel que pueden desempeñar las hormonas sexuales representa un factor de sesgo.

## Dieta y enfermedades sistémicas

Se han expuesto los problemas de la nutrición insuficiente y de la nutrición excesiva, así como los relativos a los déficit de nutrientes específicos; sin embargo, la composición de la dieta, incluso en ausencia de cualquiera de estos problemas, puede realizar una contribución significativa al inicio y progresión de diversas enfermedades. Expondremos algunos pocos ejemplos.

En la actualidad, una de las cuestiones más importantes y controvertidas es la contribución de la dieta a la aterogénesis. La cuestión central es ¿podrían las modificaciones de la dieta, específicamente, la reducción en el consumo de colesterol y de grasas saturadas de origen animal (p. ej., huevos, mantequilla, carne de vaca), reducir los niveles séricos de colesterol e impedir o retrasar la progresión de la arteriosclerosis (sobre todo de la coronariopatía)? El adulto promedio en Estados Unidos consume una cantidad desproporcionada de grasas y colesterol, con un cociente de ácidos grasos saturados frente a ácidos grasos poliinsaturados de aproximadamente 3:1. La disminución del consumo de grasas saturadas hasta igualar al de grasas poliinsaturadas da lugar a una reducción del 10 al 15 % en el nivel sérico de colesterol al cabo de unas pocas sema-

nas. Los aceites vegetales (p. ej., aceites de maíz y safflower) y los aceites de pescado contienen ácidos grasos poliinsaturados y representan una buena fuente de lípidos con bajo nivel en colesterol. Los ácidos grasos del aceite de pescado que pertenecen a la familia omega-3, o n-3, muestran un número mayor de enlaces dobles que los ácidos grasos omega-6, o n-6 que se encuentran en los aceites vegetales. La sustitución de una parte de la grasa saturada por aceite de pescado durante un período de 4 semanas ha demostrado dar lugar a una reducción sustancial en los niveles séricos de triglicéridos y de VLDL, pero puede dar lugar a un aumento en los niveles de colesterol LDL. En un estudio efectuado en hombres holandeses cuya dieta diaria habitual contenía 30 g de pescado se observó una frecuencia sustancialmente menor de muerte por coronariopatía que en un grupo de personas control con características comparables. Por tanto, aunque las modificaciones en la dieta pueden influir en la incidencia de cardiopatía, en la actualidad no existen datos suficientes para sugerir que la suplementación de la alimentación a largo plazo con ácidos grasos omega-3 sea beneficiosa para reducir la incidencia de coronariopatía.

Existen otros ejemplos de los efectos de la dieta sobre la enfermedad:

- La hipertensión está influida de manera beneficiosa por la restricción en la ingestión de sodio.
- Las fibras de la dieta, que dan lugar a un incremento de la masa fecal, tienen un efecto preventivo sobre la diverticulosis del colon.
- Las personas que consumen dietas que contienen abundante fruta fresca y verduras, con ingestión limitada de carnes y alimentos procesados, presentan un riesgo menor de infarto de miocardio. Un mecanismo que puede explicar estas observaciones epidemiológicas es la asociación de la hiperhomocisteinemia con el incremento en la ingestión de carnes y con la disminución en la ingestión de vitamina B<sub>6</sub>, vitamina B<sub>12</sub> y folato. Se ha supuesto que los niveles elevados de homocisteína contribuyen a la arteriosclerosis (Capítulo 12)<sup>77</sup>.
- Se ha demostrado de manera convincente que la restricción de calorías aumenta la esperanza de vida en animales de experimentación. El fundamento de esta sorprendente observación no ha sido aclarado. Sin embargo, parece que en estos animales es menor el deterioro de las funciones inmunológicas relacionado con la edad, y es mayor la resistencia a la carcinogénesis experimental.
- Incluso el ajo ha sido considerado como protector frente a la cardiopatía (y también los besos), aunque los estudios de investigación todavía no han demostrado este efecto de manera inequívoca.

## Quimiopreención del cáncer

Los estudios epidemiológicos han aportado pruebas suficientes de que los grupos de población que consumen grandes cantidades de frutas y verduras en su dieta presentan un riesgo menor de cáncer. Se ha supuesto que los carotenoides que son convertidos en vitamina A en el hígado y el intestino pueden ser importantes para la quimiopreención primaria del cáncer<sup>78</sup>. Se han propuesto los siguientes meca-

nismos para explicar los efectos anticarcinogénicos de los carotenoides y retinoides:

- El ácido retinoico favorece la diferenciación de los tejidos epiteliales con células mucosecretoras. La suplementación de la dieta con beta-caroteno y retinol podría revertir la metaplasia escamosa y las lesiones preneoplásicas en el sistema respiratorio de los fumadores y de las personas que trabajan con exposición al amianto<sup>79</sup>.
- Las frutas y verduras aportan antioxidantes como el beta-caroteno, las vitaminas C y E, y el selenio que podrían prevenir la lesión oxidativa del DNA.
- La vitamina A puede potenciar las respuestas inmunitarias; otros retinoides pueden modular las reacciones inflamatorias que son fuentes potenciales de oxígeno reactivo y de productos intermedios del nitrógeno<sup>80</sup>.

Los ensayos clínicos en los que se utilizaron beta-caroteno y retinil palmitato como agentes de prevención primaria frente al cáncer de pulmón fueron ininterrumpidos debido a que los participantes presentaron un exceso de tumores malignos pulmonares con incremento de la mortalidad<sup>70</sup>. Por otra parte, el 13-*cis*-retinoico fue eficaz en la prevención de carcinomas epidermoides secundarios en cabeza y cuello<sup>80</sup>. Estos resultados aparentemente contradictorios no se pueden explicar fácilmente; sin embargo, existen múltiples formas químicas de retinoides que alteran la expresión genética, la proliferación celular, la diferenciación y la apoptosis al unirse a seis tipos diferentes de receptor nuclear. Algunos retinoides se han asociado a toxicidad importante, incluyendo sequedad de piel, conjuntivitis e hipertrigliceridemia. Hasta que no conozcamos los mecanismos bioquímicos y moleculares de acción de los retinoides individuales y de otros antioxidantes, no se deben recomendar suplementos dietéticos para la quimioprevención primaria del cáncer. Sin embargo, la dieta con abundantes frutas, verduras y cereales no procesados, y con bajos niveles de grasas y proteínas de origen animal, se ha asociado a la disminución del riesgo de enfermedad cardiovascular y de algunos tipos de cáncer<sup>78</sup>.

La ingestión de cantidades elevadas de grasa animal en combinación con bajo contenido de fibra en la dieta ha sido implicada en la etiología del cáncer de colon. La explicación más convincente para estas asociaciones es la siguiente: la ingesta de gran cantidad de grasa incrementa el nivel de ácidos biliares en el intestino, lo que modifica la flora intestinal favoreciendo el crecimiento de bacterias microaerófilas. Los ácidos biliares y los metabolitos de los ácidos biliares producidos por estas bacterias podrían actuar como carcinógenos o como factores promotores. El efecto protector de una dieta con alto contenido en fibra podría estar en relación con: 1) el aumento de la masa fecal y la disminución del tiempo de tránsito, lo que disminuye la exposición de la mucosa a supuestos factores carcinogénicos, y 2) la capacidad de ciertas fibras para fijar carcinógenos y, por tanto, proteger a la mucosa. Los intentos para demostrar estas teorías en estudios clínicos y experimentales han dado lugar, en conjunto, a resultados contradictorios.

Por tanto, se debe concluir que, a pesar de las muchas tendencias y transformaciones efectuadas por los «gurus de las dietas», hasta el momento no existe ninguna prueba definitiva de que la dieta pueda causar cáncer o proteger frente a esta enfermedad. Sin embargo, persiste la preocupación por la posi-

bilidad de que puedan existir sustancias carcinogénicas ocultas en alimentos tan agradables como la carne sabrosa y los ricos helados de crema.

## REFERENCIAS

1. Newman LS: Occupational illness. *N Engl J Med* 333:1128, 1995.
2. Leigh JP, et al: Occupational injury and illness in the United States. Estimates of costs, morbidity, and mortality. *Arch Intern Med* 157:1557, 1997.
3. Mitchell FL: Hazardous waste. In Rom WN (ed): *Environmental and Occupational Medicine*, 2nd ed. Boston, Little, Brown, 1992, p 1275.
4. Bresnitz EA, et al (eds): *Occupational and Environmental Respiratory Disease*. St. Louis, Mosby, 1996, p 938.
5. Hodgson E: Introduction to toxicology. In Hodgson E, Levi PE (eds): *A Textbook of Modern Toxicology*. Stamford, CT, Appleton & Lange, 1997, p 1.
6. Rhomberg L: Risk assessment and the use of information on underlying biologic mechanisms: a perspective. *Mutat Res* 365:175, 1996.
7. Hodgson E, Levi PE (eds): *A Textbook of Modern Toxicology*. Stamford, CT, Appleton & Lange, 1997, p 27.
8. Guengerich FP: Catalytic selectivity of human cytochrome P450 enzymes: relevance to drug metabolism and toxicity. *Toxicol Lett* 70:133, 1994.
9. Perera FP: Environment and cancer: who are susceptible? *Science* 278:1068, 1997.
- 9a. Nierenberg DW, et al: Delayed cerebellar disease and death after accidental exposure to dimethylmercury. *N Engl J Med* 338:1672, 1998.
10. Szeszny LB, Holbrook JH: Cigarette smoking. In Rom WH (ed): *Environmental and Occupational Medicine*, 2nd ed. Boston, Little, Brown, 1992, p 1211.
11. Wistuba II, et al: Molecular damage in the bronchial epithelium of current and former smokers. *J Natl Cancer Inst* 89:1366, 1997.
12. Hanrahan JP, Weiss ST: Environmental tobacco smoke. In Harber PH, et al (eds): *Occupational and Environmental Respiratory Disease*. St. Louis, Mosby, 1996, p 767.
13. Lieber CS: Medical disorders of alcoholism. *N Engl J Med* 333:1058, 1995.
14. Lewis DD, Woods SF: Fetal alcohol syndrome. *Am Fam Physician* 50:1025, 1994.
15. Shibley JA Jr, Pennington SN: Metabolic and mitotic changes associated with the fetal alcohol syndrome. *Alcohol Alcohol* 32:423, 1997.
16. Harris EL: Association of oral cancers with alcohol consumption: exploring mechanism. *J Natl Cancer Inst* 89:1656, 1997.
17. Gawin FH, Ellinwood EH Jr: Cocaine and other stimulants: actions, abuse, and treatment. *N Engl J Med* 318:1173, 1988.
18. Isner JM, et al: Acute cardiac events temporally related to cocaine abuse. *N Engl J Med* 315:1438, 1986.
19. Fox BS, et al: Efficacy of a therapeutic cocaine vaccine in rodent models. *Nat Med* 2:1129, 1996.
20. Rubinstein M, et al: Mice lacking dopamine D<sub>4</sub> receptors are supersensitive to ethanol, cocaine, and methamphetamine. *Cell* 90:991, 1997.
21. Nestler EJ, Agajanian GK: Molecular and cellular basis of addiction. *Science* 278:58, 1997.
22. Lupulescu A: Estrogen use and cancer incidence: a review. *Cancer Invest* 13:287, 1995.
23. Samsioe G: Coagulation and anticoagulation effects of contraceptive steroids. *Am J Obstet Gynecol* 170:1523, 1994.
24. Bagshaw S: The combined oral contraceptive risks and adverse effects in perspective. *Drug Safety* 12:91, 1995.
25. Lewis MA, et al: Third generation oral contraceptives and risk of myocardial infarction: an international case-control study. *BMJ* 312: 88, 1996.
26. Weiss N: Third generation oral contraceptives: how risky? *Lancet* 346:1570, 1995.
27. Bascom R, et al: Health effects of outdoor air pollution. *Am J Respir Crit Care Med* 153:3, 477, 1996.
28. Oberdorster G, et al: Association of particulate air pollution and acute mortality: involvement of ultrafine particles? *Inhalation Toxicol* 7:111, 1995.
29. Lamber WE, Samet JM: Indoor air pollution. In Harber P, et al (eds): *Occupational and Environmental Respiratory Disease*. St. Louis, Mosby, 1996, p 784.

30. Morgan KT: A brief review of formaldehyde carcinogenesis in relation to rat nasal pathology and human health risk assessment. *Toxicol Pathol* 25:291, 1997.
31. Samet JM: Indoor radon exposure and lung cancer: risky or not?—all over again. *J Natl Cancer Inst* 89:4, 1997.
32. Asbestos in Public and Commercial Buildings: A Literature Review and Synthesis of Current Knowledge. Cambridge, MA, Health Effects Institute—Asbestos Research, 1991, pp 1-10.
33. Fayerweather WE, et al: Quantitative risk assessment for a glass fiber insulation product. *Regul Toxicol Pharmacol* 267:103, 1997.
34. Menzies D, Bourbeau J: Building-related illnesses. *N Engl J Med* 337:1524, 1997.
35. Com JK: History of occupational and environmental respiratory disease. In Harber P, et al (eds): *Occupational and Environmental Respiratory Disease*. St. Louis, Mosby, 1996, p 2.
36. Mastrangelo G, et al: Polycyclic aromatic hydrocarbons and cancer in man. *Environ Health Perspect* 104:1166, 1996.
37. Fischbein A: Occupational and environmental lead exposure. In Rom WN (ed): *Environmental and Occupational Medicine*, 2nd ed. Boston, Little, Brown, 1992, p 735.
38. Goyer RA: Results of lead research: prenatal exposure and neurological consequences. *Environ Health Perspect* 104:1050, 1996.
39. Loghman-Adham M: Renal effects of environmental and occupational lead exposure. *Environ Health Perspect* 105:928, 1997.
40. Costa M, et al: Molecular mechanisms of nickel carcinogenesis. *Environ Health Perspect* 102(Suppl 3):127, 1994.
41. Wolff MS, et al: Breast cancer and environmental risk factors: epidemiology and experimental findings. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 36:573, 1996.
42. Hunter DJ, et al: Plasma organochlorine levels and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 337:1253, 1997.
43. Peterson RE, et al: Environmental endocrine disruptors. In Boekelheide K, et al (eds): *Reproductive and Endocrine Toxicology*. Vol 10. New York, Elsevier Science, 1977, p 181.
44. Ashby J, et al: The challenge posed by endocrine-disrupting chemicals. *Environ Health Perspect* 105:164, 1997.
45. Huff J, et al: Carcinogenicity of TCDD: Experimental, mechanistic, and epidemiologic evidence. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 34:343, 1994.
46. Upton AC: Ionizing radiation. In Craighead JE (ed): *Pathology of Environmental and Occupational Disease*. St. Louis, Mosby, 1996, p 205.
47. Narayanan PK, et al:  $\alpha$  Particles initiate biological production of superoxide anions and hydrogen peroxide in human cells. *Cancer Res* 57:3963, 1997.
48. Janssen YMW, et al: Cell and tissue responses to oxidative damage. *Lab Invest* 69:261, 1993.
49. Smith ML, Fornace AJ Jr: Mammalian DNA damage-inducible genes associated with growth arrest and apoptosis. *Mutat Res* 340:109, 1996.
50. Eshhart EJ, et al: Latent transforming growth factor  $\beta$ 1 activation in situ: quantitative and functional evidence after low-dose  $\gamma$ -irradiation. *FASEB J* 11:1991, 1997.
51. Büttner C, et al: Local production of interleukin-4 during radiation-induced pneumonitis and pulmonary fibrosis in rats: macrophages as a prominent source of interleukin-4. *Am J Respir Cell Mol Biol* 17:315, 1997.
52. Murnane JP: Role of induced genetic instability in the mutagenic effects of chemical and radiation. *Mutat Res* 367:11, 1996.
53. Smith MA, et al: The secondary leukemias: challenges and research directions. *J Natl Cancer Inst* 88:407, 1996.
54. Greenblatt MS, et al: Mutations in the *p53* tumor suppressor gene: clues to cancer etiology and molecular pathogenesis. *Cancer Res* 54:4855, 1994.
55. Rosen CF: Ultraviolet radiation. In Craighead JE (ed): *Pathology of Environmental and Occupational Disease*. St. Louis, Mosby, 1996, p 193.
56. Fisher GJ, et al: Pathophysiology of premature skin aging induced by ultraviolet light. *N Engl J Med* 337:1419, 1997.
57. Tommasi S, et al: Sunlight induces pyrimidine dimers preferentially at 5-methylcytosine bases. *Cancer Res* 57:4727, 1997.
58. Smith ML, Fornace AJ Jr: *p53*-mediated protective responses to UV irradiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 94:12255, 1997.
59. Eiler MS, et al: Enhancement of DNA repair in human skin cells by thymidine dinucleotides: evidence for a *p53*-mediated mammalian SOS response. *Proc Natl Acad Sci USA* 94:12627, 1997.
60. Cleary SF: Electromagnetic energy. In Craighead JE (ed): *Pathology of Environmental and Occupational Disease*. St. Louis, Mosby, 1996, p 215.
61. Linet MS, et al: Residential exposure to magnetic fields and acute lymphoblastic leukemia in children. *N Engl J Med* 337:1, 1997.
62. Valberg PA, et al: Can low-level 50/60 Hz electric and magnetic fields cause biological effects? *Radiat Res* 148:2, 1997.
63. Rivara FP, et al: Injury prevention. *N Engl J Med* 337:543, 613, 1997.
64. Rodricks JV, Jackson BA: Food constituents and contaminants. In Lippmann M (ed): *Environmental Toxicants: Human Exposures and Their Health Effects*. New York, Van Nostrand Reinhold, 1992, p 266.
65. Detsky AL, et al: Is this patient malnourished? *JAMA* 271:54, 1994.
66. Tisdale MJ: Biology of cachexia. *J Natl Cancer Inst* 89:1763, 1997.
67. Bates CJ: Vitamin A. *Lancet* 345:31, 1995.
68. Fraser DR: Vitamin D. *Lancet* 345:104, 1995.
69. Meydani M: Vitamin E. *Lancet* 345:170, 1995.
70. Greenberg ER, Sporn MB: Antioxidant vitamins, cancer, and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 334:1189, 1996.
71. Shearer MJ: Vitamin K. *Lancet* 345:229, 1995.
72. Branda RF: Folic acid deficiency. In Craighead JE (ed): *Pathology of Environmental and Occupational Disease*. St. Louis, Mosby, 1996, p 170.
- 72a. Hill JO, Peters JC: Environmental contributions to the obesity epidemic. *Science* 280:1371, 1998.
73. Hirsch AL, Leibel RL: The genetics of obesity. *Hosp Pract* 33:55, 1998.
74. Leibel RL, et al: The molecular genetics of rodent single gene obesity. *J Biol Chem* 272:31937, 1997.
75. Flier JS, Maratos-Flier E: Obesity and hypothalamus: novel peptides, new pathways. *Cell* 92:437, 1998.
- 75a. O'Rahilly S: Life without leptin. *Nature* 392:330, 1998.
76. Jung RT: Obesity as a disease. *Br Med Bull* 53:307, 1997.
77. McCully KS: Homocysteine and vascular disease. *Nat Med* 2:386, 1996.
78. Hong WK, Sporn MB: Recent advances in chemoprevention of cancer. *Science* 278:1073, 1997.
79. Omenn GS, et al: Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET, the beta-carotene and retinol efficacy trial. *J Natl Cancer Inst* 88:1550, 1996.
80. Khuri FR, et al: Molecular epidemiology and retinoid chemoprevention of head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst* 89:199, 1997.



# Enfermedades durante la lactancia y la niñez

Deborah Schofield y Ramzi S. Cotran

## PESO AL NACER Y EDAD GESTACIONAL

### RETRAÑO DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO

### INMADUREZ DE ÓRGANOS Y SISTEMAS

- Pulmones
- Riñones
- Cerebro
- Hígado

### PUNTUACIÓN DE APGAR

### LESIONES OBSTÉTRICAS

### MALFORMACIONES CONGÉNITAS

## DEFINICIONES

### CAUSAS DE LAS MALFORMACIONES

- Causas genéticas
- Causas ambientales
- Causas multifactoriales

### MECANISMOS DE LAS MALFORMACIONES

### INFECCIONES PERINATALES

### INFECCIONES TRANSCERVICALES (ASCENDENTES)

### INFECCIONES TRANSPLENTARIAS (HEMATÓGENAS)

## INICIO DE LA SEPSIS

### SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA DEL RECIÉN NACIDO (SDR)

### ERITROBLASTOSIS FETAL: ENFERMEDAD HEMOLÍTICA DEL RECIÉN NACIDO

### ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO Y OTROS TRASTORNOS GENÉTICOS

### FENILCETONURIA

### GALACTOSEMIA

## FIBROSIS QUÍSTICA (MUCOVISCIDOSIS)

### SÍNDROME DE LA MUERTE SÚBITA DEL LACTANTE

### TUMORES Y LESIONES PSEUDOTUMORALES DEL LACTANTE Y EL NIÑO

### TUMORES BENIGNOS Y LESIONES PSEUDOTUMORALES

### TUMORES MALIGNOS

- Incidencia y tipos
- Neuroblastoma y ganglioneuroma
- Tumor de Wilms

Los niños no son simplemente «gente pequeña», ni sus trastornos meras variantes de las enfermedades del adulto. La mayoría de las afecciones de la niñez son exclusivas de esta etapa de la vida o al menos adoptan formas distintivas, por lo que se exponen por separado en este capítulo. Las enfermedades que se originan en el período perinatal son importantes debido a que representan una causa significativa de morbilidad y mortalidad en Estados Unidos. Como cabría esperar, las oportunidades de supervivencia de los recién nacidos vivos aumentan cada semana que pasa. La tasa de mortalidad durante la primera semana de vida es más de diez veces superior a la que existe en la segunda semana. Paradójicamente, esta notable diferencia re-

presenta, al menos en parte, un triunfo de la evolución de los cuidados médicos. La mejoría de los cuidados prenatales, la aplicación de métodos más eficaces para monitorizar la situación del feto y la realización con mayor frecuencia de la cesárea pretérmino cuando existen pruebas de sufrimiento fetal son factores que contribuyen a sacar de esta «espiral mortal» a los recién nacidos vivos que en años precedentes podrían haber nacido muertos. Esto da lugar a un aumento del número de lactantes de *alto riesgo*. A pesar de todo, la tasa de mortalidad neonatal en Estados Unidos ha disminuido desde las 20 muertes por 1000 habitantes, en 1970, hasta aproximadamente 7.5, en 1995<sup>1</sup>. Aunque la tasa de mortalidad infantil ha continuado disminu-

yendo para todos los lactantes, la de los americanos de raza negra sigue siendo más del doble (14.9 por 1000) que la de los de raza blanca (6.3 por 1000). Además, la tasa de mortalidad infantil en Estados Unidos ocupa el puesto vigésimo primero entre los países industrializados. No obstante, las variaciones en la frecuencia de comunicación de la mortalidad infantil que existe en los diferentes países puede explicar gran parte de las diferencias. Por ejemplo, las tasas de mortalidad con especificidad para el peso corporal son tan bajas en Estados Unidos como en cualquier otro país del mundo.

En cada etapa de su desarrollo el niño es víctima de grupos de trastornos en cierto modo diferentes. Los datos disponibles permiten estudiar cuatro intervalos de tiempo: 1) el período neonatal (las 4 primeras semanas de vida); 2) la lactancia (primer año de vida); 3) de 1 a 4 años de edad, y 4) desde los 5 hasta los 14 años. El período más peligroso es, incontestablemente, el neonatal. Nunca más se enfrentará el individuo a retos tan dramáticos como la transición desde la existencia intrauterina, dependiente, hasta la vida posnatal, independiente. En el momento en que se corta el cordón umbilical se redistribuye radicalmente la circulación a través del corazón y los pulmones. La función respiratoria debe asumir el papel de oxigenar la sangre. El mantenimiento de la temperatura corporal y otras constantes homeostáticas depende únicamente del organismo en ciernes. Todas estas adaptaciones hacen del neonato un ser especialmente vulnerable. El número de fallecimientos que se produce durante el primer año de vida es casi el doble del que presentan los niños de 1 a 14 años de edad.

Las principales causas de muerte durante la lactancia y la niñez se enumeran en la Tabla 11-1. Las alteraciones congénitas, los trastornos relacionados con la gestación acortada y con el bajo peso al nacer, y el síndrome de la muerte súbita del lactante (SMSL) representan las principales causas de muerte durante los primeros 12 meses de vida. Las perspectivas mejoran considerablemente una vez superado el primer año de vida. Hay que tener en cuenta, sin embargo, que las lesiones producidas por accidentes se han convertido en la principal causa de muerte en los dos siguientes grupos de edad (de 1 a 4 años y de 5 a 14 años) (Tabla 11-1). De las enfermedades naturales, las alteraciones congénitas y las neoplasias malignas, en orden de importancia, adquieren mayor trascendencia. Podría parecer que la vida es en cierto modo una carrera de obstáculos. Afortunadamente para la gran mayoría de nosotros, los obstáculos son superados o, aún mejor, evitados. Ahora se pueden estudiar más detalladamente las enfermedades específicas observadas durante las diferentes etapas del desarrollo del lactante y el niño.

## PESO AL NACER Y EDAD GESTACIONAL

Los niños nacidos antes de completar el período normal de gestación presentan mayores tasas de morbilidad y mortalidad que los nacidos a término. Los órganos vitales de los recién nacidos pretérmino son inmaduros y, por tanto, incapaces de adaptarse rápidamente a los primeros momentos de la vida extrauterina. Los recién nacidos que no han conseguido completar el crecimiento intrauterino normal pesan menos que los nacidos a término, y antiguamente se definía a los recién nacidos prematuros como aquéllos cuyo peso al nacer era inferior a 2500 g. No obstante, definir la premadurez únicamente por el

Tabla 11-1. CAUSAS DE MUERTE Y EDAD

Causas*	Frecuencia†
<b>Menores de 1 año: todas las causas</b>	752.4
Procesos perinatales	
Trastornos relacionados con el acortamiento de la gestación y con el bajo peso al nacer de causa inespecífica	
Síndrome de dificultad respiratoria	
Procesos relacionados con complicaciones maternas del embarazo	
Procesos relacionados con complicaciones de la placenta, el cordón umbilical y las membranas	
Hipoxia intrauterina y asfixia en el parto	
Anomalías congénitas	
Síndrome de la muerte súbita del lactante	
Infecciones y neumonía	
Accidentes y efectos adversos	
<b>1 a 4 años: todas las causas</b>	40.4
Accidentes y efectos adversos	
Anomalías congénitas	
Tumores malignos	
Homicidio e intervención legal	
Cardiopatías‡	
<b>5 a 14 años: todas las causas</b>	22.1
Accidentes y efectos adversos	
Tumores malignos	
Homicidio e intervención legal	
Anomalías congénitas	
Suicidio	
<b>15 a 24 años: todas las causas</b>	98.5
Accidentes y efectos adversos	
Homicidio	
Suicidio	
Tumores malignos	
Cardiopatías	

\* Las causas aparecen en orden decreciente de frecuencia. Las causas y las frecuencias en los lactantes y niños de hasta 14 años de edad se refieren a la estadística provisional de 1995<sup>1</sup>. Las causas y las frecuencias de los niños y adultos de 15 a 24 años aparecen promediadas con respecto al sexo y se refieren a la estadística provisional de 1994 (Singh GK, et al: Annual summary of births, marriages, divorces, and deaths: United States, 1994. Monthly Vital Statistics Report 43:26, 1995).

† Las frecuencias aparecen expresadas por cada 100 000 personas de la población general.

‡ Con exclusión de las cardiopatías congénitas.

peso al nacer resulta inexacto, porque el peso es sólo uno de los diversos parámetros del crecimiento intrauterino. Por ejemplo, un niño nacido con 2300 g de peso a las 34 semanas de gestación es muy probable que sea fisiológicamente inmaduro y, por tanto, que tenga mayor riesgo de padecer las consecuencias de la inmadurez de su sistema orgánico (como el síndrome de dificultad respiratoria [SDR] o la hiperbilirrubinemia transitoria) que un recién nacido a término de igual peso, pero con la madurez funcional correspondiente de la mayoría de los sistemas orgánicos. En consecuencia, se ha adoptado un sistema de clasificación que tiene en cuenta tanto la edad gestacional como el peso al nacer. Los recién nacidos se clasifican como:

- Apropriadados para la edad gestacional (AEG)
- Pequeños para la edad gestacional (PEG)
- Grandes para la edad gestacional (GEG)

Aquellos cuyo peso al nacer está entre los percentiles 10 y 90 para una edad gestacional dada son considerados AEG, mientras que los que se encuentran por encima o por debajo de estos límites se clasifican, respectivamente, como PEG y GEG. En cuanto a la edad gestacional, los nacidos antes de las 37 ó 38 semanas se denominan *pretérmino*, mientras que los alumbrados después de la semana 42 se consideran *posttérmino*. La utilidad de esta clasificación se ilustra en la Figura 11-1, en la que se representa gráficamente la correlación entre la edad gestacional, el peso al nacer y el riesgo de mortalidad perinatal. Por ejemplo, un recién nacido AEG de 1500 g nacido a las 32 semanas de gestación tiene un riesgo de mortalidad del 20 %, mientras que el riesgo de mortalidad de un recién nacido PEG de 700 g e igual edad gestacional alcanza el 65 %. La variación en las tasas de mortalidad (y morbilidad) observadas en estos diferentes grupos de peso al nacer y edad gestacional es un reflejo de las diferentes y características enfermedades que sufren dichos niños. Comentaremos brevemente el grupo de recién nacidos pequeños para la edad gestacional, ya que la prematuridad y el bajo peso al nacer son factores que explican una importante proporción de la mortalidad perinatal.

### Retraso del crecimiento intrauterino

En general, se acepta que al menos un tercio de los recién nacidos con menos de 2500 g de peso son nacidos a término y que, por tanto, presentan hipocrecimiento pero no inmadurez. Así pues, el retraso del crecimiento intrauterino (RCIU) es una causa frecuente del nacimiento de niños PEG. El RCIU significativo (habitualmente asimétrico) se observa a veces en

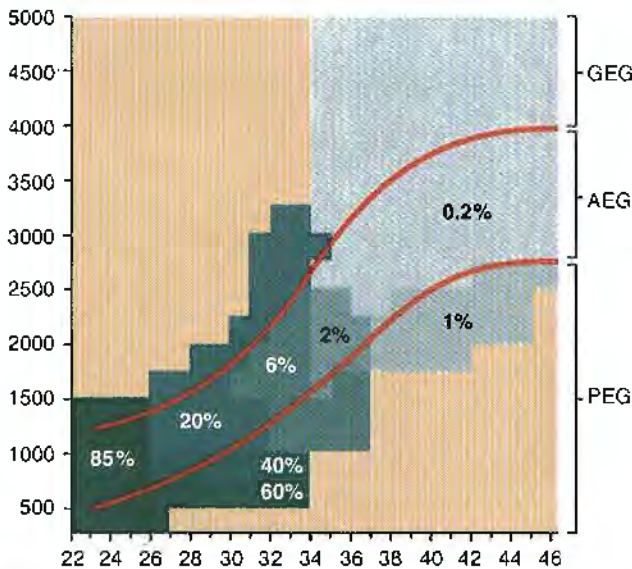


Figura 11-1

Riesgo de mortalidad neonatal según los datos reales de 14 413 nacidos vivos en la University of Colorado Health Sciences Center desde 1974 hasta 1980. Las áreas con diferentes sombreados se corresponden con diferentes riesgos de mortalidad. Por ejemplo, un niño nacido a las 36 semanas de gestación y que pese 1250 g tiene un riesgo de mortalidad del 6 %. Si el mismo niño pesa 3000 g, el riesgo desciende hasta el 0.2 %. (Reproducido con permiso de Koops B, et al: Neonatal mortality risk in relation to birth weight and gestational age; update. *J. Pediatr.* 101:969, 1982.)

lactantes cuyo peso está por encima del percentil 5 a 10 con relación a su edad. El RCIU puede detectarse antes del parto midiendo ecográficamente diversos parámetros fetales, como el diámetro biparietal, el perímetro craneal, el perímetro abdominal, la longitud del fémur (indicativa de la longitud total del feto), la relación perímetro craneal/perímetro abdominal, la relación longitud del fémur/perímetro abdominal y el volumen intrauterino total. Aunque en un porcentaje importante de los recién nacidos con RCIU la etiología es desconocida, los factores que se sabe provocan RCIU pueden dividirse en tres grandes grupos: fetales, placentarios y maternos.

- **Fetales.** Los factores fetales son aquellos que disminuyen intrínsecamente el potencial de crecimiento del feto aunque el aporte de nutrientes desde la madre sea adecuado. Entre estas afecciones fetales destacan los *trastornos cromosómicos*, las *anomalías congénitas* y las *infecciones congénitas*<sup>2</sup>. Los trastornos cromosómicos se pueden detectar en hasta el 17 % de los fetos con RCIU, y en hasta el 66 % de los fetos con malformaciones demostradas mediante ecografía<sup>3</sup>. En el primer grupo, los trastornos son: triploidia (7 %), trisomía 18 (6 %), trisomía 21 (1 %), trisomía 13 (1 %) y diversas deleciones y translocaciones (2 %). La posibilidad de *infección fetal* se debe considerar en todos los lactantes con RCIU. Los microorganismos y cuadros infecciosos responsables con mayor frecuencia del RCIU son: citomegalovirus, rubéola, sífilis y toxoplasmosis. Los recién nacidos PEG por factores fetales se caracterizan habitualmente por un retraso del crecimiento simétrico (también denominado *RCIU proporcionado*), lo que significa que todos los sistemas orgánicos están afectados de forma similar<sup>4</sup>.

- **Placentarios.** El vigoroso crecimiento fetal durante el tercer trimestre de gestación somete a la vía de abastecimiento uteroplacentaria a grandes demandas. Por tanto, la idoneidad del crecimiento placentario durante el trimestre anterior es extremadamente importante, y la *insuficiencia uteroplacentaria es una causa importante de retraso del crecimiento*. Esta insuficiencia puede ser debida a *alteraciones vasculares umbilicales-placentarias* (como ocurre en la arteria umbilical única, en la inserción anómala del cordón o en el hemangioma placentario), *desprendimiento placentario*, *placenta previa*, *trombosis e infarto placentarios*, *infección de la placenta* o *gestaciones múltiples* (Capítulo 24). En algunos casos, la placenta puede ser pequeña sin causas subyacentes detectables.

Las causas placentarias de RCIU pueden dar lugar a un retraso del crecimiento asimétrico (o desproporcionado) del feto respetando relativamente el cerebro. Desde el punto de vista fisiológico, este tipo general de RCIU se considera como una disminución del crecimiento en la segunda mitad de la gestación debido a la disponibilidad limitada de nutrientes u oxígeno<sup>5</sup>.

El *mosaicismo confinado a la placenta* es otra posible causa de RCIU recientemente descubierta<sup>6</sup> y se ha documentado en hasta el 2 % de embarazos viables estudiados mediante biopsia de vellosidades coriónicas a las 9 a 11 semanas de gestación. En general, el mosaicismo cromosómico es consecuencia de mutaciones genéticas viables producidas tras la formación del cigoto. El tipo de mosaicismo cromosómico resultante depende del momento del desarrollo y de la célula origen de la mutación. Por ejemplo, las



mutaciones genéticas que se producen en el momento de la primera o segunda división poscigótica dan lugar a un mosaicismo constitucional generalizado del feto y de la placenta. Por el contrario, si la mutación se produce más tarde durante la división del trofoblasto o de las células progenitoras extraembrionarias de la masa interna de células (aproximadamente, el 90 % de los casos), el resultado sería una anomalía genética limitada a la placenta: mosaicismo placentario confinado (Fig. 11-2). Las consecuencias fenotípicas de este mosaicismo placentario dependen de la anomalía citogenética específica y del porcentaje de células afectadas. Las trisomías cromosómicas, y en particular la trisomía 7, representan la alteración más frecuentemente documentada.

■ **Maternos.** Los factores maternos son, con mucho, los más frecuentemente asociados con recién nacidos PEG, ya que muchas afecciones maternas pueden provocar una disminución del flujo placentario. Las enfermedades vasculares, como la *toxemia* y la *hipertensión crónica*, son a menudo la causa subyacente. Aunque la lista de los trastornos maternos asociados a los recién nacidos PEG es larga<sup>7</sup>, hay algunos factores evitables que merecen mencionarse, como el *consumo de narcóticos*, el *consumo de alcohol* y el *tabaquismo importante*. Los *medicamentos* que pueden provocar un RCIU son los *teratógenos clásicos*, como los *antimetabolitos*, y algunos *fármacos terapéuticos* de uso frecuente, como la *fenitoína* (Dilantin). La *malnutrición materna* (en particular, la *hipoglucemia prolongada*) también puede afectar al crecimiento fetal, si bien la asociación entre los recién nacidos PEG y el estado de nutrición de la madre es compleja.

Los recién nacidos PEG se enfrentan a una trayectoria difícil no sólo en el período perinatal, donde la lucha por la supervivencia es el objetivo primordial, sino también durante la niñez y la vida adulta. Dependiendo de la etiología subyacente del RCIU y, en menor parte, del grado de premadurez, existe un riesgo significativo de morbilidad en forma de discapacidad importante, disfunción cerebral, trastornos del aprendizaje, o trastornos visuales y auditivos.

## Inmadurez de los órganos y sistemas

Uno de los problemas fundamentales a los que se enfrentan los recién nacidos pretérmino, independientemente del peso al nacer, es la inmadurez funcional y a veces estructural de diversos órganos. Los más perjudicados son, como es lógico, aquellos que además son PEG. La inmadurez puede ser la causa directa de muerte en los recién nacidos pretérmino muy precoces e influye significativamente en la evolución probable de otros, por lo que es conveniente estudiar las características de inmadurez de los órganos más vitales.

## PULMONES

El desarrollo de los pulmones durante la primera mitad de la vida fetal consiste esencialmente en la formación de un sistema de conductos ramificados desde el intestino primitivo anterior, que con el tiempo dará lugar a la tráquea, los bronquios y los bronquiolos. Los alvéolos empiezan a diferenciarse

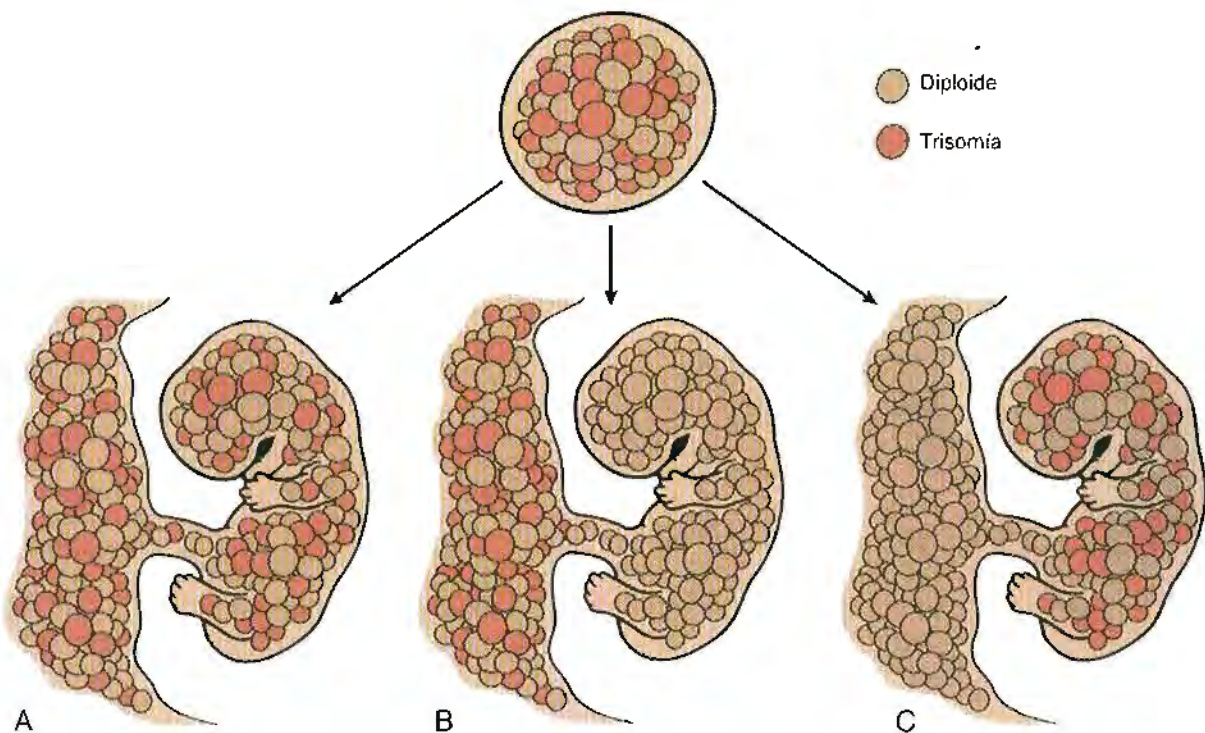


Figura 11-2

Representación esquemática del mosaicismo cromosómico constitucional. A, Generalizado; B, Confinado a la placenta. C, Confinado al embrión. (Modificado y reproducido de Kalousek, DK: Confined placental mosaicism and intrauterine development. *Pediatr Pathol* 10:69, 1990.)

aproximadamente en el séptimo mes de gestación. Al principio, son imperfectos con paredes gruesas y grandes cantidades de tejido conjuntivo inter e intralobulillar, y presentan un epitelio de tipo cuboideo. Los vasos sanguíneos están dentro de dicho tejido conjuntivo y no en contacto íntimo con los espacios alveolares (Fig. 11-3). Entre las semanas 26 y la 32 de gestación, el epitelio cuboideo muestra una transición hacia las células epiteliales alveolares planas tipo I y hacia las células tipo II que contienen cuerpos lamelares (Capítulo 16). La posterior maduración de los pulmones conlleva una reducción de los tejidos intersticiales y un aumento del número de capilares. No obstante, incluso a término, los alvéolos son pequeños y los tabiques considerablemente más gruesos que los del adulto. El desarrollo de los alvéolos continúa tras el nacimiento, alcanzándose la dotación alveolar completa del adulto alrededor de los 8 años de edad.

Así pues, macroscópicamente los pulmones inmaduros están sin expandir y aparecen rojos y carnosos. Los espacios alveolares presentan una expansión incompleta y habitualmente contienen un precipitado proteináceo rosado y células epiteliales escamosas ocasionales. La presencia de grandes cantidades de restos amnióticos, como escamas, lanugo y moco, suele indicar una dificultad respiratoria prenatal.

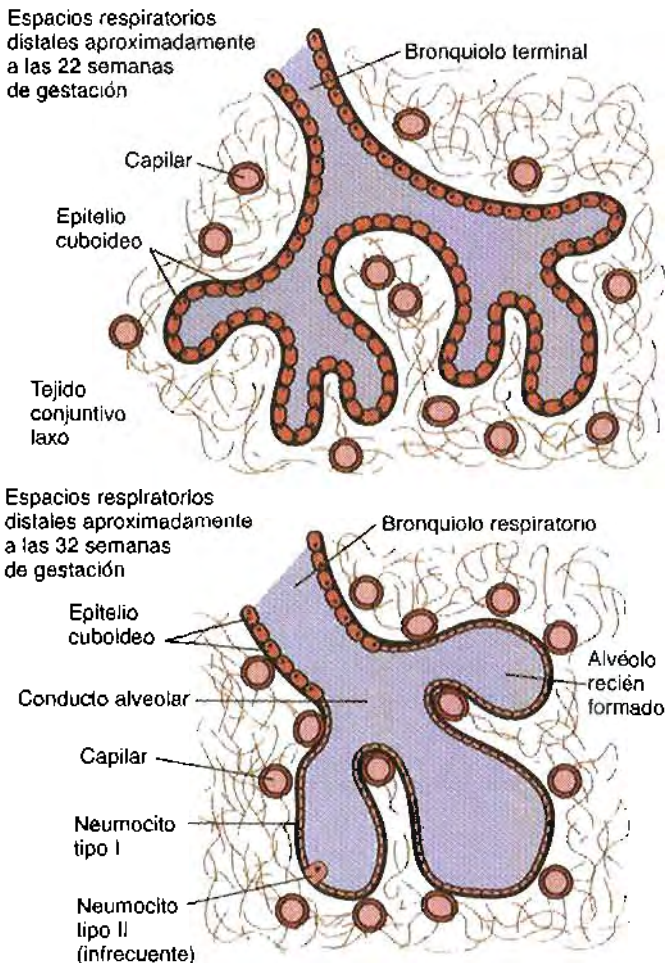


Figura 11-3

Dibujos esquemáticos de la maduración del pulmón fetal.

## RIÑONES

La formación de los glomérulos en el recién nacido pretérmino es incompleta. Pueden verse glomérulos primitivos en la zona subcapsular. Estas estructuras tienen un aspecto glandular, organoide, otorgada por la presencia de células cuboideas en las capas parietal y visceral de la cápsula de Bowman. Sin embargo, los glomérulos más profundos están bien formados, y la función renal es adecuada para permitir la supervivencia.

## CEREBRO

El cerebro tampoco está completamente desarrollado en el recién nacido pretérmino. La superficie es relativamente lisa y está desprovista de las típicas circunvoluciones observadas en los hemisferios cerebrales del adulto. La sustancia cerebral es blanda, gelatinosa y friable, y el límite entre las sustancias gris y blanca está mal definido. Esta falta de separación es atribuible en gran parte a la escasa mielinización de los fibras nerviosas. Afortunadamente, a pesar de este hipodesarrollo, los centros cerebrales vitales están lo suficientemente desarrollados, incluso en el recién nacido muy inmaduro, como para mantener la función del sistema nervioso central. No obstante, la homeostasis no es perfecta y el recién nacido pretérmino presenta dificultades para mantener una temperatura normal constante y tiene un escaso control vasomotor, una respiración irregular, inercia muscular y sudación tenue.

## HÍGADO

El hígado, aunque grande en relación con el tamaño del recién nacido pretérmino, carece de madurez fisiológica. Parte de este aumento de tamaño se debe a la persistencia de la hematopoyesis extramedular en este órgano. Muchas o la mayoría de las funciones del hígado son marginalmente suficientes para cubrir las demandas a las que se ve sometido. Casi todos los recién nacidos, y en especial aquellos de bajo peso al nacer, tienen un período transitorio de *ictericia fisiológica* durante la primera semana de vida posnatal. Esta ictericia se debe tanto a la lisis de los eritrocitos fetales como a la insuficiencia de la función excretora biliar de las células hepáticas.

## Puntuación de Apgar

La puntuación de Apgar, concebida por la doctora Virginia Apgar, es un método clínicamente útil para evaluar el estado fisiológico y la reactividad del recién nacido, y de este modo sus posibilidades de supervivencia<sup>6</sup>. La Tabla 11-2 señala los cinco parámetros que deben evaluarse y su forma de cuantificación. El recién nacido puede ser evaluado al minuto o a los 5 minutos. Una puntuación total de 10 indica que el niño está en la mejor situación posible. La correlación entre la puntuación del test de Apgar y la mortalidad durante los primeros 28 días de vida es extraordinaria. Los recién nacidos con una puntuación de 0 ó 1 a los 5 minutos tienen una mortalidad del 50 % durante el primer mes de vida. Ésta disminuye hasta el 20 % con una puntuación de 4 y hasta casi el 0 % cuando la puntua-

Tabla 11-2. EVALUACIÓN DEL RECIÉN NACIDO\*

Signo	0	1	2
Frecuencia cardíaca	Ausente	Menor de 100	Mayor de 100
Esfuerzo respiratorio	Ausente	Lento, irregular	Adecuado, llanto
Tono muscular	Ausente	Cierta flexión de las extremidades	Movimientos activos
Respuesta a la punta del catéter en la fosa nasal (comprobada después de limpiar la orofaringe)	Ausencia de respuesta	Muecas	Tos o estornudo
Color	Azul, pálido	Cuerpo rosado, extremidades azules	Completamente rosado

\* Sesenta segundos después de finalizar el parto del lactante (con independencia de la eliminación del cordón y la placenta), se evalúan los cinco signos objetivos y a cada uno de ellos se le da una puntuación de 0, 1 ó 2. La puntuación total de 10 indica que el lactante está en la mejor condición posible.

Modificado de Appgar V: A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Anesth Analg* 32:260, 1953.

ción es de 7 o más<sup>9</sup>. Aunque el test de Appgar tiene un valor establecido para predecir la morbilidad perinatal, especialmente en los recién nacidos con peso normal al nacer, no es un indicador fiable de la morbilidad neurológica a largo plazo<sup>10</sup>.

## LESIONES OBSTÉTRICAS

Las lesiones obstétricas son una causa importante de enfermedad y de muerte en los lactantes y durante los primeros años de vida. Ningún recién nacido es inmune a las lesiones del nacimiento, si bien el riesgo y el tipo de lesión son diferentes entre los recién nacidos GEG y los recién nacidos AEG y PEG. Estas lesiones afectan con mayor frecuencia a la cabeza, el sistema esquelético, el hígado, las glándulas suprarrenales y los nervios periféricos. Teniendo en cuenta la violencia de las fuerzas expulsivas a las que se expone el frágil feto, resulta sorprendente que las lesiones obstétricas sean relativamente infrecuentes.

La morbilidad asociada a las lesiones obstétricas puede ser aguda (como la debida a fracturas) o el resultado de secuelas de aparición tardía (p. ej., tras una lesión de los nervios o el cerebro). La distribución de las lesiones en un gran hospital, en orden decreciente de frecuencia, es la siguiente<sup>11</sup>: fractura de clavícula, lesión del nervio facial, lesión del plexo braquial, lesión intracraneal, fractura de húmero y laceraciones. No es sorprendente que los recién nacidos GEG presenten un mayor riesgo de lesiones obstétricas, en particular de aquellas que afectan al sistema esquelético y a los nervios periféricos. Sólo se describirán aquí brevemente las lesiones de la cabeza, ya que son las de carácter más ominoso<sup>12</sup>.

La hemorragia intracraneal es la lesión obstétrica importante más frecuente. En general, se supone que estas hemorragias están en relación con un moldeado excesivo de la cabeza o con cambios súbitos en su forma al someterla a la presión de

un fórceps o de una expulsión precipitada y brusca. El parto prolongado, la hipoxia, los trastornos hemorrágicos o las anomalías vasculares intracraneales son factores predisponentes de importancia. La hemorragia puede surgir por desgarros en la duramadre o por rotura de los vasos que atraviesan el cerebro. El parénquima cerebral puede sufrir desgarros o contusiones que pueden dar lugar a hemorragias intraventriculares o a hemorragia en el propio parénquima cerebral. Sea cual sea su origen, las hemorragias intracraneales son de gran importancia porque provocan: aumentos bruscos de la presión intracraneal; lesiones intracerebrales; herniación del bulbo o de la base del cerebro a través del agujero occipital, y una depresión grave y a menudo mortal de la función de los centros bulbares vitales.

El *caput succedaneum* y el *cefalohematoma* son tan frecuentes, incluso en los partos normales no complicados, que apenas merecen ser denominados *lesiones obstétricas*. El primero hace referencia a la acumulación progresiva de líquido intersticial en los tejidos blandos del cuero cabelludo, dando lugar a un área normalmente circular de edema, congestión y tumefacción en la zona de la cabeza que empieza a introducirse en el canal uterino inferior. Se puede producir una hemorragia en el cuero cabelludo, ocasionando un cefalohematoma. Ambas lesiones tienen poca trascendencia clínica y su importancia reside sólo en que *deben diferenciarse de las fracturas de cráneo con hemorragia y edema concomitantes*. Aproximadamente, en el 25 % de los cefalohematomas existe una fractura de cráneo subyacente. Estas fracturas craneales pueden ser debidas a una expulsión súbita o precipitada, al empleo incorrecto de fórceps, y a un parto prolongado con desproporción entre el tamaño de la cabeza fetal y el canal del parto.

## MALFORMACIONES CONGÉNITAS

Las malformaciones congénitas son defectos morfológicos presentes en el momento del nacimiento, si bien pueden no ser clínicamente evidentes hasta etapas posteriores de la vida. El término *congénito* no implica ni excluye que las malformaciones tengan una base genética. Se calcula que cerca del 3 % de los recién nacidos presenta una *malformación importante*, definida como una malformación de importancia estética o funcional<sup>13</sup>. Como se señala en la Tabla 11-3, constituyen una causa importante de mortalidad infantil y afectan al 20-25 % de los lactantes que fallecen en el período perinatal. Es más, siguen siendo una causa importante de enfermedad, discapacidad y muerte durante los primeros años de vida. En realidad, las malformaciones observadas en los nacidos vivos representan las alteraciones menos graves del desarrollo embrionario y compatibles con el nacimiento de un niño vivo. Posiblemente, el 20 % de los huevos fecundados sean tan anómalos que se malogran desde el principio. Anomalías menos graves pueden ser compatibles con la supervivencia precoz del feto sólo para dar lugar a abortos espontáneos. A medida que disminuye la gravedad del trastorno, se alcanza un nivel que permite una supervivencia intrauterina más prolongada, finalizando algunos en mortinatos y permitiendo, los menos importantes, el nacimiento de niños vivos a pesar de las minusvalías impuestas.

## Definiciones

Antes de continuar es importante definir algunos términos empleados para los diferentes tipos de errores de la morfogénesis: *malformaciones*, *deformaciones*, *trastornos disruptivos*, *secuencias* y *síndromes*.

- Las *malformaciones* son anomalías intrínsecas producidas durante el proceso del desarrollo. Pueden seguir diversos patrones. Algunas, como las cardiopatías congénitas y la anencefalia (ausencia de cerebro), afectan a un solo sistema corporal, mientras que en otros casos pueden coexistir múltiples anomalías con participación de muchos órganos. Las malformaciones se comentarán brevemente más adelante.
- Las *deformaciones*, a diferencia de las malformaciones, aparecen más tarde durante la vida fetal y representan una alteración de la forma o la estructura secundaria a *factores mecánicos*. Suelen manifestarse como anomalías de la configuración, la forma o la posición del cuerpo y, en general, se asocian con un riesgo mucho menor de recurrencia en los hermanos siguientes. La *compresión uterina* es el factor subyacente más frecuente en los recién nacidos con deformaciones. Esto se debe en parte a que entre la 35ª y la 38ª semanas de gestación el crecimiento rápido del feto supera al ritmo de crecimiento del útero, al tiempo que existe una disminución relativa de la cantidad de líquido amniótico (que normalmente actúa como amortiguador). Así pues, incluso el feto normal está sometido a una cierta compresión por parte del útero. Diversos factores aumentan la probabilidad de que una compresión excesiva del feto dé lugar a deformaciones. Son *factores maternos* la primera gestación, el útero pequeño, las malformaciones uterinas (útero bicorne) y los leiomiomas. Los *factores fetales* o *placentarios* son el oligohidramnios, los fetos múltiples y la presentación fetal anormal. Un ejemplo de deformación son los pies zambos, componentes a menudo de la secuencia de Potter descrita más adelante.
- Los *trastornos disruptivos* o *interrupciones*, el tercer error importante de la morfogénesis, se producen a consecuencia de una destrucción secundaria o una interferencia con un órgano o región corporal previamente normal en su desarrollo. Las alteraciones disruptivas pueden estar provocadas por factores extrínsecos o por interferencias internas, como las agresiones vasculares, y no son hereditarias. El ejemplo clásico son las *bridas amnióticas*, que indican una rotura del amnios con formación de bandas que pueden comprimir, unirse a o rodear partes del feto en crecimiento (Fig. 11-4).
- Una *secuencia* es un patrón de anomalías en cascada. Aproximadamente, la mitad de las malformaciones representa una única anomalía. En los casos restantes, se observan múltiples anomalías congénitas. En algunos casos, la constelación de anomalías se puede explicar por una única aberración localizada de la organogénesis (malformación, trastorno disruptivo o deformación), que provoca efectos secundarios en otros órganos.

Un buen ejemplo es la *secuencia del oligohidramnios* (o de *Potter*) (Fig. 11-5). El oligohidramnios (disminución del líquido amniótico) puede estar provocado por una gran variedad de trastornos maternos, placentarios o fetales sin relación entre sí. Causas de oligohidramnios son: la pérdida crónica de líquido amniótico por una rotura del amnios, la



Figura 11-4

Síndrome de las bridas amnióticas. Obsérvese la placenta a la derecha del diagrama y la banda de amnios extendiéndose desde la porción superior del saco amniótico y rodeando la pierna del feto. (Cortesía de la Dra. Theonia Boyd, Children's Hospital of Boston.)

insuficiencia uteroplacentaria por una hipertensión materna o una toxemia grave, y la agenesia renal del feto (pues la orina fetal es uno de los componentes fundamentales del líquido amniótico). La compresión fetal asociada con un oligohidramnios importante da lugar a un fenotipo clásico en el recién nacido, con una facies aplanada y alteraciones en la posición de los pies y las manos (Fig. 11-6). Puede haber luxación de las caderas. El crecimiento de la pared torácica y de su contenido también está comprometido, por lo que a menudo los pulmones son hipoplásicos y en ocasiones son los responsables del fallecimiento del feto. Es frecuente encontrar nódulos en el amnios (*amnion nodosum*).

- Un *síndrome* es una constelación de anomalías congénitas que se cree están patogeóticamente relacionadas y que, a diferencia de lo que ocurre en la secuencia, *no pueden* explicarse basándose en un único defecto localizado.

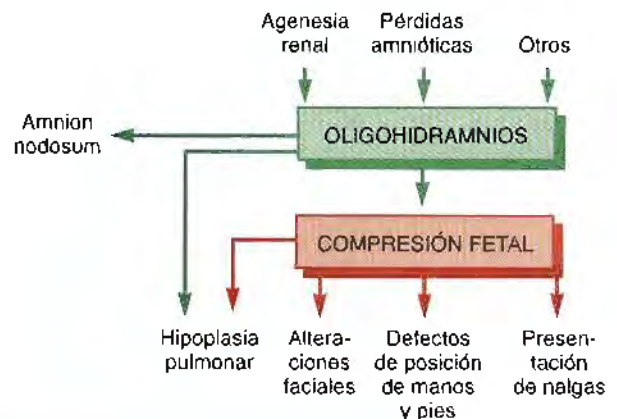


Figura 11-5

Representación esquemática de la patogenia de la secuencia del oligohidramnios.



Figura 11-6

Lactante con la secuencia del oligohidramnios. Se pueden observar los rasgos faciales aplanados y el pie derecho deformado (*talipes equinovarus*).

Los síndromes tienen casi siempre un solo agente etiológico, como una infección viral o una alteración cromosómica específica, que afecta simultáneamente a diversos tejidos. El síndrome se denomina *enfermedad* cuando se conoce la causa subyacente del trastorno. Por ejemplo, en el niño que presenta manchas café con leche y neurofibromas múltiples se establece el diagnóstico de neurofibromatosis (Capítulo 6).

- Además de las descripciones globales anteriores, hay que definir algunos términos con especificidad de órgano. La *agenesia* se refiere a la ausencia completa de un órgano y de su esbozo embrionario. La *aplasia*, un término íntimamente relacionado con el anterior, se refiere también a la ausencia de un órgano, pero debida a un fracaso del desarrollo de su esbozo embrionario. La *atresia* describe la falta de una abertura, normalmente de una víscera hueca, como la tráquea o el intestino. La *hipoplasia*, o desarrollo incompleto de un órgano con un menor número de células, es una forma menos grave de aplasia, mientras que la *hiperplasia* hace mención a lo contrario, es decir, al desarrollo exagerado de un órgano con un aumento del número de células. La alteración de un órgano o tejido debida a un aumento o a una disminución del tamaño (más que del número) de las células se denomina, respectivamente, *hipertrofia* o *hipotrofia*. Por último, la *displasia*, en el contexto de las malformaciones (frente al de las neoplasias), describe una organización anómala de las células.

## Causas de las malformaciones

Hubo un tiempo en el que se creía que la presencia de una malformación externa visible era un castigo divino contra la maldad, creencia que ponía en peligro, a veces, la vida de la madre. Aunque hoy en día sabemos muchas cosas acerca de algunas bases moleculares de las malformaciones, la causa exacta de al menos la mitad de los casos sigue siendo desconocida. Las causas habituales de las malformaciones pueden agruparse en tres grandes categorías: genéticas, ambientales y multifactoriales (Tabla 11-3).

### CAUSAS GENÉTICAS

Las malformaciones que se sabe tienen un origen genético pueden dividirse en dos grupos:

- Las asociadas a aberraciones cromosómicas
- Las secundarias a mutaciones genéticas aisladas

Existe un tercer grupo que se sospecha es el resultado de una *herencia multifactorial*, término que implica la interacción de

**Tabla 11-3. CAUSAS DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS EN EL SER HUMANO**

Causa	Recién nacidos vivos con malformación (%)
<b>Genéticas</b>	
Aberraciones cromosómicas	10-15
Herencia mendeliana	2-10
<b>Ambientales</b>	
Infecciones materno-placentarias	2-3
Rubéola	
Toxoplasmosis	
Sífilis	
Citomegalovirus	
Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)	
Enfermedades de la madre	6-8
Diabetes	
Fenilcetonuria	
Endocrinopatías	
Fármacos y productos químicos	1
Alcohol	
Antagonistas del ácido fólico	
Andrógenos	
Fenitoína	
Talidomida	
Warfarina	
Ácido 13- <i>cis</i> -retinoico	
Otros	
Irradiación	1
<b>Multifactoriales (genes múltiples ± ambiente)</b>	20-25
<b>Desconocidas</b>	40-60

Adaptado de Stevenson RE, et al (eds): *Human Malformations and Related Anomalies*. New York, Oxford University Press, 1993, p. 115.

dos o más genes de poco efecto con factores ambientales, y que se expondrá por separado.

Prácticamente todos los *síndromes cromosómicos* (Capítulo 6) se caracterizan por anomalías congénitas. Entre el 10 y el 15 % de los nacidos vivos con malformaciones congénitas presenta anomalías en el cariotipo, pero sólo una, la trisomía 21 (síndrome de Down), alcanza la frecuencia de 1 por cada 1000 nacimientos totales. Las siguientes en orden de frecuencia son el síndrome de Klinefelter, el síndrome de Turner y la trisomía 13 (síndrome de Patau). Los demás síndromes cromosómicos asociados a malformaciones son muy raros. *La gran mayoría de estas aberraciones citogenéticas se deben a defectos de la gametogénesis y por tanto no son familiares.* No obstante, existen anomalías cromosómicas heredables, como la translocación del síndrome de Down, transmitida de una generación a otra, que dan lugar a alteraciones estructurales con un patrón familiar.

Las *mutaciones genéticas aisladas* de gran impacto pueden dar lugar a malformaciones importantes que, como cabría esperar, siguen los patrones de herencia de Mendel<sup>14, 15</sup>. De ellas, aproximadamente el 90 % se hereda de forma autosómica dominante o recesiva, mientras que el resto lo hace con un patrón ligado al cromosoma X. Aunque estas aberraciones genéticas explican sólo un porcentaje relativamente pequeño de las malformaciones, se han dirigido abundantes esfuerzos de investigación hacia su descubrimiento. Entre estas entidades infrecuentes se encuentran las malformaciones relativamente menos graves de los miembros: polidactilia (aumento en el número de los dedos), sindactilia (deformación de los dedos) y braquidactilia (dedos cortos). Algunas de ellas, como se verá más adelante, se deben a mutaciones en los genes HOX. No obstante, todavía existen dudas acerca de la forma de herencia de otras malformaciones congénitas, y no se puede excluir la herencia multifactorial. En algunas malformaciones, como la holoprosencefalia (Capítulo 30), las mutaciones en más de un gen pueden dar lugar a un fenotipo similar. Además, existe una serie de síndromes malformativos en los que se producen anomalías múltiples en trastornos con formas de transmisión mendeliana, como el síndrome de Marfan y las mucopolisacaridosis (Capítulo 6).

## CAUSAS AMBIENTALES

Los factores ambientales a los que se expone la madre durante el embarazo, como las infecciones virales, los fármacos y las radiaciones, pueden inducir malformaciones en el feto y en el niño<sup>16</sup>. Como se comentará más adelante, se sabe que muchos compuestos carcinógenos en el período posnatal son teratógenos en el feto.

■ **Virus.** En la etiología de las malformaciones congénitas se ha implicado a una gran cantidad de virus, como los responsables de la rubéola, las enfermedades de inclusión por citomegalovirus, el herpes simple, la varicela-zóster, la gripe, la parotiditis, y las infecciones por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y enterovirus. De ellos, el virus de la rubéola y el citomegalovirus son los más investigados. Con todos los virus, es de vital importancia la edad gestacional en la que se produce la infección materna. *El período de riesgo para la infección por rubéola se extiende desde poco después de la concepción hasta la 16.ª semana*

*de gestación*, siendo el peligro en las primeras 8 semanas mayor que en las 8 segundas. La incidencia de malformaciones disminuye desde el 50 % hasta el 20 y el 7 %, respectivamente, si la infección se produce en el primero, el segundo o el tercer trimestre del embarazo. Los defectos fetales son extremadamente variables, pero la tríada principal, denominada *síndrome de rubéola*, está constituida por cataratas, cardiopatías (conducto arterioso persistente, hipoplasia o estenosis de la arteria pulmonar, comunicación interventricular, tetralogía de Fallot) y sordera.

La infección intrauterina por citomegalovirus, casi siempre asintomática, es la infección viral fetal más frecuente<sup>17</sup>. Este proceso viral se trata detalladamente en el Capítulo 9; *el período de máximo riesgo es el segundo trimestre del embarazo.* La organogénesis es casi completa al final del primer trimestre, por lo que las malformaciones congénitas son menos frecuentes que en la rubéola; no obstante, los efectos de las lesiones inducidas por el virus en los órganos ya formados a menudo son graves. La afectación del sistema nervioso central es una de las principales características, y las manifestaciones clínicas más notables son el retraso mental, la microcefalia, la sordera y la hepatoesplenomegalia.

■ **Fármacos y otras sustancias químicas.** Existen numerosos fármacos y compuestos químicos sospechosos de ser teratógenos, pero quizá menos del 1 % de las malformaciones congénitas se deba a dichos agentes. La lista comprende la talidomida, los antagonistas del ácido fólico, las hormonas androgénicas, el alcohol, los anticonvulsivos, la warfarina (anticoagulante oral) y el ácido 13-*cis*-retinoico, empleado en el tratamiento del acné grave. La *talidomida*, utilizada antaño en Europa como tranquilizante, provocó una frecuencia extraordinariamente alta (entre 50 y 80 %) de malformaciones en los miembros de los fetos expuestos. El *alcohol*, el compuesto quizás más consumido hoy en día, es teratógeno. Los recién nacidos afectados presentan un retraso del crecimiento, microcefalia, comunicación interauricular, fisuras palpebrales cortas, hipoplasia del maxilar y otras muchas anomalías menores. Este conjunto de trastornos se denomina *síndrome alcohólico fetal*<sup>18</sup>.

■ **Radiación.** La radiación, además de ser mutágena y carcinógena, es teratógena. La exposición a grandes dosis de radiación durante el período de la organogénesis da lugar a malformaciones como microcefalia, ceguera, defectos craneales, espina bífida y otras deformidades. Dicha exposición se producía antiguamente cuando se empleaba la radioterapia para el tratamiento del cáncer de cuello uterino.

## CAUSAS MULTIFACTORIALES

Los factores genéticos y ambientales que se acaban de describir pueden ser responsables de no más de la mitad de las malformaciones congénitas humanas. Las causas de la inmensa mayoría de los defectos presentes al nacer, entre ellas algunos trastornos relativamente frecuentes como el labio leporino y el paladar hendido, siguen siendo desconocidas. Puede ser que dichas malformaciones requieran la herencia de un cierto número de genes mutantes y su interacción con el ambiente antes de que se exprese el trastorno. En el caso de la luxación congénita de cadera, por ejemplo, se cree que la profundidad del acetábulo y la laxitud de los ligamentos están determinados genéticamente, pero habría un importante fac-

**Tabla 11-4. FRECUENCIA APROXIMADA DE LAS MALFORMACIONES CONGÉNITAS MÁS FRECUENTES EN ESTADOS UNIDOS**

Malformación	Frecuencia por cada 10 000 partos
Pie zambo sin alteraciones del sistema nervioso central	25.7
Conducto arterioso permeable	16.9
Comunicación interventricular	10.9
Labio hendido con o sin paladar hendido	9.1
Espina bífida sin anencefalia	5.5
Hidrocefalia congénita sin anencefalia	4.8
Anencefalia	3.9
Deformidad por reducción (musculoesquelética)	3.5
Atresia rectal e intestinal	3.4

Adaptado de James LM: Maps of birth defect occurrence in the U.S., birth defects monitoring program (BDMP)/CPHA. 1970-1987. *Teratology* 48:551, 1993.

tor ambiental responsable: la posición franca de nalgas en el útero, con las caderas flexionadas y las rodillas extendidas. En la Tabla 11-4 se presenta la frecuencia aproximada de algunas de las malformaciones más frecuentes en Estados Unidos. En la comunicación de muchas malformaciones son frecuentes la variabilidad temporal y regional. Por ejemplo, entre 1979 y 1989, se produjo una disminución porcentual media anual en

la incidencia de anencefalia de 6.4 y un incremento anual medio en la incidencia de comunicación interauricular de 22.0<sup>19</sup>.

## Mecanismos de las malformaciones

La patogenia de las malformaciones congénitas es compleja y todavía mal conocida. Se describirán en primer lugar algunos principios generales de la patología del desarrollo que son relevantes, con independencia del agente etiológico.

*El momento en que se produce el insulto teratogéno influye de forma importante en la aparición y el tipo de malformación producida (Fig. 11-7)<sup>13</sup>.* El desarrollo intrauterino del ser humano puede dividirse en dos fases: 1) el período embrionario, que ocupa las 9 primeras semanas del embarazo, y 2) el período fetal, que finaliza en el momento del nacimiento. En el *período embrionario precoz* (3 primeras semanas tras la fecundación), un agente lesivo puede dañar a suficientes células como para provocar la muerte y el aborto, o bien a unas pocas, permitiendo probablemente al embrión recuperarse sin defectos en su desarrollo. *Entre la tercera y la novena semanas del embrión es extraordinariamente vulnerable a la teratogénesis, con una sensibilidad máxima en la cuarta y la quinta semanas.* Es en este período cuando se crean los órganos a partir de las capas de células germinales. El *período fetal* que sigue a la organogénesis está marcado fundamentalmente por el crecimiento y la posterior maduración de los órganos, con una no-

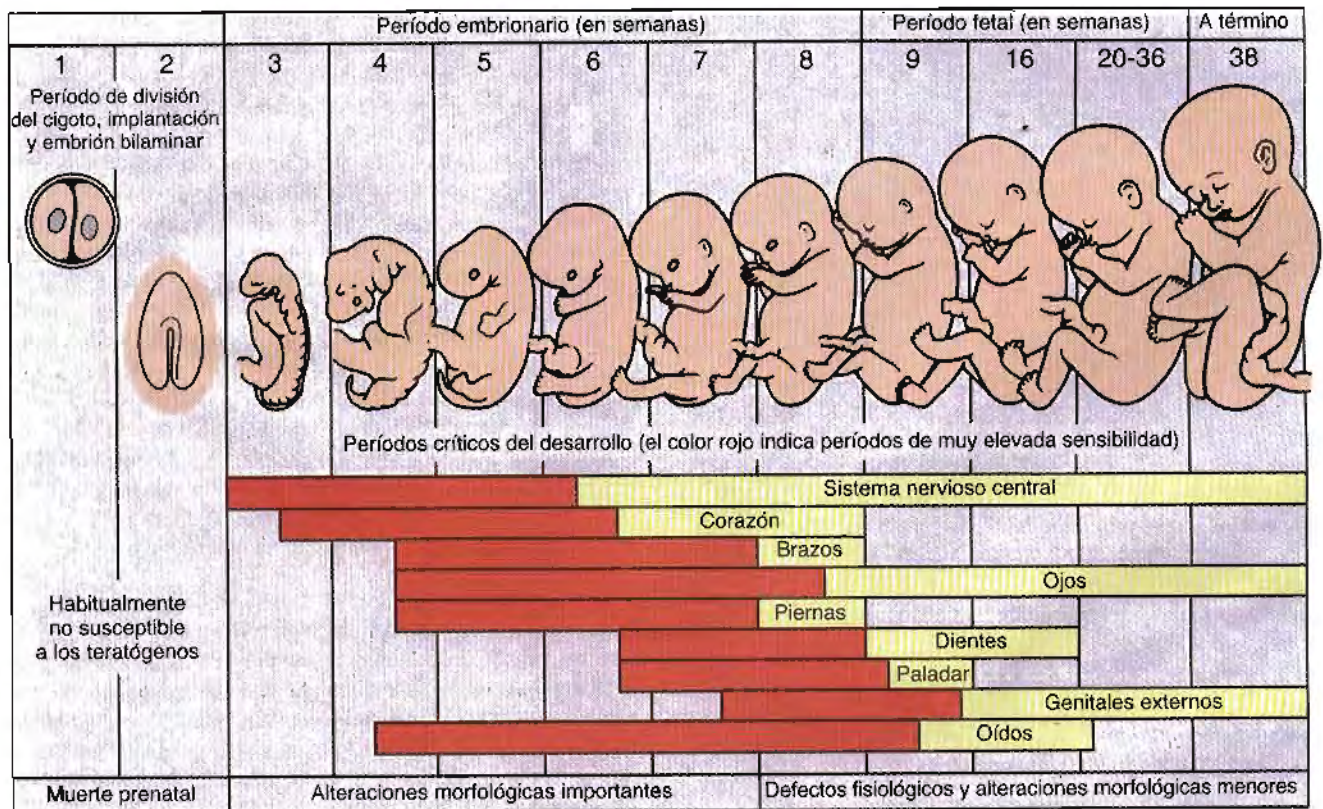


Figura 11-7

Períodos críticos del desarrollo de diferentes órganos y sistemas, con las malformaciones resultantes. (Modificado de Moore KL: *The Developing Human*, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1993, p. 156.)

table disminución de la susceptibilidad a los agentes teratógenos. En su lugar, el feto puede padecer retraso del crecimiento o lesiones en los órganos ya formados. Así pues, un determinado agente puede producir malformaciones diferentes si la exposición se produce en momentos diferentes de la gestación.

*Los teratógenos y los defectos genéticos pueden actuar en varios niveles de la morfogénesis normal.* Estos niveles son los siguientes<sup>14</sup>:

- **Migración celular** adecuada hacia localizaciones predeterminadas que influyen en el desarrollo de otras estructuras.
- **Proliferación celular**, que determina el tamaño y la forma de los órganos embrionarios.
- **Interacciones celulares** entre los tejidos procedentes de estructuras diversas (p. ej., ectodermo, mesodermo), lo que influye en la diferenciación de uno o ambos tejidos.
- **Asociaciones célula-matriz**, que influyen en el crecimiento y la diferenciación.
- **Muerte celular programada (apoptosis)** que, como ya se ha visto, permite la organización ordenada de los tejidos y órganos durante la embriogénesis (Capítulo 1).
- **Influencias hormonales y fuerzas mecánicas**, que influyen en la morfogénesis en muchos niveles de la misma.

Estos acontecimientos están influidos, durante el desarrollo, por las mismas moléculas reguladoras del crecimiento (p. ej., factores de crecimiento), interacciones de la matriz celular, vías de transducción de señales, y genes (p. ej., genes asociados a la apoptosis) descritos en los Capítulos 1 a 4 y que también participan en la curación de las heridas y en la neoplasia. Por ejemplo, la familia del factor de transformación del crecimiento- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) comprende, además de los TGF- $\beta$ -1, TGF- $\beta$ -2 y TGF- $\beta$ -3 descritos anteriormente, moléculas que inducen el mesodermo (activina), que influyen en la morfogénesis ósea (proteína morfogenética ósea) y que provocan la inhibición del desarrollo de los conductos de Müller<sup>20</sup>. Existe un número creciente de ejemplos en los que las aberraciones inducidas espontánea y experimentalmente en los factores de crecimiento se asocian a malformaciones congénitas. Por ejemplo, existe una asociación entre mutaciones poco frecuentes del TGF- $\alpha$  y la fisura palatina<sup>21</sup>, y las mutaciones de algunos de los genes de la familia TGF- $\beta$  producen malformaciones en ratones<sup>20</sup>. Otro ejemplo espectacular es el papel del gen del tumor de Wilms (WT-1), que es un gen supresor tumoral que actúa como represor de la transcripción tras la estimulación por el factor de crecimiento (Capítulo 8; véase también más adelante en este capítulo). El gen WT-1 se expresa en momentos críticos del desarrollo urogenital. Las mutaciones del WT-1 se asocian con malformaciones urogenitales, y la delección del gen en ratones transgénicos provoca una agenesia renal (ausencia de riñones)<sup>22</sup>. De la misma forma, los ratones obtenidos por ingeniería genética con aberraciones o deficiencias de la fibronectina o de algunas integrinas mueren como embriones o bien nacen con defectos congénitos<sup>23</sup>. Los teratógenos pueden producir alteraciones disruptivas en las migraciones celulares. Por ejemplo, la alteración de la formación de la matriz colágena provocada por el cadmio en animales de laboratorio da lugar a alteraciones craneofaciales importantes secundarias a la inhibición de la migración celular desde la cresta neural. Los fármacos anticonvulsivos, por el contrario, alteran la diferenciación adecuada del mesénquima y originan fisuras palatinas en los roedores.

Debido a que muchas malformaciones congénitas reflejan el fracaso de la *morfogénesis* normal durante el desarrollo, es razonable esperar que las alteraciones de los genes que controlan estos acontecimientos puedan provocar defectos congénitos. Dos de estas clases de genes merecen una mención especial.

- **Genes homeodominio (homeobox)**. Las clases de genes que se sabe son importantes en la modelación del embrión abarcan aquellas que contienen regiones conservadas consideradas importantes para la regulación de la transcripción. Una de estas clases, los genes HOX, fue identificada por primera vez en el estudio de la *Drosophila* mutante, *antennapedia*, en la que las patas aparecen en la posición que normalmente ocupan las antenas. Los genes HOX tienen una secuencia de 180 nucleótidos, apodada *homeodominio* (*homeobox*), con propiedades de unión al DNA y conservada entre especies tan dispares como los insectos y el hombre. En los vertebrados, *estos genes han sido implicados en el modelaje de los miembros, las vértebras y las estructuras craneofaciales*. La introducción de genes HOX alterados en ratones transgénicos, la exposición del embrión a compuestos químicos que se sabe producen un aumento o una disminución de la expresión de los genes HOX, las mutaciones, y la delección experimental de aquellos genes (*genes activados*) producen con frecuencia malformaciones concordantes con su supuesto papel en el desarrollo embrionario<sup>24</sup>. En el ser humano, las mutaciones del gen HOX D-13 causan simpodactilia (dedos extra) en los individuos heterocigotos<sup>25</sup>, mientras que las mutaciones del HOX A-13 producen braquidactilia (dedos cortos) y malformaciones uterinas<sup>25a</sup>.

Los genes homeodominio en sí mismos están regulados por otros genes y presentan interacción con otros genes diámeta distintos. Los genes que regulan la familia HOX también están implicados en la teratogénesis<sup>26</sup>. Por ejemplo, el derivado de la vitamina A (retinol), *ácido iodo-trans-retinoico*, es esencial para el desarrollo normal, y su ausencia durante la embriogénesis da lugar a una constelación de malformaciones que afectan a múltiples órganos y sistemas, entre ellos los ojos, el aparato genitourinario, el aparato cardiovascular, el diafragma y los pulmones (Fig. 11-8, *izquierda*)<sup>27</sup>. Por el contrario, *el ácido retinoico en sí mismo es un conocido teratógeno humano*. Los hijos de madres tratadas con ácido retinoico por acné grave presentan un fenotipo predecible (*embriopatía por ácido retinoico*), que incluye defectos del sistema nervioso central, cardíacos y craneofaciales (Fig. 11-8, *derecha*)<sup>28</sup>. En animales de experimentación, la exposición al ácido retinoico da lugar a alteraciones reproducibles en la expresión de los genes HOX y causa una amplia gama de malformaciones congénitas estructurales cuya naturaleza está determinada por la dosis y el momento en el que se produce la exposición<sup>29</sup>. No se conocen con precisión los mecanismos por los que el ácido retinoico interactúa con estos genes en un embrión normal ni tampoco la forma por la que se producen las malformaciones. Una posibilidad (Fig. 11-8, *centro*) es que las malformaciones estén en relación con la expresión diferencial temporal y espacial de los receptores nucleares de ácido retinoico (RAR; RXR) y de las proteínas celulares de unión al ácido retinoico (CRABP), que determinan la actividad de los complejos



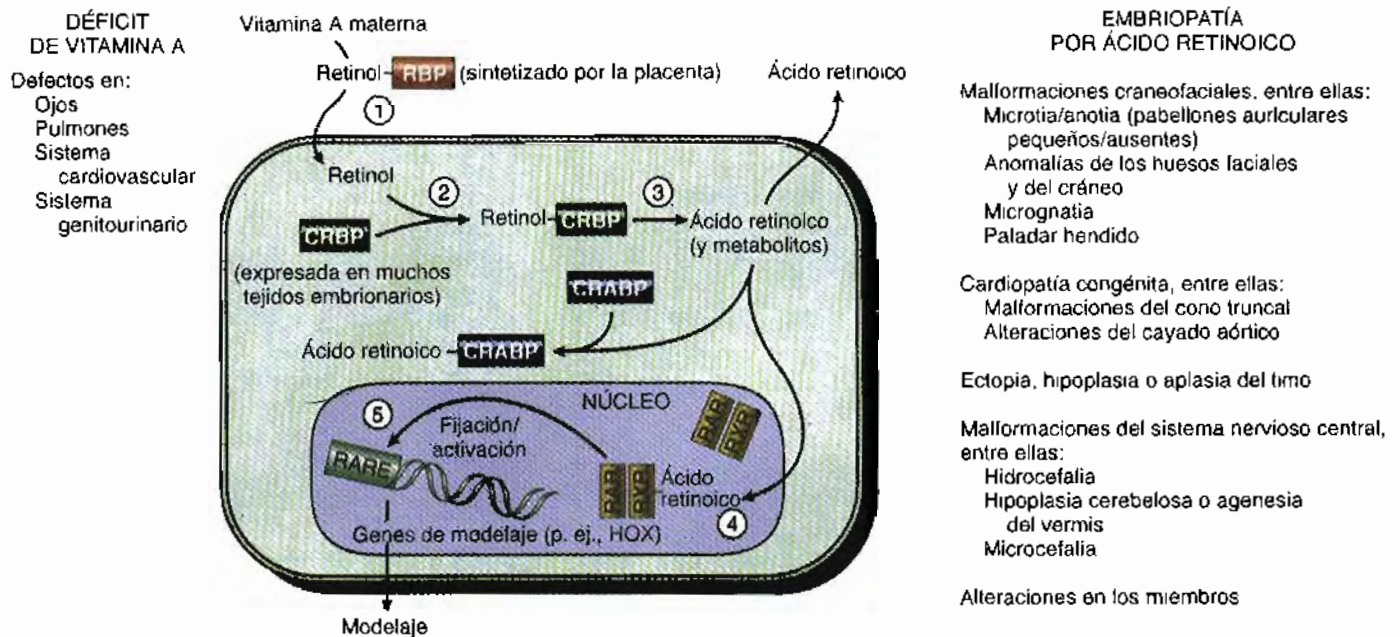


Figura 11-8

Representación esquemática del papel postulado para el ácido retinoico en el desarrollo normal, de las características generales de su déficit (déficit de vitamina A) (izquierda) y de la endocrinopatía por ácido retinoico (derecha). 1. El retinol en la circulación materna está unido a la proteína fijadora de retinol (RBP), que es sintetizada por la placenta y que alcanza la circulación fetal. 2. Una vez en las células fetales, el retinol se une a la proteína citoplásmica fijadora de retinol (CRBP), que 3) regula la conversión a ácido retinoico y metabolitos. El ácido retinoico permanece en el citoplasma (unido a la proteína citoplásmica/celular fijadora de ácido retinoico [CRABP]) o 4) se introduce en el núcleo, donde se une a receptores nucleares de ácido retinoico (RAR, RXR). El complejo ácido retinoico-receptor actúa como regulador transcripcional de diferentes genes de modelaje (p. ej., HOX) que poseen el elemento adecuado de respuesta al ácido retinoico (RARE). La expresión de las proteínas de fijación y de los receptores en diversos tejidos y en diferentes momentos de la embriogénesis puede ser un mecanismo que permita modular de manera selectiva la acción del ácido retinoico. Esta expresión diferencial también puede explicar el patrón de alteraciones que se observa en el déficit de vitamina A y en la embriopatía por ácido retinoico.

receptores del ácido retinoico como reguladores de la transcripción de los genes HOX (Fig. 11-8, centro)<sup>30</sup>.

■ **Genes PAX.** Otra familia de genes que intervienen en el desarrollo es la constituida por los genes PAX, que se caracterizan por una secuencia de 384 pares de bases, la *paired box*. De la misma forma que en la familia HOX, los genes PAX muestran un elevado grado de conservación a lo largo de la evolución<sup>31</sup>; codifican proteínas de unión a DNA y, por tanto, parecen actuar como factores de transcripción. Sin embargo, al contrario que los genes HOX, sus patrones de expresión sugieren que actúan de manera aislada y no en combinación temporal o espacial. Las mutaciones en dos de los genes PAX son causa de malformaciones en el ser humano. El gen PAX-3 aparece mutado en el síndrome de Waardenburg, caracterizado por alteraciones congénitas en la pigmentación y sordera, mientras que las mutaciones del gen PAX-6 pueden dar lugar a ausencia congénita del iris, o aniridia. Al mismo tiempo, los genes PAX pueden actuar también como protooncogenes, debido a que su expresión excesiva se acompaña de la aparición de tumores. Se han identificado translocaciones con afectación de PAX 3 y 7 en la mayor parte de los casos de rhabdomyosarcoma alveolar, y en un subgrupo de linfomas se observan translocaciones que afectan al gen PAX 5. Se supone que el gen PAX 2 está implicado en un subgrupo de pacientes con tumor de Wilms y que desempeña un papel importante en el desarrollo renal<sup>32</sup>.

## INFECCIONES PERINATALES

Las infecciones del embrión, del feto y del neonato se manifiestan de diversas maneras y se mencionan como factores etiológicos en el Capítulo 9 (Enfermedades infecciosas) y en otras muchas secciones de este capítulo. Aquí se expondrán únicamente las vías de infección y la cronología de la misma. En general, las infecciones fetales y perinatales se adquieren a través de una de las dos vías principales: la *transcervical* (también denominada *ascendente*) y la *transplacentaria* (o *hematógena*). En ocasiones, se producen por una combinación de ambas vías, de modo que un microorganismo ascendente infecta al endometrio y posteriormente pasa a la corriente sanguínea fetal a través de las vellosidades coriónicas.

### Infecciones transcervicales (ascendentes)

La mayor parte de las infecciones bacterianas y algunas virales (como el herpes simple II) se adquieren a través de la vía cervicovaginal. Estas infecciones ascendentes pueden contraerse *in utero* o cerca del momento del nacimiento. En general, el feto adquiere la infección, bien inhalando el líquido amniótico infectado hacia sus pulmones poco antes de nacer, o bien al pasar a través de un canal del parto contaminado. El nacimiento pretérmino no es infrecuente en estos niños y puede estar relacionado con el daño y la rotura del saco amniótico.

co, consecuencia directa de la inflamación, o con la inducción del parto debida a la liberación de prostaglandinas por los neutrófilos infiltrados. La corioamnionitis de las membranas placentarias y la *funisitis* (inflamación del cordón umbilical) suelen ser demostrables, aunque la presencia o ausencia y la gravedad de la corioamnionitis no se relaciona necesariamente con la gravedad de la infección fetal. En el feto infectado por inhalación de líquido amniótico, las secuelas más importantes son la neumonía, la sepsis y la meningitis.

## Infecciones transplacentarias (hematógenas)

La mayor parte de las infecciones parasitarias y virales y algunas bacterianas (p. ej., *Listeria*, *Treponema*) alcanzan el torrente sanguíneo fetal por vía transplacentaria a través de las vellosidades coriónicas. Esta transmisión hematogena puede producirse en cualquier momento de la gestación o, en ocasiones, como en el caso de los virus de la hepatitis B y de la inmunodeficiencia humana (VIH), en el momento del parto mediante una transfusión materno-fetal<sup>33</sup>. Sus manifestaciones clínicas son muy variables, dependiendo fundamentalmente del microorganismo causal y del momento de la gestación en el que tiene lugar la infección.

Algunas infecciones, como las producidas por *parvovirus B19* (que causa la *quinta enfermedad* en la madre), se han asociado a abortos espontáneos, mortinato, hidropesía fetal y anemia congénita<sup>34</sup>. El virus puede unirse a diferentes tipos celulares, pero la replicación se produce únicamente en las células eritroides, y se puede identificar el efecto citopático viral diagnóstico en las células progenitoras eritroides tardías de los recién nacidos infectados (Fig. 11-9).

Las infecciones TORCH están causadas por toxoplasma (*T*), virus de la rubéola (*R*), citomegalovirus (*C*), herpes virus (*H*), y otra serie de bacterias y virus (*O*). Se agrupan juntas porque producen manifestaciones clínicas y patológicas similares. Estas últimas son: fiebre, encefalitis, coriorretinitis, hepatoesplenomegalia, neumonitis, miocarditis, anemia hemolítica y lesiones cutáneas vesiculohemorrágicas. Adquiridas al principio de la gestación, estas infecciones también pueden provocar secuelas crónicas en los niños mayores, como retraso mental y del crecimiento, cataratas, cardiopatías congénitas y defectos óseos.

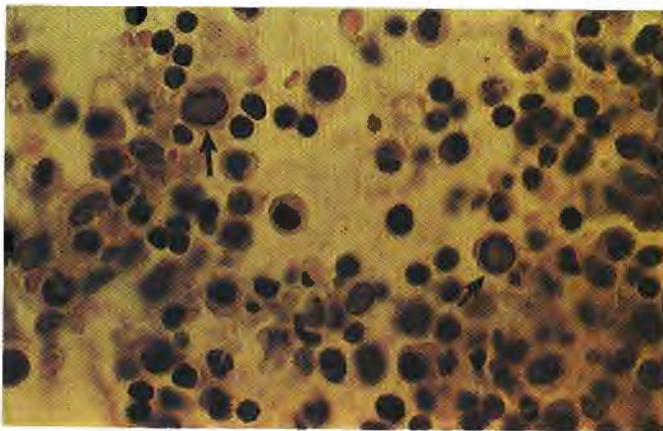


Figura 11-9

Médula ósea de un lactante infectado por parvovirus B19. Las flechas señalan dos precursores eritroides con grandes inclusiones intranucleares homogéneas y un ribete periférico de cromatina residual.

## Inicio de la sepsis

Las infecciones perinatales también se pueden agrupar clínicamente en función de si producen sepsis de *comienzo precoz* o *tardío*. La mayor parte de los casos de sepsis de comienzo precoz son adquiridas al nacer o un poco antes, y suelen dar lugar a signos y síntomas clínicos de neumonía, sepsis y en ocasiones meningitis en los primeros 4 ó 5 días de vida. Los estreptococos del grupo B representan el microorganismo aislado con mayor frecuencia en las sepsis de comienzo precoz, y también son la causa más frecuente de meningitis bacteriana<sup>35</sup>. Las infecciones por *Listeria* y *Candida*, por el contrario, requieren un período de inoculación del microorganismo y la aparición de la sintomatología clínica, y representan ejemplos de la sepsis de comienzo tardío.

## SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA DEL RECIÉN NACIDO

Existen muchas causas de dificultad respiratoria en el recién nacido, como la sedación excesiva de la madre, el traumatismo craneal fetal durante el parto, la aspiración de sangre o líquido amniótico, y la hipoxia intrauterina secundaria al enrollamiento del cordón umbilical alrededor del cuello. Sin embargo, la causa más frecuente es el SDR, también conocido como *enfermedad de la membrana hialina* debido a que se forman *membranas* en los espacios respiratorios periféricos de los lactantes que fallecen debido a este proceso. Aproximadamente, cada año se comunican 60 000 casos de SDR en Estados Unidos, con una cifra total anual de fallecimientos de 5000.

En los lactantes no tratados (los que no reciben sustancia tensoactiva [surfactante]), el SDR se presenta de forma estereotípica y caracterizada por la aparición de un cuadro clínico típico que se describe a continuación. El recién nacido casi siempre es pretérmino y AEG. Existe una asociación fuerte, pero no invariable, con la diabetes materna y el parto por cesárea. Puede ser necesario reanimar al recién nacido, si bien la respiración rítmica y la coloración normal se suelen restablecer al cabo de unos minutos. Sin embargo, poco después, habitualmente en unos 30 minutos, la respiración va haciéndose más difícil, aparece una retracción de las costillas inferiores y del esternón durante la inspiración, y comienza a escucharse un quejido espiratorio. En las horas siguientes, se agrava la dificultad respiratoria y la cianosis se hace evidente. Se pueden escuchar estertores finos en ambos campos pulmonares. La radiografía de tórax obtenida en ese momento suele mostrar pequeñas condensaciones reticulogranulares uniformes, dando lugar a la imagen denominada «en vidrio esmerilado». Al principio, la administración de oxígeno disminuye la cianosis; puede haber una recuperación durante las siguientes 12 a 24 horas, pero en la enfermedad florida persiste la dificultad res-

piratoria, aumenta la cianosis y ni siquiera la administración de oxígeno al 80 % por diversos métodos de ventilación consigue mejorar la situación. Pueden aparecer entonces flaccidez, falta de reactividad y períodos de apnea, signos que pueden presagiar el fallecimiento. No obstante, si el tratamiento consigue evitar la muerte durante los 3 ó 4 primeros días, el niño tiene grandes posibilidades de recuperarse<sup>36</sup>.

**Etiología y patogenia.** La inmadurez pulmonar es el principal sustrato para el desarrollo de esta afección. Puede observarse en recién nacidos a término, pero es mucho menos frecuente que en «aquéllos que llegaron antes de tiempo a este mundo respirable»<sup>37</sup>. La incidencia de SDR es inversamente proporcional a la edad gestacional. Se calcula que afecta aproximadamente al 60 % de los niños nacidos antes de las 28 semanas de gestación, al 15 ó 20 % de los nacidos entre las semanas 32 y 36, y a menos del 5 % de los nacidos después de 37 semanas de gestación<sup>38</sup>.

*El defecto fundamental en el SDR es un déficit de la sustancia tensoactiva pulmonar.* Como se describe en el Capítulo 16, la sustancia tensoactiva consta fundamentalmente de dipalmitoil fosfatidilcolina, pequeñas cantidades de fosfatidilglicerol y al menos dos proteínas que se cree son importantes para la función normal de la sustancia tensoactiva *in vivo*<sup>39</sup>. La sustancia tensoactiva disminuye la tensión de la superficie de los alvéolos y, de este modo, la presión necesaria para mantener la abertura alveolar, y mantiene la expansión de los alvéolos variando la tensión de la superficie según el tamaño alveolar. En el feto, es sintetizada por las células alveolares tipo II, sobre todo a partir de la 35.<sup>a</sup> semana de gestación. Al nacer, la primera respiración de la vida necesita una elevada presión inspiratoria para expandir los pulmones. Cuando los niveles de sustancia tensoactiva son normales, los pulmones retienen hasta el 40 % del volumen de aire residual tras la primera respiración. De esta forma, las respiraciones posteriores requerirán una presión inspiratoria menor. Si hay un déficit de sustancia tensoactiva, los pulmones se colapsan en cada respiración sucesiva, obligando al niño a efectuar un trabajo tan intenso como el de la primera respiración. El problema de la rigidez de los pulmones atelectásicos se complica con la flexibilidad de la pared torácica, que se retrae al descender el diafragma. La progresión de la atelectasia y la disminución de la distensibilidad pulmonar dan lugar a una cascada de acontecimientos, que se muestra en la Figura 11-10, cuyo resultado es la aparición de un exudado rico en proteínas y fibrina en los espacios alveolares con formación de membranas hialinas. Las membranas de fibrina-hialina son una barrera para el intercambio gaseoso y dan lugar, por tanto, a la retención de dióxido de carbono e hipoxemia. La hipoxemia altera aún más la síntesis de sustancia tensoactiva, cerrando así el círculo vicioso.

La síntesis de sustancia tensoactiva está regulada por diversas hormonas y factores de crecimiento, como el cortisol, la insulina, la prolactina y la tiroxina. El papel de los glucocorticoides es especialmente importante. Los corticoides inducen la formación de los lípidos y las apoproteínas de la sustancia tensoactiva en los pulmones fetales<sup>40</sup>. La síntesis puede estar inhibida en los hijos de madres diabéticas por los elevados niveles sanguíneos compensadores de insulina, que contrarresta los efectos de los corticoides. Esto puede explicar, en parte, por qué los hijos de madres diabéticas tienen mayor riesgo de desarrollar un SDR.

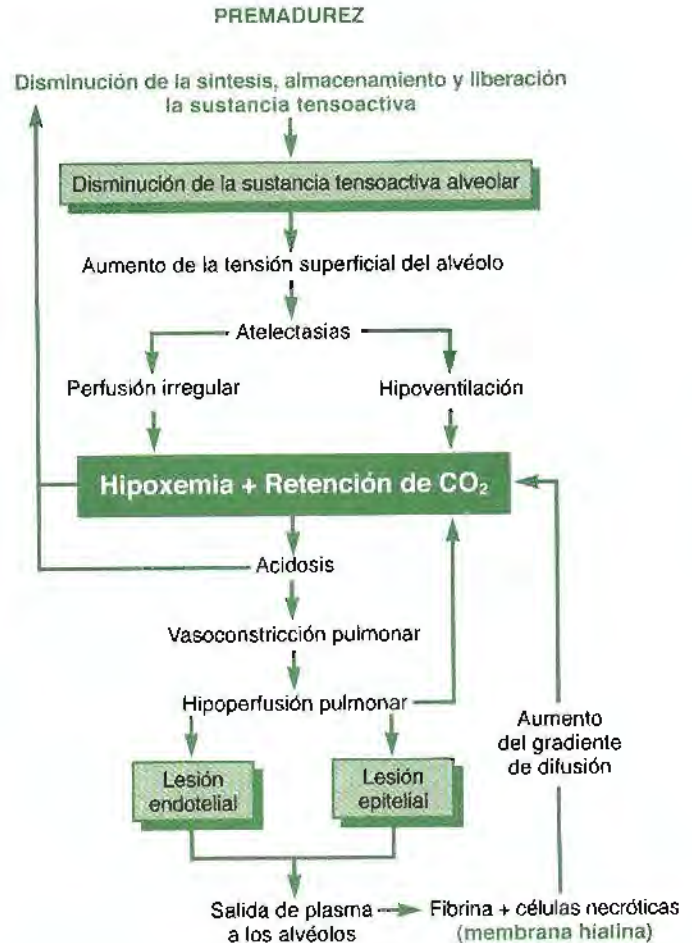


Figura 11-10

Representación esquemática de la fisiopatología del síndrome de dificultad respiratoria (véase el texto).

**MORFOLOGÍA.** Los pulmones son característicos en el examen macroscópico. Aunque de tamaño normal, parecen sólidos, sin aire, de color rojo púrpura como el hígado, y suelen hundirse en el agua. En la exploración microscópica, los alvéolos están poco desarrollados y los que existen aparecen colapsados. Cuando el niño muere precozmente en el curso de la enfermedad se observan restos celulares necróticos en los bronquiolos terminales y en los conductos alveolares. Más adelante, el material necrótico se incorpora a las membranas hialinas eosinófilas que tapizan los bronquiolos respiratorios, los conductos alveolares y alvéolos al azar, sobre todo los alvéolos proximales (Fig. 11-11). Las membranas están constituidas en gran parte por fibrinógeno y fibrina mezclados con restos celulares derivados principalmente de los neumocitos tipo II necróticos. La secuencia de acontecimientos que da lugar a la formación de membranas hialinas se recoge en la Figura 11-10. La reacción inflamatoria neutrófila asociada a estas membranas es notablemente escasa. Las lesiones de la enfermedad de la membrana hialina no se observan nunca en los mor-

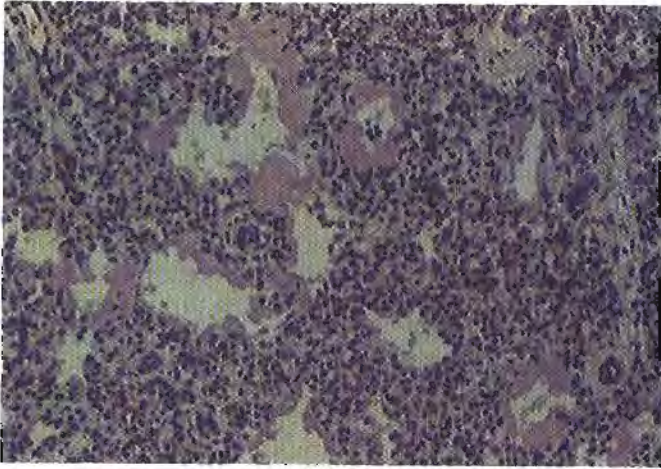


Figura 11-11

Enfermedad de las membranas hialinas. Existe atelectasia alternada con dilatación de los alvéolos. Se pueden observar las gruesas membranas hialinas eosinófilas revistiendo los alvéolos dilatados.

finatos ni en los niños fallecidos pocas horas después de nacer.

En los niños que sobreviven más de 48 horas, se observan cambios de reparación en los pulmones. El epitelio alveolar prolifera bajo la superficie de la membrana, que puede descamarse hacia el espacio alveolar, donde puede sufrir una digestión parcial o una fagocitosis por parte de los macrófagos.

**Evolución clínica.** Aunque ya se ha comentado la presentación clínica clásica antes de la era de tratamiento con sustancia tensoactiva exógena o surfactante, el curso clínico real y el pronóstico del síndrome de la dificultad respiratoria neonatal son difíciles de predecir en cada caso, porque dependen mucho de la madurez y el peso al nacer del niño, del tratamiento empleado y de la rapidez con que éste se ha instaurado. Uno de los puntos clave del control del SDR es su prevención, bien retrasando el parto hasta que los pulmones fetales alcancen la madurez o bien induciendo la maduración pulmonar en el feto de riesgo. Para alcanzar dichos objetivos es primordial valorar con precisión la madurez de los pulmones del feto. Las secreciones pulmonares se eliminan hacia el líquido amniótico, por lo que el análisis de los fosfolípidos del líquido amniótico permite calcular el nivel de sustancia tensoactiva del revestimiento alveolar. La administración profiláctica de sustancia tensoactiva exógena desde el momento del nacimiento en niños muy prematuros (edad gestacional < 26 a 28 semanas) y la administración sintomática de sustancia tensoactiva a niños prematuros de mayor edad ha dado lugar a efectos extremadamente beneficiosos, de manera que en la actualidad es infrecuente que los lactantes fallezcan debido a SDR agudo<sup>41,42</sup>. Además, la administración antenatal de corticoides disminuye la morbilidad y mortalidad del neonato, cuando los corticoides se administran a la madre con amenaza de parto prematuro a las 24 a 34 semanas de gestación<sup>43</sup>. Una vez que

nace el niño, la clave del tratamiento es el aporte de sustancia tensoactiva y oxígeno, lo que habitualmente se realiza mediante diversos métodos de asistencia ventilatoria, entre ellos la ventilación de alta frecuencia.

En los casos no complicados, la recuperación empieza en 3 ó 4 días. No obstante, el tratamiento conlleva el riesgo bien conocido de la *toxicidad del oxígeno*, provocada por los radicales libres derivados del oxígeno. Se ha demostrado que la administración prolongada de oxígeno en concentraciones elevadas provoca *fibroplasia retrolental* (también denominada *retinopatía del prematuro*) en los ojos y *displasia broncopulmonar*. La retinopatía se ha atribuido a alteraciones en la expresión del factor de crecimiento del endotelio vascular, que también actúa como factor de supervivencia de las células endoteliales y da lugar a angiogénesis (Capítulo 4). El factor de crecimiento del endotelio vascular aparece intensamente disminuido durante la hiperoxia, produciendo apoptosis de células endoteliales, pero vuelve a aumentar tras el retorno a la respiración de aire ambiente, induciendo la proliferación de vasos retinianos característica de las lesiones de la retina<sup>44</sup> (Capítulo 31).

Desde el punto de vista clínico, la *displasia broncopulmonar* se define como una dependencia del oxígeno a los 28 días de vida y se caracteriza por la persistencia de la dificultad respiratoria hasta 3 a 6 meses o más. Desde el punto de vista anatomopatológico, las formas más graves de displasia broncopulmonar muestran hiperplasia epitelial y metaplasia escamosa en las vías respiratorias, engrosamiento de las paredes alveolares, y fibrosis peribronquial e intersticial. Si se evita la toxicidad por el oxígeno, como suele ser lo habitual en el contexto clínico, y se mantiene con vida al lactante durante aproximadamente 3 ó 4 días, la recuperación de los lactantes de 31 semanas de gestación o más se lleva a cabo habitualmente sin secuelas permanentes. La displasia broncopulmonar persiste como problema importante en los niños de muy bajo peso al nacer, de manera que su incidencia es mayor del 50 % en los que pesan menos de 1000 g. Debido a la importante morbilidad que acompaña a la utilización prolongada de concentraciones elevadas de oxígeno, se están utilizando en la actualidad métodos alternativos de ventilación, especialmente ventilación de alta frecuencia, oxigenación con membrana extracorpórea y ventilación líquida mediante líquidos perfluoroquímicos, que actúan como un medio para el intercambio de gas respiratorio<sup>45</sup>.

Los recién nacidos que se recuperan de un SDR tienen mayor riesgo de desarrollar otra serie de complicaciones. De ellas, las más importantes son la *persistencia del conducto arterioso*, la *hemorragia intraventricular* y la *enterocolitis necrotizante*. Así pues, aunque la avanzada tecnología actual salva a muchos de los recién nacidos con SDR, también pone al descubierto la exquisita fragilidad del neonato inmaduro.

## ERITROBLASTOSIS FETAL: ENFERMEDAD HEMOLÍTICA DEL RECIÉN NACIDO

*La eritroblastosis fetal se define como una enfermedad hemolítica del recién nacido provocado por una incompatibilidad de grupo sanguíneo entre madre e hijo.* Cuando el feto

hereda del padre determinantes antigénicos eritrocitarios extraños a la madre se puede producir una reacción inmunitaria materna, que da lugar a una enfermedad hemolítica en el recién nacido. Para que aparezca este fenómeno debe producirse una fuga de eritrocitos fetales hacia la circulación materna y, posteriormente, un paso transplacentario de anticuerpos maternos hacia el feto. En teoría puede intervenir cualquiera de los numerosos sistemas antigénicos de los eritrocitos, pero los principales antígenos que inducen una enfermedad inmunitaria clínicamente importante son el ABO y algunos Rh. La incidencia de eritroblastosis por incompatibilidad Rh en la población urbana ha disminuido de forma notoria, debido fundamentalmente a los actuales métodos para prevenir la inmunización Rh en las madres de riesgo. A pesar de ello, es necesario abordar la enfermedad hemolítica por incompatibilidad Rh porque el éxito de su profilaxis ha sido consecuencia directa de la comprensión de su patogenia.

**Etiología y patogenia.** El mecanismo patogénico básico de la eritroblastosis fetal es la inmunización de la madre por antígenos de grupo sanguíneo localizados en los eritrocitos fetales y el paso libre de anticuerpos desde la madre al feto a través de la placenta. Los eritrocitos fetales pueden alcanzar la circulación materna durante el tercer trimestre del embarazo, cuando el citotrofoblasto ya no actúa como barrera, o durante el propio parto del niño. Por tanto, la madre queda sensibilizada frente al antígeno extraño.

De los numerosos antígenos incluidos en el sistema Rh, sólo el antígeno D es causa importante de incompatibilidad Rh. Diversos factores influyen en la respuesta inmunitaria frente a los eritrocitos fetales con positividad para Rh que alcanzan la circulación materna.

- La incompatibilidad simultánea para el sistema antigénico ABO protege a la madre frente a la inmunización Rh debido a que los eritrocitos fetales son rápidamente cubiertos por isohemaglutininas y eliminados de la circulación materna.
- La respuesta de anticuerpos depende de la dosis del antígeno inmunizante; por tanto, la enfermedad hemolítica aparece sólo cuando la madre ha sufrido una hemorragia transplacentaria significativa (más de 1 mL de eritrocitos con positividad Rh).
- El isotipo del anticuerpo es importante debido a que la inmunoglobulina G (IgG) (pero no la inmunoglobulina M [IgM]) puede atravesar la placenta. La exposición inicial al antígeno Rh evoca la formación de anticuerpos IgM, de manera que la enfermedad Rh es infrecuente en el primer embarazo. La exposición posterior durante un segundo o tercer embarazo generalmente da lugar a una intensa respuesta de anticuerpos IgG.

La incidencia de isoimmunización materna Rh ha disminuido significativamente desde la utilización de inmunoglobulina Rhesus (RhIg) con anticuerpos anti-D. La administración de RhIg a madres Rh negativas a las 28 semanas y antes de transcurridas 72 horas del parto disminuye de manera significativa el riesgo de enfermedad hemolítica en neonatos con positividad Rh y en embarazos posteriores. Además, la identificación antes del parto y el tratamiento de los fetos de riesgo elevado han sido facilitados por la amniocentesis y por la obtención de muestras de vellosidades coriónicas y de sangre del feto. Por otra parte, la clonación del gen Rh D ha permitido determinar el estado Rh del feto utilizando sangre materna. Cuan-

do son identificados, los casos de hemólisis intrauterina grave pueden ser tratados mediante transfusiones intravasculares fetales a través del cordón umbilical, con inducción precoz del parto<sup>46</sup>.

La patogenia de la hemólisis fetal producida por incompatibilidad materno-fetal ABO es ligeramente diferente de la secundaria a las diferencias en los antígenos Rh. La incompatibilidad ABO se observa en aproximadamente el 20 al 25 % de los embarazos, pero sólo aparecen datos de enfermedad hemolítica en las pruebas analíticas en 1 de cada 10 de estos niños, y la enfermedad hemolítica es suficientemente grave como para requerir tratamiento en sólo 1 de cada 200 casos. Este hecho está explicado por varios factores. En primer lugar, la mayor parte de los anticuerpos anti-A y anti-B son de tipo IgM y, por tanto, no atraviesan la placenta. En segundo lugar, los eritrocitos del neonato expresan escasamente los antígenos de grupos A y B. En tercer lugar, existen otras muchas células que expresan los antígenos A y B además de los eritrocitos y, por tanto, captan algunos de los anticuerpos transferidos. La enfermedad hemolítica ABO se produce casi exclusivamente en lactantes cuyas madres son del grupo O, debido a que en algunos casos presentan anticuerpos anti-A y anti-B del tipo IgG sin sensibilización obvia. No existe ninguna forma de protección eficaz frente a las reacciones ABO.

La destrucción excesiva de eritrocitos en el neonato tiene dos consecuencias (Fig. 11-12). Una es la *anemia* y la otra la acumulación de bilirrubina (*ictericia*). No obstante, la gravedad de tales trastornos varía considerablemente en función de la intensidad de la hemólisis y de la madurez de los sistemas orgánicos del recién nacido. La hematopoyesis extramedular en el hígado y el bazo puede bastar para mantener unos valores normales de eritrocitos si la hemólisis es leve. Si la reacción hemolítica es intensa, se producirá una anemia con ictericia e hiperbilirrubinemia no conjugada. La bilirrubina no conjugada es insoluble en agua y lipófila, y se une a los lípidos del cerebro porque la barrera hematoencefálica está poco desarrollada en el recién nacido. El resultado es una lesión grave del sistema nervioso central denominada *kernicterus*. Además, la anemia puede provocar lesiones hipóxicas del corazón y del hígado, que darán lugar a una insuficiencia circulatoria y hepática con edema. Si es grave, los valores de las proteínas plasmáticas pueden caer hasta 2.0-2.5 g/dL a causa de la disminución de la síntesis hepática. *Este descenso de la presión oncótica sanguínea, junto con el aumento secundario de la presión venosa capilar por la insuficiencia cardíaca, da lugar a un edema generalizado y ascitis (anasarca)*. Esta última situación se denomina *hidropesía fetal*<sup>47</sup>.

La lista de los trastornos que pueden estar asociados a la *hidropesía fetal* es amplia y comprende trastornos tanto inmunitarios (es el caso de la eritroblastosis fetal) y no inmunitarios. Debido al éxito importante alcanzado en la prevención de la enfermedad hemolítica Rh, más del 90 % de los casos tiene en la actualidad una patogenia no inmunitaria. En este último grupo están las anomalías estructurales y los hamartomas del feto, las alteraciones cromosómicas, las enfermedades metabólicas hereditarias y las infecciones intrauterinas (Tabla 11-5). Además, aproximadamente el 10 % de los casos de hidropesía no inmunitaria puede estar en relación con embarazos de gemelos monocigóticos y la transfusión de gemelo a gemelo a través de anastomosis entre ambas circulaciones.

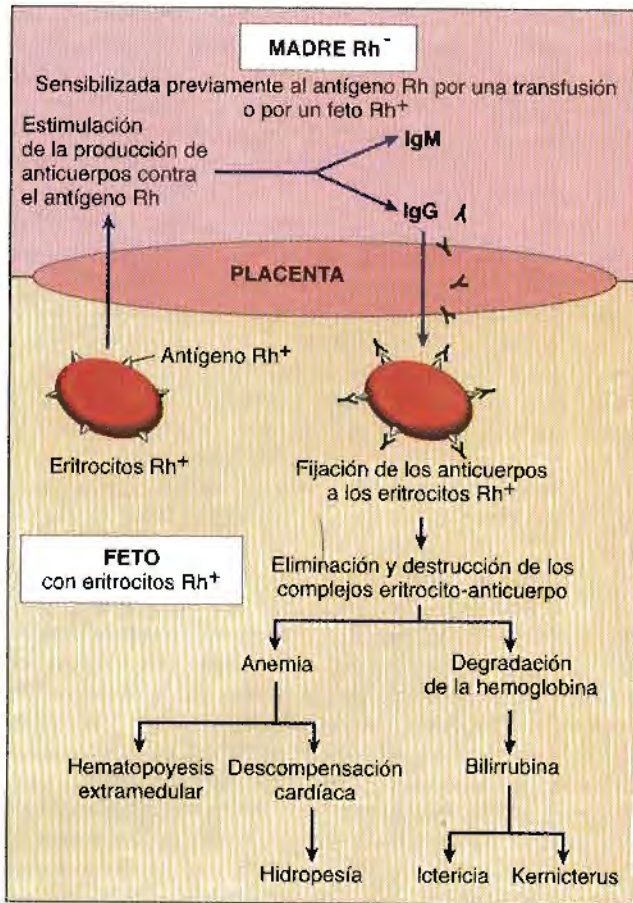


Figura 11-12

Patología de la eritroblastosis fetal (véase el texto).

pero el daño neurológico es muy raro si la bilirrubinemia es inferior a 20 mg/dL. Con niveles más bajos el riesgo corresponde especialmente a los niños prematuros.

El diagnóstico histológico de la eritroblastosis fetal depende de la identificación de una actividad eritropoyética anormalmente elevada en el recién nacido. La serie roja medular es hiperactiva y prácticamente siempre hay hematopoyesis extramedular en el hígado (Fig. 11-13), en el bazo y posiblemente en otros tejidos, como los ganglios linfáticos, los riñones, los pulmones e incluso el corazón. Esta actividad hematopoyética es lo suficientemente acusada como para justificar el gran número de reticulocitos, normoblastos y eritrocitos en sangre periférica. En la *hidropesía* hay signos de edema subcutáneo y visceral, así como líquido acumulado en las cavidades peritoneal, pleural y pericárdica.

**Manifestaciones clínicas.** Las manifestaciones clínicas de la eritroblastosis fetal varían según la gravedad de la enfermedad y pueden deducirse de la descripción anterior. Los recién nacidos con una afectación mínima muestran palidez, posiblemente acompañada de hepatoesplenomegalia (a la que puede añadirse ictericia en las reacciones hemolíticas de mayor importancia), mientras que los más gravemente afectados presentan ictericia intensa, edema generalizado y signos de lesión neurológica en el patrón denominado *hidropesía fetal*. Estos últimos niños pueden ser mantenidos con diversas medidas, como la fototerapia (la luz visible oxida la bilirrubina no con-

**MORFOLOGÍA.** Los hallazgos anatómicos de la eritroblastosis fetal varían según la gravedad del proceso hemolítico. Los niños pueden nacer muertos, morir en el curso de unos días o recuperarse por completo. En su forma más leve, la anemia puede ser poco importante y el niño puede sobrevivir sin más complicaciones. Una hemólisis más grave conduce a ictericia y demás manifestaciones de las anemias hemolíticas. En algunos casos se desarrolla **hidropesía fetal**. El hígado y el bazo están aumentados de tamaño en la mayoría de los casos, variando este aumento en función de la importancia del proceso hemolítico y de la eritropoyesis extramedular compensadora.

El riesgo más importante de la eritroblastosis es la lesión del sistema nervioso central conocida como **kernicterus**<sup>48</sup>. En los recién nacidos ictericos, la bilirrubina en conjugada parece ser particularmente tóxica para el tejido cerebral (Capítulo 31). El cerebro está aumentado de tamaño y edematoso, y al cortarlo se observa una pigmentación amarilla brillante (kernicterus), especialmente en los ganglios basales, el tálamo, el cerebelo, la sustancia gris cerebral y la médula espinal. El valor exacto de bilirrubina plasmática que induce el kernicterus es impredecible,

Tabla 11-5. CAUSAS GENERALES DE HYDROPS FETALIS NO INMUNOLÓGICO\*

Causa general	% estimado
Cardiovascular	17-35
Malformaciones	
Taquiarritmias	
Insuficiencia cardíaca de gasto elevado	
Cromosómica	13.5-15.7
45, X	
Trisomía 21	
Hematológica	4.2-12
Pulmonar	3-6
Malformación adenomatoide quística	
Hernia diafragmática	
Síndrome de la malformación múltiple	3-15
Transfusión gemelo-gemelo	3-10.3
Infección	1.5-5.3
Citomegalovirus	
Bacterias	
Toxoplasmosis	
Displasia esquelética	3-4
Gastrointestinal	2-3.7
Urogenital	2.2-3
Tumores	2.5-3
Trastornos metabólicos	1
Idiopática	15.5-40

\* Sólo se citan como ejemplos algunas de las entidades más frecuentes bajo las categorías principales. Adaptado de Machin GA: *Hydrops revisited*. Literature review of 1414 cases published in the 1980s. *Am J Med Genet* 34:366, 1989

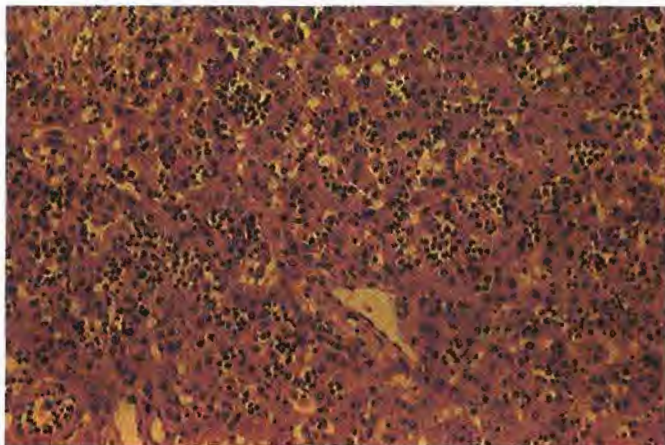


Figura 11-13

Se observan numerosos islotes de hematopoyesis extramedular (células pequeñas y azules) entre los hepatocitos maduros en este lactante con eritroblastosis fetal.

jugada tóxica a dipirroles hidrosolubles, menos nocivos y rápidamente excretables) y, en los casos más graves, mediante una exanguinotransfusión total. La administración de inmunoglobulina intravenosa en dosis elevadas también puede desempeñar un papel importante, aunque todavía no se han determinado los detalles específicos relativos a la dosificación óptima y el momento de aplicación de este tratamiento<sup>49</sup>.

## ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO Y OTROS TRASTORNOS GENÉTICOS

El número de trastornos genéticos bien caracterizados que dan lugar a errores congénitos del metabolismo está aumentando de manera continua, y la mayor parte de ellos queda fuera del alcance de este capítulo. Son enfermedades muy infrecuentes. Algunas se exponen en el Capítulo 6. En este capítulo, describiremos tres defectos genéticos metabólicos adicionales: la fenilcetonuria (PKU), la galactosemia y la fibrosis quística. La PKU y la galactosemia se revisan debido a que su diagnóstico precoz (mediante programas de detección neonatal)<sup>50</sup> es especialmente importante y a que la administración de un régimen dietético adecuado puede prevenir el fallecimiento en edades tempranas o el retraso mental en los pacientes que sobreviven. La fibrosis quística se considera en este capítulo debido a que es una de las enfermedades potencialmente mortales más frecuentes en la raza blanca. Las pruebas de detección neonatal de la fibrosis quística siguen planteando controversia, debido a que sus beneficios y riesgos están mucho menos claros que en las otras dos enfermedades.

### Fenilcetonuria

Este error congénito del metabolismo tiene algunas variantes. La forma más frecuente, conocida como *PKU clásica*, es muy frecuente en las personas de origen escandinavo y sumamente excepcional en las poblaciones negra y judía.

Los homocigotos con este trastorno de herencia autosómica recesiva tienen un déficit grave de fenilalanina hidroxilasa, que conduce a una hiperfenilalaninemia y PKU. Los niños afectados son normales al nacer, pero en pocas semanas presentan unos niveles crecientes de fenilalanina plasmática, que altera de algún modo el desarrollo cerebral. El retraso mental se suele hacer evidente al cabo de 6 meses de vida: menos del 4 % de los niños con fenilcetonuria no tratada tienen un coeficiente intelectual mayor de 50 ó 60. Aproximadamente, un tercio de estos niños nunca podrá andar, y dos tercios de ellos no podrán hablar. En ausencia de tratamiento, el retraso mental se acompaña a menudo de convulsiones, otras alteraciones neurológicas, hipopigmentación del pelo y de la piel, y eczema. La hiperfenilalaninemia y el retraso mental resultante se pueden evitar limitando precozmente la ingesta de fenilalanina. Por este motivo se utilizan de forma rutinaria numerosas pruebas de detección selectiva para la PKU en el período posnatal inmediato.

Muchas de las pacientes con PKU clínicamente normales que fueron tratadas con dieta precozmente ya han alcanzado la edad de tener hijos. La mayoría de ellas ha abandonado el tratamiento dietético y tiene una hiperfenilalaninemia marcada. El 75 a 90 % de los hijos de estas mujeres presenta retraso mental y microcefalia, y el 15 % padece cardiopatía congénita, incluso aunque los niños sean heterocigotos. Este síndrome, denominado *PKU materna*<sup>51</sup>, se debe a los efectos teratogénicos de la fenilalanina o sus metabolitos, que atraviesa la placenta y afecta al desarrollo de órganos específicos del feto. La presencia y gravedad de las anomalías fetales se correlaciona con el nivel de fenilalanina de la madre, de manera que es imprescindible la restricción dietética de fenilalanina en la madre antes de la concepción y durante toda la gestación.

La alteración bioquímica en la PKU es una incapacidad para convertir la fenilalanina en tirosina. Los niños normales necesitan para la síntesis proteica menos del 50 % de la fenilalanina de la dieta. El resto se transforma de manera irreversible en tirosina por el sistema de la fenilalanina hidroxilasa (Fig. 11-14), que consta de varios componentes además de la enzima fenilalanina hidroxilasa. Aunque la hiperfenilalaninemia neonatal puede ser debida al déficit de cualquiera de los componentes, el 98 a 99 % de los casos es atribuible a alteraciones en la fenilalanina hidroxilasa. Al bloquearse el metabolismo de la fenilalanina debido a la carencia de fenilalanina hidroxilasa, entran en juego las vías secundarias, produciendo ácido fenilpirúvico, ácido fenil-láctico, ácido fenilacético y ácido *o*-hidroxifenilacético, que son excretados por la orina en grandes cantidades en la PKU. Algunos de estos metabolitos anormales se excretan por el sudor, y en concreto el ácido fenilacético imprime a los lactantes afectados un fuerte olor rancio o avinagrado. Se supone que el exceso de fenilalanina o sus metabolitos contribuye al daño cerebral en la PKU.

En el nivel molecular, se han identificado varios alelos mutantes del gen de la fenilalanina hidroxilasa. Cada mutación induce una alteración concreta en la enzima, dando lugar al correspondiente efecto cuantitativo en la actividad enzimática residual, que va desde una ausencia completa hasta el 50 % de los valores normales. El grado de hiperfenilalaninemia y el fenotipo clínico están inversamente relacionados con la cantidad de actividad enzimática residual. Los niños con mutaciones que dan lugar a una ausencia de actividad de la fenilalanina hidroxilasa muestran los rasgos clásicos de la PKU, mientras

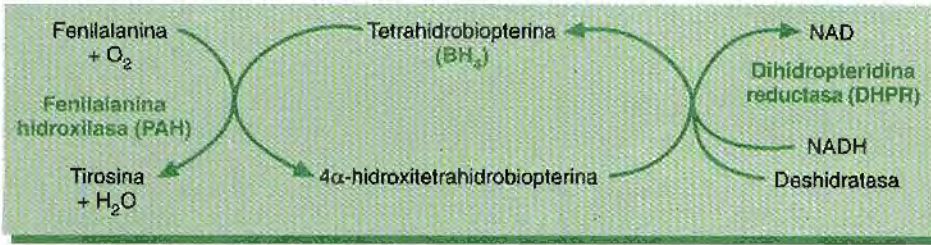


Figura 11-14 El sistema de la fenilalanina hidroxilasa.

que aquellos que muestran una actividad residual de hasta el 6 % presentan una enfermedad más leve. Además, algunas mutaciones dan lugar únicamente a elevaciones ligeras en los niveles de fenilalanina, y los niños afectados no presentan lesión neurológica. Este último trastorno, denominado *hiperfenilalaninemia benigna*, o *PKU leve*, es importante que sea diagnosticado debido a que los pacientes pueden presentar positividad en las pruebas de detección, pero no desarrollan los estigmas de la PKU clásica. La medición de los niveles séricos de fenilalanina permite establecer el diagnóstico diferencial entre la hiperfenilalaninemia benigna y la PKU<sup>52</sup>.

Aunque la restricción dietética de fenilalanina suele tener un cierto éxito para reducir o prevenir el retraso mental que acompaña a la PKU, existen problemas con la adaptación a largo plazo de los pacientes al régimen dietético (lo que da lugar a un deterioro del estado mental o de la conducta) así como con desequilibrios nutricionales con afectación de oligoelementos, ácidos grasos y lípidos. Son prometedoras las investigaciones sobre el posible papel que puede desempeñar el tratamiento génico somático como alternativa terapéutica en estos pacientes, teniendo en cuenta que en animales de experimentación se ha conseguido la transferencia mediada por adenovirus y la expresión transitoria de un gen funcional que codifica la fenilalanina hidroxilasa recombinante<sup>53</sup>. Como ya se ha señalado previamente, se han identificado diversas variantes de la PKU, debidas al déficit de enzimas diferentes de la fenilalanina hidroxilasa. Por ejemplo, algunos pacientes carecen de dihidropteridina reductasa (Fig. 11-14). De la misma forma que los pacientes con PKU clásica, son incapaces de metabolizar la fenilalanina pero, además, presentan alteracio-

nes asociadas en el metabolismo de la tirosina y el triptófano, debido a que la dihidropteridina reductasa es necesaria para la hidroxilación de ambos aminoácidos. La alteración concomitante en la hidroxilación de la tirosina y del triptófano da lugar a alteraciones en la síntesis de neurotransmisores, y no se detiene la lesión neurológica a pesar de la normalización de los niveles de fenilalanina. Aunque este trastorno sólo afecta a una pequeña minoría de pacientes con hiperfenilalaninemia, es importante, desde el punto de vista clínico, diagnosticar estas variantes de la PKU debido a que no se pueden tratar mediante el control dietético de los niveles de fenilalanina.

### Galactosemia

La galactosemia es un trastorno del metabolismo de la lactosa de herencia autosómica recesiva. La lactosa, el principal hidrato de carbono de la leche de los mamíferos, se divide normalmente en glucosa y galactosa por la lactasa de las microvellosidades intestinales. A continuación, la galactosa se convierte en glucosa en tres pasos (Fig. 11-15). Se han identificado dos variantes de la galactosemia. En la más frecuente, existe una ausencia total de galactosa-1-fosfato uridil transferasa, involucrada en la reacción 2. La variante infrecuente se debe a un déficit de galactocinasa, la cual interviene en la reacción 1. El déficit de galactocinasa provoca una enfermedad más leve no asociada con retraso mental y por ello será excluida de esta exposición. A consecuencia de la falta de transferasa, la galactosa-1-fosfato se acumula en muchas localizaciones, entre ellas el hígado, el bazo, el cristalino, los riñones, el

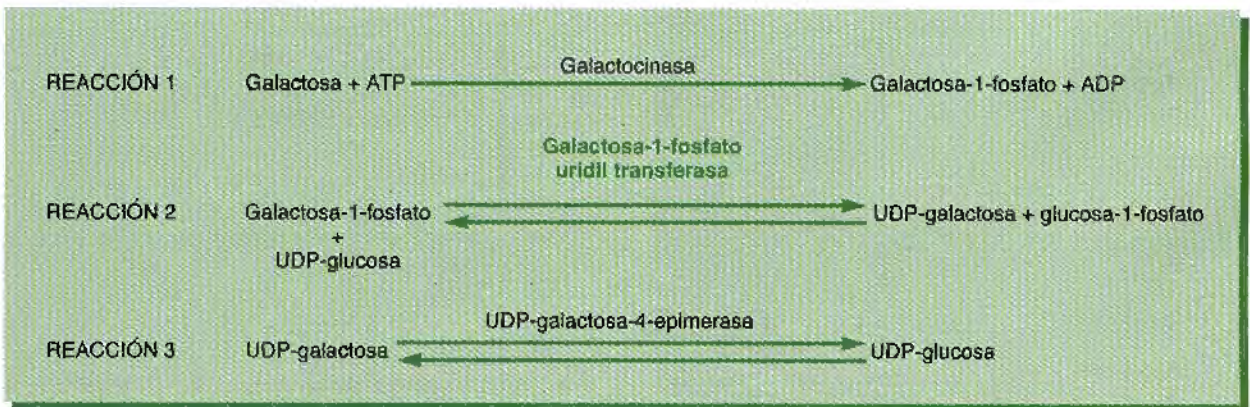


Figura 11-15

Vías del metabolismo de la galactosa.



músculo cardíaco, la corteza cerebral y los eritrocitos. Las vías metabólicas alternativas se activan y conducen a la producción de galactitol, el cual también se acumula en los tejidos. Los heterocigotos pueden tener una deficiencia leve, pero se libran de las consecuencias clínico-morfológicas de la enfermedad homocigota.

El cuadro clínico es variable, probablemente como reflejo de la heterogeneidad de las mutaciones del gen de la galactosa-1-fosfato uridil transferasa responsable de la galactosemia<sup>54</sup>. El hígado, los ojos y el cerebro son los más afectados por la enfermedad. La *hepatomegalia* de desarrollo precoz se debe en gran parte a una degeneración grasa, pero con el tiempo puede sobrevenir una retracción generalizada que recuerda mucho a la de la cirrosis alcohólica (Fig. 11-16). La *opacidad del cristalino (cataratas)* se desarrolla probablemente porque el cristalino absorbe agua y se hincha a medida que el galactitol, producido por las vías metabólicas alternativas, se acumula en el mismo y aumenta su tonicidad. *En el sistema nervioso central aparecen alteraciones inespecíficas*, como pérdida de neuronas, gliosis y edema, especialmente en el núcleo dentado del cerebelo y en los núcleos olivares del bulbo. La corteza y la sustancia blanca del cerebro pueden presentar alteraciones similares.

El mecanismo de las lesiones hepáticas y cerebrales no es bien conocido. Se ha atribuido a un posible efecto tóxico de la galactosa-1-fosfato. Otro producto tóxico podría ser el galactitol. También es posible que el metabolismo anormal de la galactosa interfiera con la formación de los lípidos cerebrales que contienen galactosa.

Estos niños presentan un *fracaso del crecimiento (fallo de medro)* prácticamente desde el nacimiento. Pocos días después de la ingestión de leche aparecen *vómitos* y *diarrea*. La *ictericia* y la *hepatomegalia* habitualmente se hacen evidentes durante la primera semana de vida y pueden parecer una continuación de la ictericia fisiológica del recién nacido. Las *cataratas* se desarrollan en pocas semanas, y en los primeros 6 a 12 meses de vida se puede detectar un retraso mental. Incluso en los lactantes no tratados, el retraso mental no es tan grave como en la PKU. La acumulación de galactosa y de ga-

lactosa-1-fosfato en los riñones altera el transporte de los aminoácidos, con el resultado de aminoaciduria. Hay una frecuencia elevada de septicemia fulminante por *Escherichia coli*.

El diagnóstico de galactosemia se puede sospechar por la demostración en orina de un azúcar reducido que no es glucosa, aunque las pruebas que identifican de manera directa el déficit de la transferasa en los leucocitos y eritrocitos son más fiables. El diagnóstico prenatal es posible mediante la determinación de la actividad de la galactosa-1-fosfato uridil transferasa en células de líquido amniótico en cultivo o mediante la determinación del nivel de galactitol en el sobrenadante del líquido amniótico. *Muchas de las alteraciones clínicas y morfológicas de la galactosemia se pueden prevenir o aliviar mediante la eliminación precoz de la galactosa de la dieta durante al menos los 2 primeros años que la vida*. La aplicación de esta medida al poco tiempo del nacimiento previene las cataratas y la hepatopatía, y permite un desarrollo casi normal. Sin embargo, incluso con restricciones dietéticas, se sabe con certeza que los pacientes de mayor edad presentan un trastorno del lenguaje y una insuficiencia gonadal; con menos frecuencia, también pueden presentar un trastorno atáxico. La patogenia de estas secuelas a largo plazo no ha sido aclarada, aunque pueden ser parcialmente responsables los elevados niveles de galactitol y galactonato que están presentes a pesar de la restricción dietética<sup>55</sup>.

## Fibrosis quística (mucoviscidosis)

La fibrosis quística es la más importante de las enfermedades genéticas pediátricas. Es muy frecuente y a menudo mortal en la niñez y al principio de la vida adulta<sup>56</sup>. *Fundamentalmente, se trata de un trastorno generalizado del transporte epitelial que afecta a la secreción de las glándulas exocrinas así como al revestimiento epitelial de los sistemas respiratorio, gastrointestinal y reproductor*. La secreción de un moco con una viscosidad anormal provoca la obstrucción de los conductos orgánicos, responsable de la mayoría de las características clínicas de esta enfermedad, como las infecciones pulmonares recurrentes, que conducen a una neumopatía crónica secundaria, la insuficiencia pancreática, la esteatorrea, la malnutrición, la cirrosis hepática, la obstrucción intestinal y la infertilidad masculina. Estas manifestaciones pueden aparecer en cualquier momento de la vida desde antes del nacimiento hasta mucho después en la niñez o incluso en la adolescencia.

Con una incidencia de 1 por cada 1500 a 4000 nacidos vivos, *la fibrosis quística es la enfermedad genética mortal más frecuente que afecta a la población blanca*. Es rara entre los asiáticos y la raza negra. La fibrosis quística tiene una transmisión autosómica recesiva y los homocigotos expresan el síndrome completo. Los heterocigotos no tienen síntomas clínicos reconocibles. Según la frecuencia de homocigotos afectados en la población blanca, se calcula que el 2 al 4 % debe ser portador heterocigoto.

**Etiología y patogenia.** Aunque se ha descrito un gran número de alteraciones en la fibrosis quística, *se acepta que el defecto primario estriba en la regulación del transporte epitelial del cloro mediante una proteína de canal de cloro codificada por el gen de la fibrosis quística*. En el epitelio

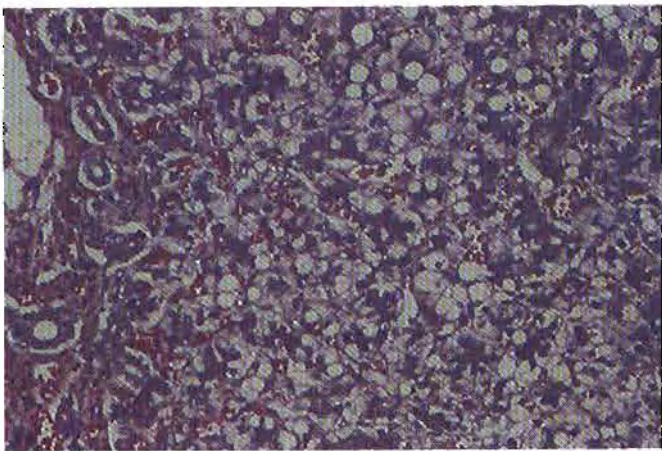


Figura 11-16

Galactosemia. El hígado muestra una intensa esteatosis con fibrosis delicada. (Cortesía del Dr. Wesley Tyson, The Children's Hospital, Denver, CO.)

ductal normal, el cloro es transportado a través de canales en la membrana plasmática (*canales del cloro*). La apertura de estos canales está mediada por incrementos inducidos por agonista en adenosina monofosfato cíclico (cAMP), seguida por la activación de una proteína cinasa A que fosforila el canal<sup>57</sup>. El impacto de este defecto sobre el transporte del cloro es diferente en los distintos tejidos. En los *conductos de las glándulas sudoríparas* da lugar a una disminución en la reabsorción de cloruro sódico en la luz, produciendo en consecuencia un *incremento en las concentraciones de cloro en el sudor* (Fig. 11-17), que representa el fundamento para el diagnóstico clínico de la fibrosis quística. En el epitelio de las *vías respiratorias* el defecto del canal del cloro da lugar a una pérdida o disminución de la secreción de cloro en las propias vías respiratorias (Fig. 11-17). También está aumentada la absorción activa de sodio, y las alteraciones de ambos iones incrementan la reabsorción de agua a partir de la luz<sup>58</sup>, *disminuyendo el contenido de agua del revestimiento mucoso que cubre las células mucosas*. Esta deshidratación de la capa de moco da lugar a alteraciones en la acción mucociliar con acumulación de secreciones viscosas e hiperconcentradas que obstru-

yen las vías respiratorias y facilitan la aparición de infecciones pulmonares recurrentes<sup>59</sup>. Los datos que poseemos también sugieren que el líquido de la superficie de las vías respiratorias en los pacientes con fibrosis quística presenta una importante disminución en su actividad de sustancias endógenas antibacterianas (p. ej., defensinas)<sup>60</sup>, lo que posiblemente está en relación con su incremento en el contenido de sal y que contribuye a la susceptibilidad frente a las infecciones<sup>61</sup>.

El gen de la fibrosis quística se localiza en el cromosoma 7 (banda q31-32)<sup>62</sup> y, como ya se ha señalado, codifica la proteína del canal del cloro<sup>63</sup>. Esta proteína, que se denomina CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*; regulador de la conductancia transmembrana en la fibrosis quística), presenta dos regiones transmembrana, dos regiones de unión a nucleótidos y una región reguladora (región R) que contiene las zonas de fosforilación de la proteína cinasa A y C (Fig. 11-18). Las dos regiones transmembrana forman un canal a través del cual pasa el cloro. Se han identificado al menos 550 mutaciones del gen de la fibrosis quística. Las sondas comerciales disponibles en el momento actual permiten identificar sólo 70 de estas mutaciones, aunque este grupo repre-

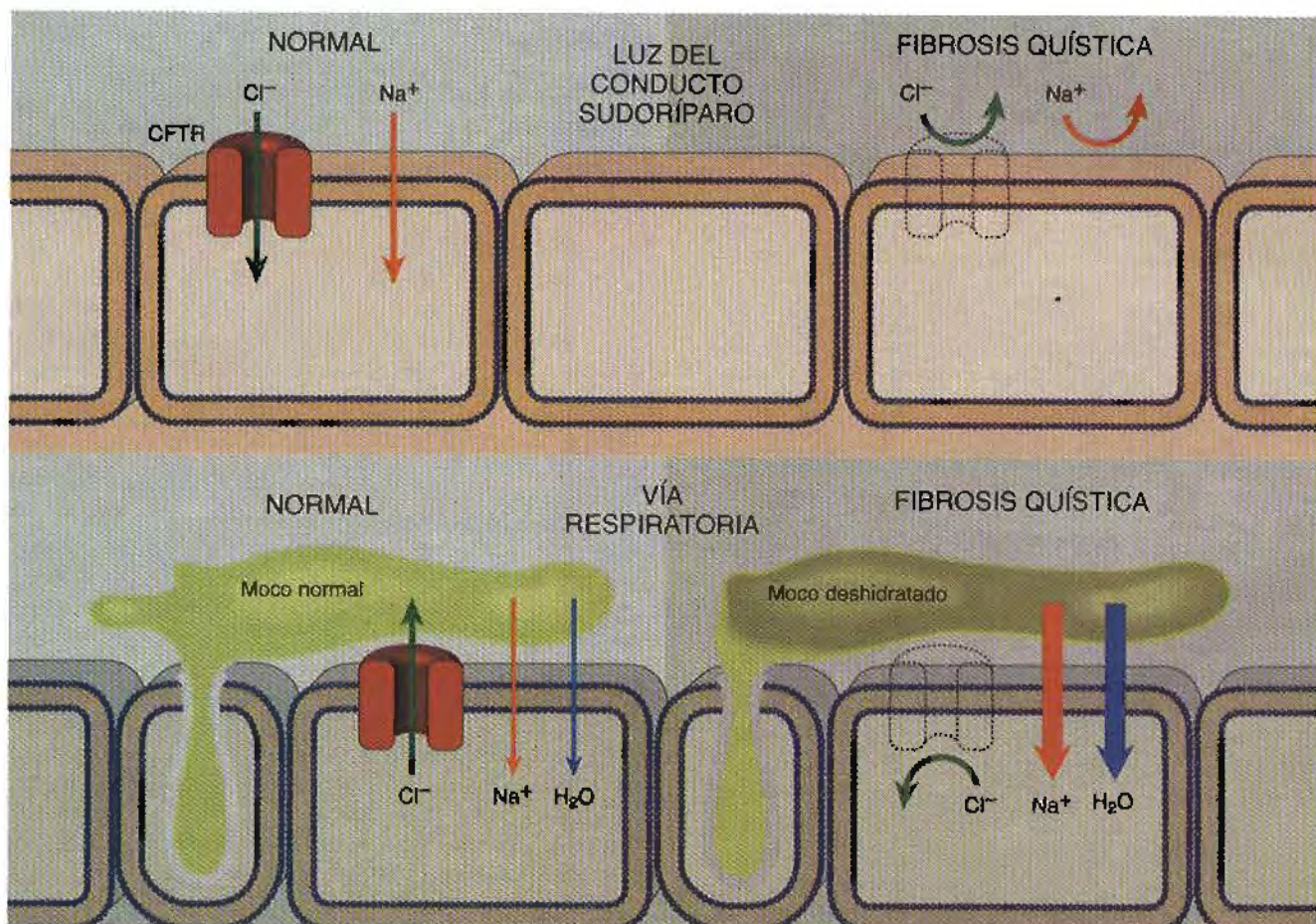


Figura 11-17

Las anomalías del canal del cloro en el conducto sudorífero (*parte superior*) dan lugar a un incremento en las concentraciones de cloro y sodio en el sudor. En la vía respiratoria (*parte inferior*), los pacientes con fibrosis quística presentan una disminución en la secreción de cloro y un aumento en la reabsorción de sodio y agua, con deshidratación de la cubierta mucosa de las células epiteliales, alteraciones en la acción mucociliar y tapones mucosos en las vías respiratorias. También existen pruebas de que el líquido de la superficie de las vías respiratorias en los pacientes con fibrosis quística presenta una actividad antibacteriana deficiente.

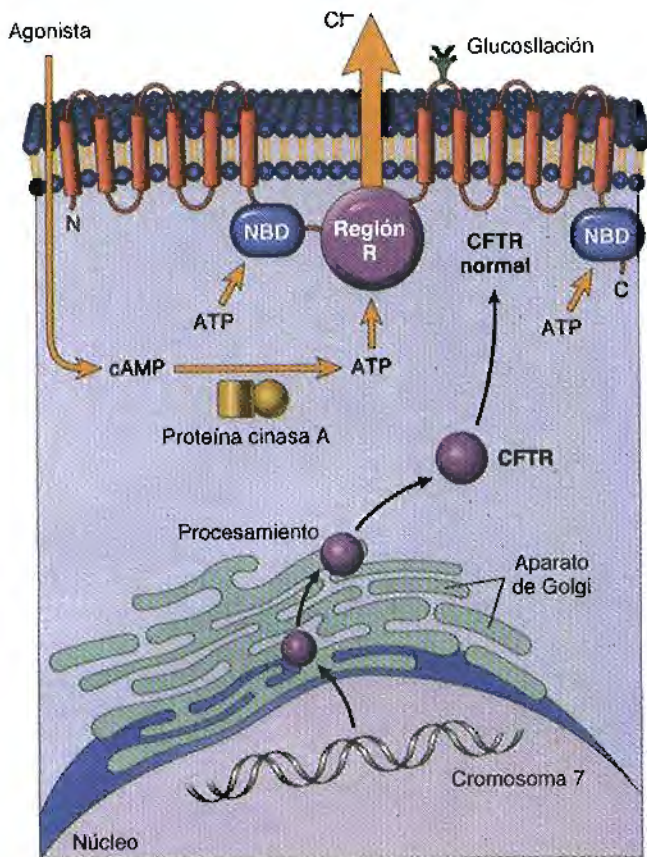


Figura 11-18

**Parte superior.** Estructura y activación del regulador normal de la conductancia transmembrana (CFTR) en la fibrosis quística. El CFTR está formado por dos regiones transmembrana, dos regiones de unión a nucleótidos (NBD) y una región reguladora R. Los agonistas (p. ej., la acetilcolina) se unen a las células epiteliales e incrementan el cAMP que, a su vez, activa la proteína cinasa A, que realiza la fosforilación del CFTR en la región R y da lugar a la apertura del canal del cloro. **Parte inferior.** El CFTR desde el gen a la proteína. La mutación más frecuente en el gen CFTR da lugar a un plegamiento defectuoso de la proteína en el retículo endoplásmico/aparato de Golgi con degradación del CFTR antes de que alcance la superficie celular. Otras mutaciones alteran la síntesis del CFTR, las regiones de unión a nucleótidos y la región R, y las regiones de membrana.

senta más del 90 % de los genes anómalos<sup>64</sup>. La alteración más frecuente en el gen de la fibrosis quística es una delección de los tres nucleótidos que codifican la fenilalanina en la posición de aminoácido 508 ( $\Delta F508$ )<sup>65</sup>. La mutación  $\Delta F508$  da lugar a una alteración en el procesamiento de la proteína desde el retículo endoplásmico hasta el aparato de Golgi; la proteína no queda completamente plegada y glucosilada, por lo que es degradada antes de alcanzar la superficie celular (Fig. 11-18, *parte inferior*; véase también el Capítulo 2). Otras mutaciones afectan a la síntesis de CFTR, a las regiones de unión a nucleótidos y a las regiones R necesarias para la fosforilación de la CFTR, o bien a las regiones de la membrana esenciales para la conducción.

En lo que se refiere a la mayor parte de las mutaciones, no es todavía posible una predicción fiable de la evolución clínica según el genotipo, y existe una enorme variabilidad en la magnitud de la afectación pulmonar dentro de genotipos similares. Estas discrepancias pueden estar explicadas por los

defectos en canales del cloro adicionales o en el transporte de otros iones, así como en la afectación de mecanismos patogénicos alternativos. Sin embargo, existe una buena correlación entre el porcentaje de función normal residual de CFTR y la presencia de enfermedad en diferentes órganos (Fig. 11-19)<sup>65</sup>. Uno de los extremos del espectro es la ausencia virtual de CFTR de membrana (como ocurre en los homocigotos para la mutación  $\Delta F508$ ), que son pacientes con insuficiencia pancreática y grados variables de compromiso pulmonar<sup>65</sup>. En el extremo opuesto, están los pacientes con un transporte relativamente normal del cloro (como ocurre con algunas mutaciones que afectan a la región de membrana); estos pacientes presentan las formas más leves de fibrosis quística con alteraciones como ausencia congénita de los conductos deferentes y esterilidad masculina o ciertos trastornos pulmonares aislados, como la aspergilosis pulmonar alérgica<sup>66</sup>.

Los mecanismos patogénicos secundarios desempeñan un claro papel en la fibrosis quística. En el pulmón, por ejemplo, la actividad mucociliar defectuosa secundaria a la insuficiente hidratación del moco hace que las vías respiratorias sean incapaces de eliminar las bacterias (Capítulo 16). Las especies de *Pseudomonas aeruginosa*, en particular, colonizan las vías respiratorias inferiores, primero intermitentemente y después de forma crónica. Las infecciones virales concurrentes predisponen a dicha colonización. En las infecciones crónicas, las especies de *Pseudomonas* expresan grandes cantidades de *alginate*, dotando a los microorganismos de un crecimiento mucóide en microcolonias protegidas frente a los anticuerpos o los antibióticos, y favoreciendo así la persistencia de la infección. Las reacciones humorales y celulares inducidas por los microorganismos provocan entonces una destrucción tisular adicional que caracteriza a las lesiones pulmonares de la fibrosis quística.

**MORFOLOGÍA.** Las lesiones anatómicas son muy variables y dependen de las glándulas que están afectadas y de la gravedad de dicha afectación. Algunos niños pequeños presentan una enfermedad muy leve que no altera seriamente su crecimiento y desarrollo, y pueden sobrevivir fácilmente hasta la adolescencia o la edad adulta. Otros padecen un trastorno pancreático grave que altera la función intestinal debido a una aquilia pancreática. La malabsorción, la inanición y el fracaso del desarrollo secundario no sólo dificultan la vida sino que además acortan la supervivencia. En otros, el defecto de la secreción de moco conduce a una alteración del aclaramiento mucociliar, a la obstrucción de bronquios y bronquiólos, y a infecciones pulmonares devastadoras y mortales (Fig. 11-20). Así pues, la fibrosis quística puede ser compatible con una larga vida o puede provocar la muerte durante la primera infancia. Es muy significativo el hecho de que las glándulas sudoríparas, que secretan un sudor acuoso, no presentan alteraciones morfológicas.

Las **alteraciones pancreáticas** están presentes en aproximadamente el 85 ó 90 % de los pacientes. En los casos más leves, puede haber sólo acumulaciones de moco en los conductos pequeños con una cierta dilatación de los glándulas exocrinas. En los casos más avanzados, habitualmente niños mayores

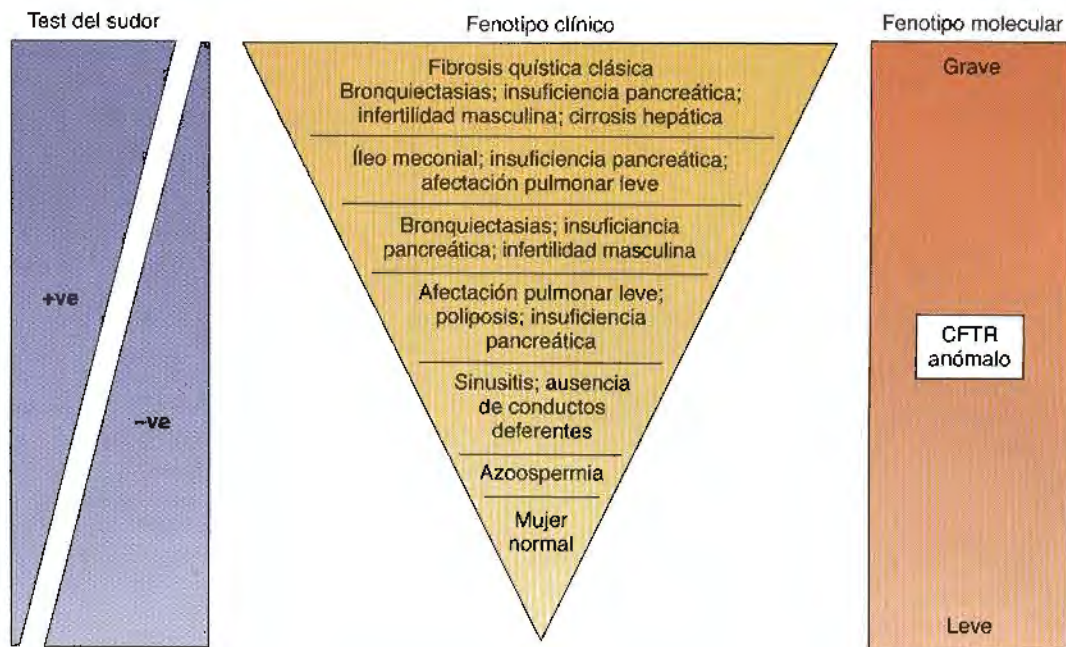


Figura 11-19

Las muchas manifestaciones clínicas de las mutaciones en el gen de la fibrosis quística, desde la más grave hasta la asintomática. (Redibujado de Wallis C: Diagnosing cystic fibrosis: blood, sweat, and tears. Arch Dis Child 76:85, 1997.)



Figura 11-20

Pulmones de un paciente que falleció por fibrosis quística. Se observan abundantes tapones de moco y dilatación en el árbol traqueobronquial. El parénquima pulmonar está consolidado por una combinación de secreciones y neumonía; el color verde se debe a infecciones por *Pseudomonas*. (Cortesía del Dr. Eduardo Yunis, Children's Hospital of Pittsburgh.)

o adolescentes, los conductos están totalmente taponados, provocando la atrofia de los glándulas exocrinas y una fibrosis progresiva (Fig. 11-21). Se puede llegar a una atrofia total de la porción exocrina del páncreas, quedando sólo los islotes dentro de un estroma fibroadiposo. La pérdida completa de la secreción del páncreas exocrino altera la absorción de las grasas. De este modo, la avitaminosis A puede contribuir a la metaplasia escamosa del revestimiento epitelial de los conductos pancreáticos, ya lesionados por las secreciones de moco espeso. También se pueden encontrar gruesos tapones viscosos de moco en el intestino delgado de los recién nacidos. Éstos, a veces provocan la obstrucción del intestino delgado, conocida como **íleo meconial**.

La **afectación hepática** sigue el mismo patrón básico. Los canaliculos biliares están taponados por material mucinoso. Cuando esta situación se prolonga puede desarrollarse una cirrosis biliar (Capítulo 19) con sus nódulos hepáticos difusos. Este trastorno grave del hígado se observa sólo en aproximadamente el 5% de los pacientes.

Las **glándulas salivales** están frecuentemente afectadas, presentando alteraciones histológicas similares o las descritas en el páncreas: dilatación progresiva de los conductos, metaplasia escamosa del epitelio de revestimiento y atrofia glandular seguida de fibrosis.

Las **lesiones pulmonares** se observan en prácticamente todos los casos y son las complicaciones más importantes de la enfermedad. Se deben a la obstrucción e infección de las vías respiratorias secundarias a la secreción de un moco viscoso por parte

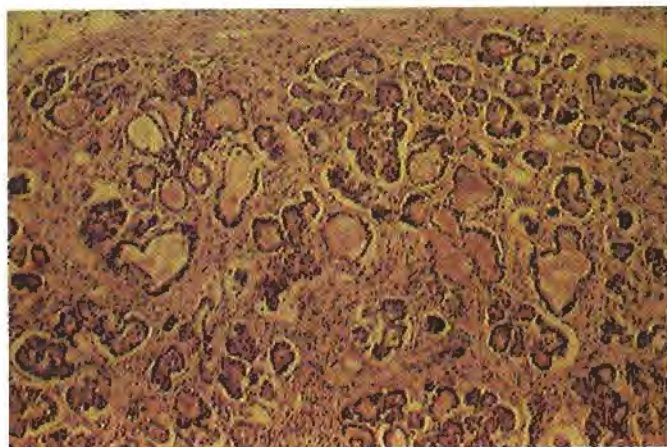


Figura 11-21

Alteraciones de la fibrosis quística de grado leve a moderado en el páncreas. Los conductos aparecen dilatados y ocupados por material mucinoso eosinófilo, y las glándulas del parénquima están atróficas y sustituidas por tejido fibroso.

de los glándulas submucosas del árbol respiratorio. A menudo, los bronquiolos están dilatados con un moco denso y presentan una hiperplasia e hipertrofia de las células secretoras de moco. Las infecciones sobreañadidas dan origen a bronquitis crónica grave y bronquiectasias (Capítulo 16). En muchos casos se desarrollan abscesos pulmonares. *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* son los dos microorganismos con mayor frecuencia responsables de las infecciones pulmonares. Como ya se ha mencionado, es especialmente frecuente una forma mucóide de *P. aeruginosa* que provoca reacciones crónicas. Más preocupante todavía es la incidencia creciente de infección por otra pseudomona, *P. cepacia*. Esta bacteria oportunista es especialmente resistente y provoca infecciones fulminantes. Es posible que aparezcan otras muchas alteraciones morfológicas. Entre ellas es importante la **obstrucción del epidídimo y del conducto deferente, responsable de la azoospermia y la infertilidad del 95 % de los varones que sobreviven hasta la edad adulta.**

**Evolución clínica.** Pocas enfermedades infantiles son tan proteicas como la FQ en cuanto a las manifestaciones clínicas. La sintomatología es extremadamente variada, oscila desde leve hasta grave y puede comenzar en el momento del nacimiento o años después. Aproximadamente entre el 5 y el 10 % de los casos necesita atención clínica al nacer o poco después a causa de un íleo meconial. Más frecuente es la aparición de las manifestaciones de malabsorción (p. ej., heces abundantes y malolientes, distensión abdominal y escasa ganancia de peso) durante el primer año de vida. La absorción defectuosa de las grasas puede inducir un déficit de vitaminas liposolubles, que se manifestará como una avitaminosis A, D o K. Si el niño sobrevive a estos peligros, podrán hacer su aparición los problemas respiratorios, como la tos crónica, las infecciones pulmonares persistentes, la enfermedad pulmonar obstructiva y el cor pulmonale.

En la mayor parte de los casos, el diagnóstico de fibrosis quística se realiza por la elevación persistente de las concentraciones de electrolitos en el sudor (a menudo, la madre realiza inicialmente el diagnóstico debido a que su bebé «sabe salado») y por las alteraciones clínicas características (gastrointestinales o pulmonares), o bien por los antecedentes familiares<sup>66</sup>. Una pequeña parte de los pacientes con fibrosis quística presenta una prueba del sudor normal o casi normal. Por tanto, en los pacientes con características clínicas sugestivas o con antecedentes familiares (o ambos) está justificado obtener el genotipo.

Las infecciones pulmonares recurrentes son las responsables del 80 al 90 % de los fallecimientos en los pacientes con fibrosis quística. Los avances que se han realizado en el tratamiento incluyen la mejoría en el control de las infecciones y las opciones viables de trasplante pulmonar (o lobar) bilateral, trasplante corazón-pulmón, trasplante hepático, trasplante pancreático o trasplante hepático-pancreático. Los niños y adolescentes a los que se realiza un trasplante pulmonar bilateral presentan tasas de supervivencia global de aproximadamente el 70 %<sup>67</sup>. Esta mejoría en el tratamiento significa que en la actualidad es cada vez mayor el número de pacientes que sobrevive hasta la edad adulta; la esperanza media de vida se aproxima a los 30 años y continúa aumentando. Existen publicaciones recientes en las que se sugiere un incremento del riesgo de cáncer en el aparato digestivo en los pacientes con fibrosis quística<sup>68</sup>. Estos cánceres afectan a todo el sistema gastrointestinal, las vías biliares, el hígado y el páncreas. La patogenia de estos tumores malignos no ha sido aclarada.

La clonación del gen de la fibrosis quística permite la esperanza de un tratamiento genético definitivo. *In vitro*, ha sido posible corregir el defecto del cloro en las células epiteliales de los pacientes con fibrosis quística mediante la transferencia adenoviral del gen CFTR. Aunque en la actualidad no es todavía posible, sí podría serlo en el futuro el diseño de estrategias para la transferencia eficaz del gen *in vivo*<sup>69</sup>.

## SÍNDROME DE LA MUERTE SÚBITA DEL LACTANTE

El National Institute of Child Health and Human Development definió el síndrome de la muerte súbita del lactante (SMSL) como «la muerte repentina de un niño menor de un año que sigue inexplicada después de una investigación minuciosa del caso, incluyendo la realización de una autopsia completa, el examen del escenario de la muerte y la revisión de la historia clínica»<sup>70</sup>. Un aspecto del SMSL no contemplado en la definición es que el lactante suele morir durante el sueño, y de ahí el pseudónimo de *muerte en la cuna*.

**Incidencia y epidemiología.** Se calcula que el SMSL es responsable de aproximadamente 6000 muertes anuales en Estados Unidos. A medida que la mortalidad infantil debida a problemas de la nutrición y a causas infecciosas se ha ido controlando en los países con mayor nivel de vida, el SMSL ha ido adquiriendo mayor importancia. En muchos países, incluido Estados Unidos, es la causa más frecuente de mortalidad posnatal. En todo el mundo, origina entre 1 y 5 muertes por cada 1000 nacidos vivos.

Aproximadamente, el 90 % de todas las muertes por SMSL tiene lugar durante los 6 primeros meses de vida, sobre todo entre los 2 y los 4 meses de edad. Esta estrecha ventana de susceptibilidad máxima es una característica única, independiente de otros factores de riesgo (que se describirán más adelante) y del lugar geográfico. Casi todos estos lactantes fallecen en su casa, habitualmente durante la noche tras un período de sueño. En muy raras ocasiones se observa el acontecimiento catastrófico, pero incluso cuando se presencia es descrito como que el niño aparentemente sano repentinamente se vuelve azul, deja de respirar y se queda flácido sin emitir un lloro. La mayoría de las víctimas había tenido manifestaciones leves de infección respiratoria superior antes del suceso mortal. En los últimos años se ha aplicado el término *semi-SMSL* a los niños que pudieron ser reanimados después del episodio. Aunque se trata de un término diagnósticamente impreciso y muchos de estos lactantes padecen enfermedades subyacentes identificables, se ha señalado que algunos de los supervivientes aparentemente normales murieron más adelante a causa de un SMSL.

Las circunstancias que rodean al SMSL han sido estudiadas con gran detalle, y se acepta de manera general que éste es un trastorno multifactorial con factores contribuyentes variables en cada una de las víctimas<sup>71</sup>. Estos factores pueden ser atribuidos a la madre, al niño o al ambiente. Entre los posibles factores de tipo ambiental está el hecho de dormir en decúbito prono y el exceso de calor. Los resultados de estudios efectuados en Europa, Australia, Nueva Zelanda y Estados Unidos han demostrado claramente un aumento del riesgo en los niños que duermen en decúbito prono, lo que ha llevado a la American Academy of Pediatrics a recomendar la colocación de los niños en decúbito supino o en posición lateral cuando están durmiendo en la cuna<sup>72</sup>. Los estudios efectuados sobre población general también han sugerido que las ropas muy ajustadas y el exceso de calor por la noche pueden ser factores de riesgo para el SMSL<sup>73</sup>, lo que posiblemente está en relación con la aparición de alteraciones en la termorregulación entre la 8.<sup>a</sup> y 16.<sup>a</sup> semanas de edad. En la Tabla 11-6, se recogen otros factores maternos y fetales que se asocian al incremento del riesgo de SMSL. Algunos de estos factores son característicos en los casos de muerte del lactante por cualquier causa.

**MORFOLOGÍA.** Los hallazgos de la autopsia son muy variados<sup>74</sup>. Suelen ser poco llamativos y de significado incierto y no aparecen en todos los casos. En el aparato respiratorio, puede aparecer algún signo de infección reciente (en correlación con los síntomas clínicos), si bien generalmente se considera que las alteraciones no son de trascendencia mortal. El sistema nervioso central muestra una astrogliosis del tronco encefálico. Son hallazgos inespecíficos la persistencia frecuente de la hematopoyesis extramedular hepática y de la grasa parda perisuprarrenal, y un mayor volumen de las células cromafines suprarrenales. Resulta tentador especular que muchos de estos descubrimientos están en relación con la hipoxemia crónica, el retraso del desarrollo normal y el estrés crónico. Algunos autores han observado un aumento del grosor de las arterias pulmonares pequeñas, una hipertrofia del ventrículo derecho y anomalías histológicas del sistema cardíaco de conducción (en particular del haz de His y del nódulo sinoauricular), si bien estos hallazgos no han sido confirmados por otros investigadores. Por último, es frecuente encontrar petequias en la pleura y en el epicardio, así como congestión y edema pulmonares compatibles con muerte por hipoxia, pero éstas pueden ser lesiones de la agonía. Así pues, la autopsia no consigue proporcionar la causa cierta del fallecimiento, lo que puede ser debido a la posibilidad de que el SMSL no sea una entidad única.

**Patogenia.** Aunque la causa del SMSL sigue siendo desconocida, en la actualidad se considera que representa una entidad heterogénea que en ocasiones es secundaria a trastornos específicos. Por ejemplo, en algunos pacientes con muerte súbita e inesperada se demuestra un *déficit en la acil-coenzima A deshidrogenasa de cadena media*. Se ha estimado que aproximadamente el 10 % de los casos de SMSL se debe a un error congénito del metabolismo.

En lo que se refiere al SMSL «idiopático», en la actualidad se aceptan dos cuestiones. La primera es que algunas de las alteraciones que se producen en el SMSL, como la *apnea* y la *alteración en el control de la temperatura*, están relacionadas con otros factores de riesgo neonatal citados, incluyendo la premadurez y el peso corporal. La otra cuestión es que la fisiopatología subyacente puede en muchos casos originarse *in utero*. Se ha postulado que existe un grupo de lactantes con alteraciones sutiles del desarrollo que posteriormente presentan riesgo de muerte súbita durante los 6 primeros meses de vida, una época en la que se está llevando a cabo la integración de numerosas funciones autonómicas complejas. Debido a la observación de astrogliosis en el tronco encefálico, así como a la importancia de esta zona anatómica en la integración de la función cardiopulmonar y de los mecanismos de alerta, en algunos estudios se ha hecho hincapié sobre las alteraciones de esta región<sup>75</sup>, y en particular sobre el núcleo arqueado<sup>76, 76a</sup>. Por todo ello, el retraso del desarrollo podría constituir una alteración de carácter crítico en la fisiopatología del SMSL.

Como se mencionó al inicio, es probable que el SMSL represente un trastorno multifactorial y heterogéneo. Por tanto, sería de esperar que las investigaciones que se realicen en el futuro a este respecto permitan que cada vez sea mayor el número de pa-

**Tabla 11-6. FACTORES ASOCIADOS AL SÍNDROME DE LA MUERTE SÚBITA DEL LACTANTE**

Relacionados con la madre	Relacionados con el lactante
Juventud (< 20 años de edad)	Premadurez
No casada	Bajo peso al nacer
Intervalos cortos entre gestaciones	Sexo masculino
Nivel socioeconómico bajo	Producto de un parto múltiple
Tabaquismo	No es el primer hijo
Drogadicción (p. ej., metadona)	SMSL en un hermano anterior
Riesgo mayor en las norteamericanas de raza negra que en las de raza blanca (¿factor socioeconómico?)	

cientes que se desplazan de la categoría de *muerte inexplicable* a la de *muerte explicada*, disminuyendo los *quizás*.

## TUMORES Y LESIONES PSEUDOTUMORALES DE LOS LACTANTES Y LOS NIÑOS

Sólo el 2 % de los tumores malignos afecta a niños pequeños y mayores. El cáncer (incluida la leucemia), sin embargo, es la principal causa de muerte por enfermedad en Estados Unidos en los niños entre 4 y 14 años de edad. La enfermedad neoplásica es responsable de aproximadamente el 9 % de todas las defunciones en este grupo de población; únicamente los accidentes provocan significativamente más muertes. Los tumores benignos son incluso más frecuentes que los cánceres. La mayor parte de los tumores benignos tienen poca importancia, pero en ocasiones provocan enfermedades graves en virtud de su localización o de su rápido aumento de tamaño.

En los niños resulta en ocasiones difícil separar, por criterios morfológicos, los tumores verdaderos o neoplasias de las lesiones pseudotumorales. En este contexto, se han creado dos categorías especiales de lesiones pseudotumorales.

El término *heterotopia* (o *coristoma*) se aplica a las células o tejidos microscópicamente normales pero cuya localización es anormal. Ejemplos de heterotopia son: un resto de tejido pancreático en la pared del estómago o del intestino delgado, o una pequeña masa de células suprarrenales en los riñones, los pulmones, los ovarios o cualquier otro punto. Los restos heterotópicos suelen tener poca importancia, si bien pueden confundirse clínicamente con neoplasias. En raras ocasiones, se convierten en lugares de origen de verdaderas neoplasias, provocando la paradoja de un carcinoma suprarrenal surgiendo en el ovario.

El término *hamartoma* hace referencia a un sobrecrecimiento excesivo, pero focal, de células o tejidos originarios del órgano en el que se produce. Aunque los elementos celulares son maduros e idénticos a los encontrados en el resto del órgano, no reproducen la arquitectura normal de los tejidos circundan-

tes. Los hamartomas pueden ser considerados como el nexo entre las malformaciones y las neoplasias (la línea de demarcación entre un hamartoma y una neoplasia benigna suele ser sutil e interpretada de distintas formas). Los hemangiomas, los linfangiomas, los rhabdomiomas cardíacos, los adenomas hepáticos y los quistes del desarrollo en riñones, pulmones o páncreas son interpretados por algunos como hamartomas y por otros como auténticas neoplasias. La frecuencia de estas lesiones en lactantes y niños y su conducta clínica dan crédito a la opinión de que muchas de ellas son aberraciones del desarrollo. No obstante, su histología inequívocamente benigna no excluye que en algunos casos planteen problemas clínicos preocupantes y a veces con riesgo vital.

## Tumores benignos y lesiones pseudotumorales

Ya se ha comentado lo difícil que puede resultar distinguir los tumores benignos de los hamartomas. Las neoplasias benignas son bastante más frecuentes que los cánceres en los niños pequeños y mayores. Se puede encontrar prácticamente cualquier tumor, pero dentro de este amplio abanico merecen una mención especial los hemangiomas, los linfangiomas, las lesiones fibrosas y los teratomas. Éstos se describen más detalladamente en los capítulos correspondientes, pero aquí se harán algunos comentarios sobre sus características especiales durante la niñez.

- **Hemangiomas.** Los hemangiomas (Capítulo 12) son los tumores más frecuentes de la lactancia. Arquitectónicamente, no difieren de los encontrados en los adultos. En los niños se localizan sobre todo en la piel, en especial de la cara y cuero cabelludo, donde producen masas planas o elevadas, irregulares, de color rojo azulado. Algunas de las lesiones planas más grandes (consideradas por algunos como ectasias vasculares) reciben el nombre de *manchas de vino de Oporto*. Los hemangiomas pueden aumentar de tamaño a medida que crece el niño, pero en muchos casos regresan espontáneamente (Fig. 11-22). Aparte de su importancia



Figura 11-22

Hemangioma capilar congénito al nacer (A) y a los 2 años de edad (B) tras su regresión espontánea. (Cortesía del Dr. Eduardo Yunis, Children's Hospital of Pittsburgh.)

estética, pueden representar una faceta de un trastorno hereditario, la enfermedad de von Hippel-Lindau (Capítulo 21). Los tumores vasculares se malignizan en muy raras ocasiones, especialmente los del hígado y los tejidos blandos.

■ **Tumores linfáticos.** Una amplia variedad de lesiones tienen una procedencia linfática. Algunas de ellas, *linfangiomas*, son hamartomatosas o neoplásicas en su origen, mientras que otras parecen representar dilataciones anormales de canales linfáticos preexistentes, lo que se conoce por *linfangiectasias*. Los *linfangiomas* se caracterizan habitualmente por la presencia de espacios quísticos y cavernosos. Las lesiones de esta naturaleza pueden aparecer en la piel, pero más importantes son las encontradas en las regiones profundas del cuello, la axila, el mediastino, el retroperitoneo y cualquier otra localización. Aunque histológicamente benignos, tienden a aumentar de tamaño tras el nacimiento, tanto por la acumulación de líquido como por la apertura de los espacios preexistentes. De este modo, invaden estructuras vitales, como las del mediastino o los troncos nerviosos de la axila, y provocan problemas clínicos serios. Las *linfangiectasias*, por el contrario, suelen presentarse como una tumefacción difusa parcial o total de una extremidad. La distorsión y la deformación secundarias a la presencia de vasos linfáticos esponjosos y dilatados en los tejidos subcutáneo y profundo pueden ser importantes. La lesión no es progresiva y no se extiende más allá de su localización original, pero da lugar a problemas estéticos de difícil corrección.

■ **Tumores fibrosos.** Los tumores fibrosos que se producen en los niños pequeños y mayores oscilan desde las proliferaciones escasamente celulares de células fusiformes (denominadas *fibromatosis*) hasta las lesiones ricamente celulares indistinguibles de los fibrosarcomas de los adultos. No se puede predecir su conducta biológica basándose únicamente en la histología, ya que algunas de estas lesiones (incluidas las *fibromatosis* celulares o fibrosarcomas infantiles) pueden regresar espontáneamente. En algunas de estas lesiones fibrosas de partes blandas, una proporción variable de células adquiere una cantidad moderada de citoplasma rosado y expresa actina específica del músculo. Estas *mi-fibromatosis* aparecen en los lactantes y los niños pequeños, y aunque suelen ser solitarias también pueden ser multifocales y afectar a cualquier órgano. Las lesiones solitarias son benignas, pero las multifocales pueden dar lugar a una morbilidad y mortalidad significativas cuando afectan a órganos vitales.

■ **Teratomas.** Los teratomas (Capítulo 8) ilustran la relación entre la madurez histológica y la conducta biológica. Pueden aparecer como lesiones quísticas benignas bien diferenciadas o como teratomas sólidos malignos (inmaduros). Muestran dos máximos de incidencia: el primero aproximadamente hacia los 2 años de edad y el segundo en la adolescencia tardía o primera etapa de la vida adulta. El primer máximo de incidencia se corresponde con neoplasias congénitas; las lesiones más tardías también pueden tener un origen prenatal pero con un crecimiento más lento. La mayor parte de los teratomas de los niños pequeños y mayores aparecen en la región *sacroccóccigea*. Otras localizaciones son: el testículo (Capítulo 23), los ovarios (Capítulo 24) y diversos puntos de la línea media, como el mediastino, el retroperitoneo, la cabeza y el cuello.

Los *teratomas sacroccóccigeos* afectan a 1 de cada 20 000-40 000 nacidos vivos, y son cuatro veces más frecuentes en las niñas que en los niños (Fig. 11-23). En ocasiones son diagnosticados antes del nacimiento mediante técnicas de imagen, pueden asociarse a hidropesía fetal no inmunitaria o a polihidramnios y, en función de su tamaño, pueden requerir la realización de una cesárea. En vista del solapamiento existente entre los mecanismos subyacentes a la teratogénesis y la oncogénesis, es interesante destacar que cerca del 10 % de los teratomas sacroccóccigeos se asocia con anomalías congénitas, fundamentalmente defectos del extremo caudal del tubo embrionario y de la cloaca, y otros defectos de la línea media (meningocele, espina bífida), no consideradas secundarias a los efectos locales del tumor. Aproximadamente el 75 % de estos tumores son histológicamente maduros (Capítulo 24) con una evolución benigna, y alrededor del 12 % son inconfundiblemente malignos (con elementos de tumor del seno endodérmico) y mortales. Los restantes se denominan teratomas inmaduros y su potencial de malignidad se correlaciona con la cantidad de elementos tisulares inmaduros presentes. La mayor parte de los teratomas benignos se produce en los lactantes pequeños (por debajo de los 4 meses de edad), mientras que los niños con lesiones malignas suelen ser algo mayores.

## Tumores malignos

Los cánceres de la lactancia y la niñez difieren biológica e histológicamente de sus equivalentes adultos. Las diferencias principales, algunas de las cuales ya se han mencionado, son las siguientes:

- La incidencia y el tipo de tumor<sup>77</sup>.
- La demostración relativamente frecuente de una estrecha relación entre el desarrollo anormal (teratogénesis) y la inducción tumoral (oncogénesis).



Figura 11-23

Teratoma sacroccóccigeo. Es destacable el tamaño de la lesión, en comparación con el del lactante.



- La prevalencia de aberraciones genéticas o familiares subyacentes.
- La tendencia de las neoplasias fetales y neonatales a la regresión espontánea o a la citodiferenciación<sup>78</sup>.
- La mayor supervivencia o curación de muchos tumores infantiles, de forma que actualmente se tiene más cuidado de minimizar los efectos adversos tardíos de la quimioterapia y la radioterapia en los supervivientes, incluido el desarrollo de procesos malignos secundarios.

## INCIDENCIA Y TIPOS

Los cánceres más frecuentes durante la niñez surgen en el sistema hematopoyético, el tejido nervioso (incluidos los sistemas nerviosos central y simpático, la médula suprarrenal y la retina), los tejidos blandos, el hueso y los riñones. Esto muestra un marcado contraste con los adultos, en los cuales las localizaciones más frecuentes son la piel, los pulmones, la mama, la próstata y el colon.

Las neoplasias que muestran máximos agudos de incidencia en los niños menores de 10 años son: 1) la leucemia (principalmente la leucemia linfoblástica aguda); 2) el neuroblastoma; 3) el tumor de Wilms; 4) el hepatoblastoma; 5) el retinoblastoma; 6) el rabdomiosarcoma; 7) el teratoma; 8) el sarcoma de Ewing y, por último, las neoplasias de la fosa posterior, fundamentalmente 9) el astrocitoma juvenil; 10) el meduloblastoma, y 11) el ependimoma. Otras formas de cáncer son también frecuentes en la niñez, pero no presentan un máximo precoz tan notorio. La distribución de estos cánceres por edades se indica a grandes rasgos en la Tabla 11-7. Dentro de este amplio abanico, la leucemia es, por sí sola, la responsable de más muertes en niños menores de 15 años que el resto de los tumores juntos.

Muchas de las neoplasias malignas pediátricas son únicas desde el punto de vista histológico. En general, tienden a tener un aspecto microscópico más primitivo (embrionario) que anaplásico-pleomórfico, y con frecuencia muestran rasgos de organogénesis específicos del lugar de origen del tumor. Debido a esta última característica, dichos tumores se denominan con

frecuencia mediante el sufijo *-blastoma*, por ejemplo, nefroblastoma (tumor de Wilms), hepatoblastoma y neuroblastoma.

Dado su aspecto histológico primitivo, muchos tumores de la infancia se han denominado, de manera colectiva, *tumores de células azules redondas y pequeñas*. Estos tumores se caracterizan por sábanas de células que presentan un núcleo pequeño y redondo. El diagnóstico diferencial de estos tumores incluye el neuroblastoma, linfoma, rabdomiosarcoma, sarcoma de Ewing (tumor neuroectodérmico periférico) y, a veces, el tumor de Wilms. Habitualmente es posible la obtención de un diagnóstico definitivo mediante el estudio anatomopatológico pero, en los casos en los que es necesario, se puede utilizar la combinación de los hallazgos clínicos y radiológicos junto con estudios auxiliares, como el análisis cromosómico, las tinciones con técnicas de inmunoperoxidasa y la microscopía electrónica. Las características diagnósticas de los tumores más frecuentes de la infancia se resumen en la Tabla 11-8. Dos de estos tumores son especialmente ilustrativos y se exponen a continuación: el neuroblastoma y el tumor de Wilms. Los demás tumores se incluyen en los capítulos relativos a los órganos en los que se originan.

### Neuroblastoma y ganglioneuroma

El neuroblastoma es uno de los tumores sólidos de la infancia más frecuentes, y también es el tumor que con mayor frecuencia se diagnostica en lactantes menores de 1 año de edad. Aproximadamente, cada año se diagnostican 500 nuevos casos<sup>79</sup>. Por sí solo, representa al menos el 15 % de todos los fallecimientos por cáncer en la infancia, aunque la tasa de supervivencia a los 5 años ha mejorado desde el 25 %, a principios del decenio de 1960, hasta casi el 60 %, a finales del decenio de 1980<sup>80</sup>. Existen diferentes subgrupos clinicobiológicos de neuroblastoma, que van desde aquéllos que casi nunca producen la muerte, con independencia de lo desesperada que pueda parecer la situación clínica, hasta aquéllos que dan lugar rápidamente al fallecimiento del paciente a pesar de todos los esfuerzos terapéuticos. Aunque la inmensa mayoría de estos tumores son esporádicos, en ocasiones se ha observado una afectación de tipo familiar.

**Tabla 11-7. TUMORES MALIGNOS MÁS FRECUENTES EN EL LACTANTE Y EL NIÑO**

0 a 4 años	5 a 9 años	10 a 14 años
Leucemia	Leucemia	
Retinoblastoma	Retinoblastoma	
Neuroblastoma	Neuroblastoma	
Tumor de Wilms		
Hepatoblastoma	Hepatocarcinoma	Hepatocarcinoma
Sarcoma de tejidos blandos (especialmente rabdomiosarcoma)	Sarcoma de tejidos blandos	Sarcoma de tejidos blandos
Teratomas		
Tumores del sistema nervioso central	Tumores del sistema nervioso central	
	Sarcoma de Ewing	
	Linfoma	
		Sarcoma osteogénico
		Carcinoma tiroideo
		Enfermedad de Hodgkin

**MORFOLOGÍA.** Durante la niñez, entre el 25 y el 35 % de los neuroblastomas aparece en la médula suprarrenal. El resto se inicia en cualquier punto de la cadena simpática, siendo la segunda localización más frecuente la región paravertebral del mediastino posterior. Le sigue de cerca la región paravertebral de la porción inferior del abdomen, pero pueden surgir tumores en otros muchos lugares, entre ellos la pelvis, el cuello y el cerebro. Por el contrario, en el adulto se encuentran neuroblastomas raros en la cabeza, el cuello y los miembros inferiores.

Macroscópicamente, el tamaño de los neuroblastomas varía desde nódulos pequeños (*lesiones in situ*) hasta grandes masas de más de 1 kg de peso (Fig. 11-24). Se ha señalado que los neuroblastomas *in situ* son 40 veces más frecuentes que los tumores manifiestos. La gran mayoría de dichas lesiones regresa espontáneamente, dejando únicamente un foco de fibrosis o de calcificación en el adulto. De hecho, algunos neuroblastomas clínicamente mani-

**Tabla 11-8. MARCADORES GENÉTICOS Y OTROS MARCADORES ÚTILES PARA EL DIAGNÓSTICO DE LOS TUMORES DE CÉLULAS REDONDAS Y PEQUEÑAS EN EL NIÑO**

Tipo tumoral	Marcadores genéticos	Otros marcadores útiles para el diagnóstico
Neuroblastoma	■ Deleción 1p*, amplificación <i>N-myc</i> *, Hiperdiploidia del DNA †	■ Elevación clínica en el nivel de catecolaminas en orina. Gránulos neurosecretorios en microscopia electrónica
Sarcoma de Ewing/PNET	■ t(11;22)‡, t(21;22), t(7;22)	■ Expresión del gen MIC2
Rabdomiosarcoma	■ t(2;13)‡*, t(1;13): rabdomiosarcoma alveolar <sup>73a</sup> ■ Deleción en el cromosoma 11p: rabdomiosarcoma embrionario	■ Expresión de desmina o actina. Alternancia de filamentos gruesos y finos en microscopia electrónica
Linfoma de Burkitt	■ t(8;14)‡	■ Células B: expresan con mayor frecuencia IgM, cadenas ligeras $\kappa$
Linfoma linfoblástico/leucemia linfoblástica aguda	■ Hiperdiploidia del DNA † Diversas translocaciones, entre ellos t(9;22)*	■ Marcadores de células T (Capítulo 15)
Tumor de Wilms	■ Deleción/mutación 11p13 Deleción/mutación 11p15.5 Deleción 16q13	
Retinoblastoma	■ Deleción/mutación 13q14	
Meduloblastoma	■ Isocromosoma 17q	

\* Generalmente se asocia a un pronóstico malo  
 † Generalmente se asocia a un pronóstico mejor  
 ‡ La traslocación más frecuente.  
 PNET, tumor neuroectodérmico periférico

fiestos han regresado, o bien han sufrido diferenciación y maduración hacia ganglioneuomas relativamente benignas. Algunos neuroblastomas están muy delimitados y pueden parecer encapsulados, pero



**Figura 11-24**

Neuroblastoma suprarrenal en un niño de 6 meses de edad. El tumor hemorrágico y parcialmente encapsulado ha desplazado al riñón izquierdo (abierto sagittalmente) y comprime la aorta y la arteria renal izquierda. (Cortesía del Dr. Arthur Weinberg, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

otros son más infiltrantes e invaden las estructuras circundantes, como los riñones, la vena renal y la vena cava, y envuelven a la aorta. Al corte, están compuestos de tejido blando grisáceo o **pseudocerebral**. Los tumores más grandes presentan áreas de necrosis, reblandecimiento quístico y hemorragia. A veces, se pueden palpar focos de calcificación.

Desde el punto de vista histológico, la mayoría de estas neoplasias están compuestas por células pequeñas y aparentemente primitivas, con un núcleo oscuro, escaso citoplasma y unos límites celulares mal definidos, y que crecen en láminas sólidas. Dichos tumores pueden ser muy difíciles de diferenciar de otros **tumores de células redondas azules y pequeñas**. En las lesiones características, se pueden observar rosetas (pseudorosetas de Homer-Wright) en las cuales las células tumorales se organizan alrededor de un espacio central relleno de extensiones fibrilares de otras células (Fig. 11-25). El número de células en mitosis o cariorrexis y la cantidad de estroma de tipo fibrilar se pueden utilizar para clasificar el tumor como una lesión con histología **favorable** o **desfavorable**<sup>61</sup>. Determinados neuroblastomas presentan cierta diferenciación histológica. En tumores constituidos principalmente por neuroblastos primitivos pueden existir cúmulos de células de mayor tamaño con características similares a las de las células ganglionares y con un citoplasma más abundante, núcleo vesicular de gran tamaño y nucléolo prominente. Incluso las lesiones mejor diferenciadas pueden contener un número mayor de células ganglionares. En los tumores mejor diferenciados, constituidos por células ganglionares y células de Schwann, casi no existen neuroblastos y el tumor se ajusta mejor al diagnóstico de **ganglioneuroma**. Las metástasis,

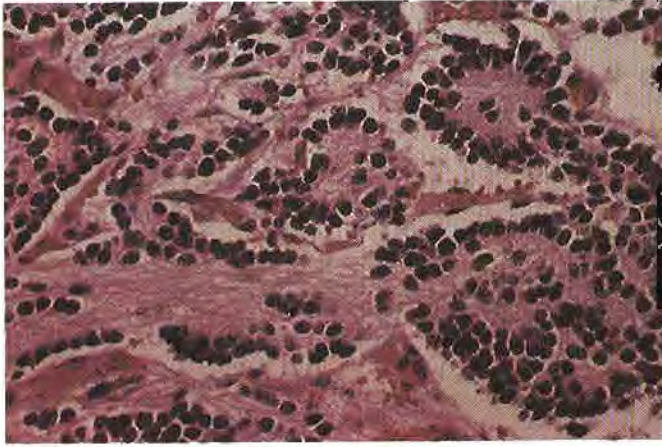


Figura 11-25

Neuroblastoma suprarrenal. Este tumor está constituido por células pequeñas que crecen sobre una matriz finamente fibrilar.

cuando aparecen, lo hacen precoz y difusamente. Además de la infiltración local y de la diseminación a los ganglios linfáticos, este tumor presenta una gran tendencia para diseminarse a través del torrente sanguíneo y metastatizar en hígado, pulmones y huesos. Un sistema de estadificación para este tumor es el siguiente:

- Estadio I: Tumor confinado al órgano de origen.
- Estadio II: El tumor se extiende en continuidad más allá del órgano de origen, pero no atraviesa la línea media; los ganglios linfáticos ipsilaterales pueden estar o no afectados.
- Estadio III: El tumor se extiende en continuidad más allá de la línea media; los ganglios linfáticos ipsilaterales pueden estar o no afectados.
- Estadio IV (especial): Afectación metastásica en órganos, ganglios linfáticos distales, tejidos blandos y esqueleto.
- Estadio IV-S (especiales): Tumores suprarrenales pequeños y enfermedad diseminada difusamente con afectación del hígado, la piel o la médula ósea (sin signos de destrucción ósea).

El sistema de estadificación tiene una importancia especial en los neuroblastomas, como se verá a continuación.

**Evolución clínica y características biológicas.** En los niños pequeños, menores de 2 años, los neuroblastomas suelen presentarse como grandes masas abdominales con fiebre y posiblemente pérdida de peso. Los niños mayores pueden no recibir atención hasta que las metástasis produzcan manifestaciones como dolores óseos, síntomas respiratorios o molestias gastrointestinales. También pueden aparecer proptosis y equimosis debido a que la región periorbitaria es una zona metastásica frecuente. La evolución de estas neoplasias es extremadamente variable y, como se indicó anteriormente, parece haber diferentes subtipos en función de muchas variables.

- La *edad* y el *estadio* son importantes determinantes de la evolución. Los niños menores de 1 año tienen un pronóstico excelente independientemente del estadio de la neoplasia. Lo más frecuente en este grupo de edad es que las neoplasias estén en estadio I o II. A esta edad tan temprana, incluso cuando hay metástasis, en casi la mitad de los casos la diseminación está limitada al hígado, la médula ósea y la piel (estadio IV-S), y la supervivencia a los 5 años con un tratamiento mínimo es de al menos un 80 %. Incluso aunque la diseminación está más generalizada en el primer año de vida, la supervivencia supera el 50 %. El tratamiento de los tumores en los estadios I y II a esta edad consigue supervivencias del 95 al 98 %. Por el contrario, la supervivencia de los niños mayores de 1 año con tumores en estadios III y IV es sólo del 10 % a pesar de todas las formas de tratamiento.
- La ploidía de las células tumorales se correlaciona con la evolución. Los tumores hiperdiploides o casi triploides que afectan a lactantes presentan un pronóstico especialmente bueno, mientras que los casi diploides que aparecen en cualquier edad suelen presentar una evolución desfavorable. El contenido global de DNA se suele correlacionar con las características citogenéticas, en el sentido de que las alteraciones cromosómicas (deleciones, traslocaciones, amplificaciones) son mucho más frecuentes en los tumores diploides que en los hiperdiploides que afectan a pacientes de mayor edad.
- La deleción de la parte distal del brazo corto del cromosoma 1 en la región de la banda p36 (determinada mediante el cariotipo o mediante pérdida de heterocigosidad) es la alteración citogenética más característica en los neuroblastomas, y se ha demostrado en el 70 al 80 % de los tumores con un contenido de DNA diploide o casi diploide. La pérdida de material genético implica que la presencia de un gen supresor tumoral en esta región puede ser importante en la evolución de este subgrupo de tumores. Los tumores con deleciones en el cromosoma 1 presentan un pronóstico peor. Las deleciones que afectan al brazo largo del cromosoma 14 se observan en el 25 al 50 % de los neuroblastomas y también se pueden asociar a una evolución tumoral más agresiva.
- La amplificación del oncogén *N-myc* se manifiesta en el cariotipo en forma de la aparición de dobles diminutos o como regiones de tinción homogénea, y se observa en aproximadamente el 25 % de los tumores primarios (Figura 11-26). En algunos tumores, se han observado hasta 300 copias del oncogén *N-myc*; cuanto mayor es el número de copias, mayor es también el número de dobles diminutos y de regiones de tinción homogénea, por lo que es peor el pronóstico. La amplificación del *N-myc* suele observarse en estadios tumorales avanzados y en lesiones con deleciones del cromosoma 1p.
- La diferenciación y regresión de los neuroblastomas parece estar influida, al menos en parte, por el factor de crecimiento neural y su receptor de alta afinidad, Trk A. Los niveles elevados de expresión del gen Trk A se asocian a una evolución favorable y casi siempre se observan en tumores que carecen de la amplificación *N-myc*.

En general, y teniendo en cuenta los muchos factores que acabamos de mencionar, los neuroblastomas se pueden clasifi-

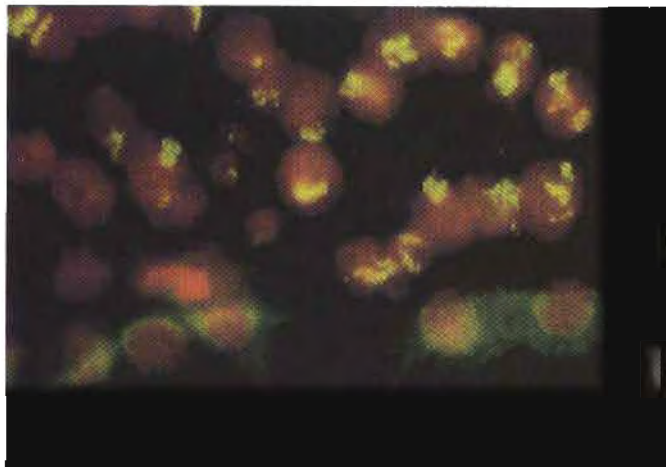


Figura 11-26

Hibridación *in situ* fluorescente utilizando una sonda marcada con fluoresceína para *N-myc* en un corte de tejido. Se pueden observar las células del neuroblastoma en la mitad superior de la imagen con grandes áreas de tinción (amarillo-verde); estas zonas se corresponden con *N-myc* amplificado en la forma de regiones de tinción homogénea. Las células epiteliales de los túbulos renales en la mitad inferior de la imagen no muestran tinción nuclear y su tinción citoplásmica de fondo es verde. (Cortesía del Dr. Timothy Triche, Children's Hospital, Los Angeles, CA.)

car en tres grupos<sup>82, 83</sup>. El primer grupo se caracteriza por un contenido hiperdiploide o casi triploide de DNA y por niveles elevados de expresión del gen *Trk A*, en ausencia de amplificación del gen *N-myc* y de deleciones en el cromosoma 1p. Estos tumores suelen observarse en lactantes con lesiones en estadios bajos (I, II o IV-S), y su tasa de curación es superior al 90 %. El segundo grupo se caracteriza por un contenido de DNA casi diploide o tetraploide, ausencia de amplificación del gen *N-myc*, frecuentes deleciones en el cromosoma 1p y generalmente niveles bajos de expresión del gen *Trk A*. Estos tumores se suelen observar en pacientes de mayor edad y con un estadio más avanzado (III o IV), son lentamente progresivos y presentan una tasa de curación del 25 al 50 %. El tercer y último grupo de neuroblastomas presenta múltiples características desfavorables, se asocia al peor pronóstico y su tasa de curación es inferior al 5 %. Estos neuroblastomas se suelen observar en niños de 1 a 5 años de edad con un estadio avanzado y se caracterizan por amplificación del gen *N-myc*, habitualmente en presencia de un contenido de DNA diploide o casi tetraploide, deleciones en el cromosoma 1p y expresión mínima del gen *Trk A*.

### Tumor de Wilms

El tumor de Wilms es el tumor renal primario más frecuente durante la niñez, y suele diagnosticarse entre los 2 y los 5 años de edad. Su biología e histología ilustran muchos de los conceptos importantes de las neoplasias de la infancia: la relación entre las malformaciones y las neoplasias, las lesiones premalignas y la teoría de la oncogénesis en dos golpes, la similitud entre el tumor y la histología del desarrollo y, por último, el potencial de las modalidades terapéuticas para influir espectacularmente en el pronóstico y el resultado.

**Patogenia y genética.** El riesgo de padecer un tumor de Wilms aumenta en asociación con al menos tres grupos reconocibles de malformaciones congénitas, que muestran defectos en al menos dos *loci* cromosómicos diferentes<sup>84</sup>.

- El primer grupo es el *síndrome WAGR*, caracterizado por aniridia, anomalías genitales y retraso mental, y que presenta una probabilidad de desarrollar un tumor de Wilms del 33 %. Los estudios realizados en estos pacientes han conseguido identificar un gen autosómico dominante para la aniridia en la banda p13 del cromosoma 11. Cerca de éste, también en la banda p13, está el *WT-1*, o gen asociado al tumor de Wilms (Tabla 11-9 y Capítulo 8). Muchos lactantes con un síndrome WAGR tienen una deleción esporádica de material genético en 11p13 que abarca a ambos *loci*. La aparición de tumor de Wilms en estos pacientes se correlaciona a menudo con la presencia de mutaciones sin sentido o del marco de lectura en el segundo alelo *WT-1*. Aproximadamente, el 5 % de los pacientes con tumor de Wilms esporádico presenta mutaciones en el gen *WT-1*. Ya se ha señalado en la descripción sobre las malformaciones congénitas que la proteína *WT-1* se expresa en los riñones y las gónadas del feto humano en desarrollo, y que los ratones transgénicos carentes de ambas copias del locus *WT-1* tienen agenesia renal.
- El segundo grupo de pacientes con riesgo de desarrollar un tumor de Wilms presenta el *síndrome de Denys-Drash*, caracterizado por disgenesia gonadal (pseudohermafroditismo masculino) y nefropatía que da lugar a una insuficiencia renal. La mayoría de estos pacientes desarrolla un tumor de Wilms. Al igual que sucede con el WAGR, la anomalía genética en estos niños se sitúa en la banda p13 del cromosoma 11. No obstante, la anomalía genética de los pacientes con un síndrome de Denys-Drash es una mutación sin sen-

Tabla 11-9. GEN WT-1 ASOCIADO AL TUMOR DE WILMS

Localización	■ Cromosoma 11p13
Proteína/función	■ Factor de transcripción
Expresión embrionaria	■ Precoz Mesodermo intermedio Mesénquima del metanefros Células epiteliales de los túbulos nefricos Tardía Mesotelio, médula espinal, cerebro, bazo Derivados de la cresta urogenital
Alteración del desarrollo	■ Deleción monocigota del <i>WT-1</i> Agenesia renal y gonadal, mesotelio incompleto (ratón) Deleciones heterocigotas graves Síndrome WAGR: susceptibilidad al tumor de Wilms, aniridia, malformaciones genitourinarias, retraso mental Mutaciones puntuales dominantes de sentido equivocado Síndrome de Denys-Drash: genitales ambiguos, gónadas en estría, insuficiencia renal, aumento de la susceptibilidad para el tumor de Wilms
Cáncer	■ Tumor de Wilms

tido negativa y dominante en el gen WT-1 que afecta a sus propiedades de unión al DNA, y no una delección. No es sorprendente que pueda haber un cierto solapamiento clínico entre estos dos grupos de pacientes en función del tamaño y de la naturaleza de la delección o de la mutación del 11p13.

- Clínicamente diferente de los dos grupos anteriores, pero también con un mayor riesgo de desarrollar un tumor de Wilms, el *síndrome de Beckwith-Wiedemann* se caracteriza por un aumento de tamaño de los órganos del cuerpo, hemihipertrofia, quistes renales medulares y células anormalmente grandes en la corteza suprarrenal (citomegalia suprarrenal). El locus genético involucrado en este síndrome se encuentra en la banda p15.5 del cromosoma 11 distal al locus WT-1. Se desconoce la función de este segundo gen del tumor de Wilms (WT-2). La pérdida selectiva de alelos maternos en este grupo de tumores de Wilms, combinada con la demostración de una disomía paterna uniparental para 11p15.5 en algunos casos esporádicos de síndrome de Beckwith-Wiedemann, sugiere que el locus WT-2 desempeña un papel de *imprimación genómica*<sup>85</sup>. Además, los pacientes con síndrome de Beckwith-Wiedemann tienen mayor riesgo de desarrollar hepatoblastomas, tumores de la corteza suprarrenal, rhabdomyosarcomas y tumores pancreáticos.

Algunos casos familiares de tumores de Wilms no asociados con delecciones o mutaciones identificables ni en el gen WT-1 ni en el WT-2 sugieren que puede existir otro locus involucrado en algunos tumores (WT-3), pero todavía no se ha demostrado.

La *nefroblastomatosis* es una lesión precursora o *premaligna* en muchos casos de tumor de Wilms y está en relación con la heterogeneidad genética molecular de este tumor. La nefroblastomatosis está constituida por focos multicéntricos o difusos de elementos nefrogénicos inmaduros en el interior de áreas de parénquima renal no neoplásico<sup>86</sup>. El reconocimiento de esta lesión es importante debido a que su presencia implica un riesgo sustancialmente aumentado de padecer el tumor de Wilms.

**MORFOLOGÍA.** Desde el punto de vista macroscópico, el tumor de Wilms suele presentarse como una gran masa solitaria, bien circunscrita, aunque en el 10 % de los casos son o bilaterales o multicéntricos en el momento del diagnóstico. El tumor es blando al corte, homogéneo y de color marrón grisáceo con focos ocasionales de hemorragia, formación de quistes y necrosis (Fig. 11-27).

Desde el punto de vista microscópico, se caracteriza por intentos reconocibles de recapitular los diferentes estadios de la nefrogénesis. La inmensa mayoría de las lesiones presenta la combinación trifásica clásica de células del blastema, del estroma y epiteliales, si bien el porcentaje de cada componente es variable (Fig. 11-28). La *diferenciación* epitelial suele ser en forma de túbulos o glomérulos abortivos. Las células del estroma suelen tener una naturaleza fibrosa o mixoide, aunque no es infrecuente la *diferenciación* a músculo esquelético. En raras ocasiones se identifican otros elementos heterólogos, como un epitelio escamoso o mucinoso, músculo li-



Figura 11-27

Tumor de Wilms en el polo inferior del riñón con su característica coloración amarillento-grisácea y sus bordes bien delimitados.

so, tejido adiposo, cartilago y tejidos osteoide y neurógeno. Los tumores de Wilms son histológicamente heterogéneos y el porcentaje de cada uno de los tres componentes es variable dentro de cada tumor pudiéndose correlacionar con la agresividad de la lesión. Por ejemplo, la mayor parte de los tumores constituidos predominantemente por elementos epiteliales suele aparecer clínicamente en estadio I (confinado al riñón), mientras que la mayor parte de los tumores constituidos principalmente por blastema lo hacen en estadios III o IV. Otro marcador histológico de la biología tumoral es la anaplasia, que se

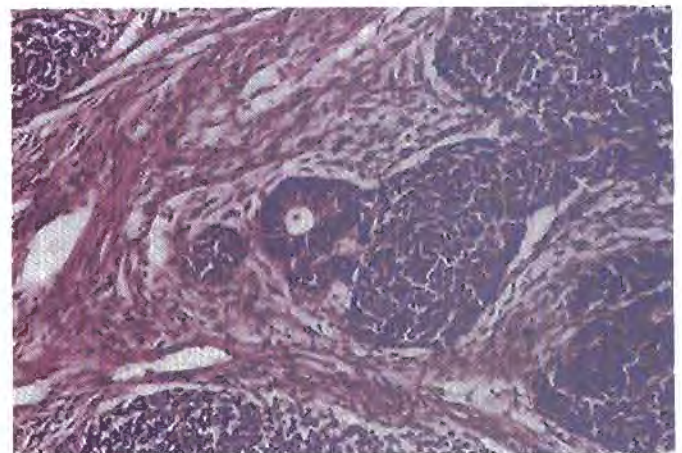


Figura 11-28

Histología trifásica del tumor de Wilms con un área del estroma menos celular a la izquierda, células fusiformes y elementos epiteliales (un túbulo con luz en la parte central) y blastémicos (células azules muy densamente agrupadas). (Cortesía del Dr. Charles Timmons, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

define por la presencia de células con núcleo grande, hiper cromático y pleomórfico, y con mitosis atípicas. Aproximadamente, el 5 % de los tumores contiene focos de anaplasia, una característica que parece correlacionarse con la resistencia al tratamiento y que, por tanto, es especialmente importante en los tumores en los que no se puede realizar una resección quirúrgica completa.<sup>87</sup>

**Manifestaciones clínicas.** La mayor parte de los niños con tumor de Wilms presenta una gran masa abdominal que puede ser unilateral y que, cuando es muy grande, se puede extender a través de la línea media y hacia la pelvis. La hematuria, el dolor abdominal tras algún pequeño episodio traumático, la obstrucción intestinal y la aparición de hipertensión son otros patrones de presentación. En un número considerable de estos pacientes existen metástasis pulmonares en el momento en el que se realiza el diagnóstico.

Hasta mediados del decenio de 1960, la tasa de supervivencia a los 5 años en estos pacientes era baja (10 a 40 %), una gran tragedia debido a la edad de los pacientes. Sin embargo, la utilización de quimioterapia, radioterapia y cirugía en combinación ha dado lugar a resultados espectaculares en los pacientes cuyas lesiones se consideraban previamente como inoperables. En la mayor parte de los centros hospitalarios grandes, se obtienen en la actualidad tasas de supervivencia a largo plazo del 90 % cuando es posible aplicar tratamiento primario en los tumores utilizando las tres modalidades mencionadas. Incluso se pueden tratar con éxito las recidivas.

Junto al incremento en la supervivencia de los pacientes con tumor de Wilms, se han publicado estudios acerca del incremento en el riesgo relativo de desarrollar segundos tumores primarios. Aunque muchos de estos segundos tumores se pueden atribuir al tratamiento, los estudios efectuados en las familias de estos pacientes sugieren una posible asociación del tumor de Wilms con sarcomas de hueso y tejidos blandos, leucemia y linfomas, tumores cerebrales y tumores del sistema genitourinario.<sup>88</sup>

## REFERENCIAS

- Guyer B, et al: Annual summary of vital statistics—1995. *Pediatrics* 98:1007, 1996.
- Palo P, Erkkola R: Risk factors and deliveries associated with preterm, severely small for gestational age fetuses. *Am J Perinatol* 10:88, 1993.
- Soothill PW, et al: Diagnosis of intrauterine growth retardation and its fetal and perinatal consequences. *Acta Paediatr* 399(suppl):55, 1994.
- Pearce JK, Campbell S: Intrauterine growth retardation. *Birth Defects* 21:109, 1985.
- Clapp JF: The clinical significance of asymmetric intrauterine growth retardation. *Pediatr Ann* 25:223, 1996.
- Kalousek D: Confined placental mosaicism and intrauterine development. *Pediatr Pathol* 10:69, 1990.
- Levene M, Dubowitz V: Intrauterine growth retardation. In Stern L, Vert P (eds): *Neonatal Medicine*. New York, Masson Publishing USA, 1987, p 107.
- Apgar V: A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg* 32:260, 1953.
- Drage JS, Berendes H: Apgar scores and outcome of the newborn. *Pediatr Clin North Am* 13:635, 1966.
- Jepson HA, et al: The Apgar score: evolution, limitations, and scoring guidelines. *Birth* 18:83, 1991.
- Gresham EL: Birth trauma. *Pediatr Clin North Am* 22:317, 1975.
- Andre M, Vert P: Birth injury. In Stern L, Vert P (eds): *Neonatal Medicine*. New York, Masson Publishing USA, 1987, p 176.
- Shepard TH: Human teratogenicity. *Adv Pediatr* 33:225, 1986.
- Jones KL (ed): *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1997.
- Winter RM: Analyzing human developmental abnormalities. *Bio-Essays* 18:965, 1996.
- Stevenson RE: The environmental basis of human anomalies. In Stevenson RE, et al (eds): *Human Malformations and Related Anomalies*, Vol. 1. New York, Oxford University Press, 1993.
- Beckman DA, Brent RL: Mechanism of known environmental teratogens: drugs and chemicals. *Clin Perinatol* 13:649, 1986.
- Jones KL: The fetal alcohol syndrome. *Growth Genet Horm* 4:1, 1988.
- Edmonds LD, et al: Temporal trends in the birth prevalence of selected congenital malformations in the birth defects monitoring program/commission of professional and hospital activities, 1979-1989. *Teratology* 48:647, 1993.
- Lyons KM, Hogan BLM: The DVR gene family in embryonic development. In Robertson LJ, et al (eds): *Cell-Cell Signaling in Vertebrate Development*. New York, Academic Press, 1993.
- Arldinger HH, et al: Association of genetic variation in TGF $\alpha$  gene in the cleft lip and palate. *Am J Hum Genet* 45:348, 1990.
- Kreidberg JA, et al: WT-1 is required for early kidney development. *Cell* 74:679, 1993.
- George E, et al: Defects in mesoderm, neural tube, and vascular development in mouse embryos lacking fibronectin. *Development* 119:1079, 1993.
- Goodman FR, et al: Synpolydactyly phenotypes correlate with size of expansions in HOXD13 polyalanine tract. *Proc Natl Acad Sci* 94:7458, 1997.
- Murugaki Y, et al: Altered growth and branching patterns in synpolydactyly caused by mutations in HOXD13. *Science* 272:548, 1996.
- Mortlock DP, Innis JW: Mutation of HOXA13 in hand-foot-genital syndrome. *Nature Genet* 15:179, 1997.
- Tabin C: Retinoids, homeobox genes, and genetic factors. *Cell* 66:199, 1991.
- Morris-Kay GM, et al: Embryonic development and pattern formation. *FASEB J* 10:961, 1996.
- Lammer EJ, et al: Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med* 313:837, 1985.
- Kessel M: Respecification of vertebral identities by retinoic acid. *Development* 115:487, 1992.
- Marshall H, et al: Retinoids and Hox genes. *FASEB J* 10:969, 1996.
- Mansouri A, et al: Pax genes and their roles in cell differentiation and development. *Curr Opin Cell Biol* 8:851, 1996.
- Dressler GR: Pax-2, kidney development and oncogenesis. *Med Pediatr Oncol* 27:440, 1996.
- Kuhn L, et al: Mother-to-infant HIV transmission: timing, risk factors and prevention. *Paediatr Perinat Epidemiol* 9:1, 1995.
- Heegaard ED, et al: Parvovirus: the expanding spectrum of disease. *Acta Paediatr* 84:109, 1995.
- Greenough A: Neonatal infections. *Curr Opin Pediatr* 8:6, 1996.
- Stark AR, Frantz ID: Respiratory distress syndrome. *Pediatr Clin North Am* 33:533, 1986.
- Editorial: Born before their time into this breathing world. *BMJ* 2:1403, 1976.
- Oh W, Stern L: Respiratory diseases of the newborn. In Stern L, Vert P (eds): *Neonatal Medicine*. New York, Masson Publishing USA, 1987, p 395.
- Jobe AH: Lung development, surfactant, and respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr Jpn* 32:1, 1990.
- Ballard PL, et al: Regulation of pulmonary surfactant apoprotein SP28-36 gene in fetal human lung. *Proc Natl Acad Sci USA* 83:9527, 1986.
- Ishisaka DY: Exogenous surfactant use in neonates. *Ann Pharmacother* 30:389, 1996.
- Sun B: Use of surfactant in pulmonary disorders in full-term infants. *Curr Opin Pediatr* 8:113, 1996.
- NIH Consensus Conference: Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. *JAMA* 273:413, 1995.
- Stone J, et al: Role of VEGF and astrocyte degeneration in the genesis of retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 37:290, 1996.
- Shaffer TH, et al: Liquid ventilation: an alternative ventilation strategy management of neonatal respiratory distress. *Eur J Pediatr* 155(suppl 2):S30, 1996.

46. Gollin YG, et al: Management of the Rh-sensitized mother. *Clin Perinatol* 22:544, 1995.
47. Norton ME: Nonimmune hydrops fetalis. *Semin Perinatol* 18:321, 1994.
48. Harper RG, et al: Kernicterus. *Clin Perinatol* 7:75, 1980.
49. Peterec SM: Management of neonatal Rh disease. *Clin Perinatol* 22:561, 1995.
50. Allen DB, et al: Newborn screening: principles and practice. *Adv Pediatr* 43:231, 1996.
51. Levy HL, et al: Maternal phenylketonuria: a metabolic teratogen. *Teratology* 53:176, 1996.
52. Guttler F, et al: Mutations in the phenylalanine hydroxylase gene: genetic determinants for the phenotypic variability of hyperphenylalaninemia. *Acta Paediatr* 407(suppl):49, 1994.
53. EisenSmith RC, et al: Somatic gene therapy for phenylketonuria and other hepatic deficiencies. *J Inher Metab Dis* 19:412, 1996.
54. Holton JB: Galactosaemia: pathogenesis and treatment. *J Inher Metab Dis* 19:3, 1996.
55. Segal S: Galactosemia unsolved. *Eur J Pediatr* 154(suppl 2):S97-S102, 1995.
56. Davis PB: Cystic fibrosis from bench to bedside. *N Engl J Med* 325:757, 1991.
57. Sperra TJ, Collins FS: The molecular basis of cystic fibrosis. *Annu Rev Med* 44:133, 1993.
58. Jiang C, et al: Altered fluid transport across airway epithelium in cystic fibrosis. *Science* 262:424, 1993.
59. Koch C, Hoiby N: Pathogenesis of cystic fibrosis. *Lancet* 341:1065, 1993.
60. Goldman MJ, et al: Human  $\beta$ -defensin is a salt sensitive antibiotic in lung that is inactivated by cystic fibrosis. *Cell* 88:553, 1997.
61. Wine JJ: A sensitive defense: salt and cystic fibrosis. *Nat Med* 3:494, 1997.
62. Rommens JM, et al: Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of the complementary DNA. *Science* 245:1066, 1989.
63. Tsui LC, Durie P: Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Hosp Pract* 32:115, 1997.
64. Stern RC: The diagnosis of cystic fibrosis. *N Engl J Med* 336:487, 1997.
65. Kerem E, Kerem B: Genotype-phenotype correlations in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 22:387, 1996.
66. Wallis C: Diagnosing cystic fibrosis: blood, sweat, and tears. *Arch Dis Child* 76:85, 1997.
67. Noyes BE, et al: Lung and heart-lung transplantation in children. *Pediatr Pulmonol* 23:39, 1997.
68. Neglia JP, et al: The risk of cancer among patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 332:494, 1995.
69. Wanger JA, Gardner P: Toward cystic fibrosis gene therapy. *Ann Rev Med* 48:203, 1997.
70. Willinger M, et al: Defining the sudden infant death syndrome (SIDS): deliberations of an expert panel convened by the National Institute of Health and Human Development. *Pediatr Pathol* 11:677, 1991.
71. Hoffman JH, et al: Risk factors for SIDS: results of the National Institute of Child Health and Human Development SIDS Cooperative Epidemiologic Study. *Ann N Y Acad Sci* 533:13, 1998.
72. Willinger M, et al: Infant sleep position and risk for sudden infant death syndrome: report of meeting held January 13 and 14, 1994, National Institutes of Health, Bethesda, MD. *Pediatrics* 93:814, 1994.
73. Fleming PJ, et al: Understanding and preventing sudden infant death syndrome. *Curr Opin Pediatr* 6:158, 1994.
74. Valdes-Dapena M: The sudden infant death syndrome: pathologic findings. *Clin Perinatol* 19:701, 1992.
75. Becker LE: Neural maturational delay as a link in the chain of events leading to SIDS. *Can J Neurol Sci* 17:361, 1990.
76. Kunitz HC, et al: Decreased muscarinic receptor binding in the arcuate nucleus in sudden infant death syndrome. *Science* 269:1446, 1995.
- 76a. Panigrahy A, et al: Decreased kainate receptor binding in the arcuate nucleus of the sudden infant death syndrome. *J Neuropathol Exper Neurol* 56:1253, 1997.
77. Isaacs H Jr: Perinatal (congenital and neonatal) neoplasm: a report of 110 cases. *Pediatr Pathol* 3:165, 1985.
78. Bolande RP: Models and concepts derived from human teratogenesis and oncogenesis in early life. *J Histochem Cytochem* 32:878, 1984.
- 78a. Kelly KM, et al: Common and variant gene fusions predict distinct clinical phenotypes in rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol* 15:1831, 1997.
79. Matthay KK: Neuroblastoma: a clinical challenge and biologic puzzle. *CA Cancer J Clin* 45:179, 1995.
80. Wingo PA, et al: Cancer statistics, 1995. *CA Cancer J Clin* 45:8, 1995.
81. Shimada H: Tumors of the neuroblastoma group. *Pathol State Art Rev* 2:43, 1993.
82. Brodeur GM: Molecular basis for heterogeneity in human neuroblastomas. *Eur J Cancer* 31A:505, 1995.
83. Treuner J, et al: Neuroblastoma mass screening: the arguments for and against. *Eur J Cancer* 31A:565, 1995.
84. Grundy P, et al: An overview of the clinical and molecular genetics of Wilms' tumor. *Med Pediatr Oncol* 27:394, 1996.
85. Moulton T, et al: Genomic imprinting and Wilms' tumor. *Med Pediatr Oncol* 27:476, 1996.
86. Beckwith JB, et al: Nephrogenic rests, nephroblastomatosis, and the pathogenesis of Wilms' tumor. *Pediatr Pathol* 10:1, 1990.
87. Beckwith JB, et al: Histological analysis of aggressiveness and responsiveness in Wilms' tumor. *Med Pediatr Oncol* 27:422, 1996.
88. Birch JM, et al: Epidemiologic features of Wilms' tumor. *Hematol Oncol Clin North Am* 9:1157, 1995.

# Vasos sanguíneos

Frederick J. Schoen y Ramzi S. Cotran

## VASCULARIZACIÓN NORMAL

## LAS CÉLULAS DE LA PARED VASCULAR Y SU RESPUESTA A LAS LESIONES

### CÉLULAS ENDOTELIALES

### ALTERACIONES FUNCIONALES Y ACTIVACIÓN DEL ENDOTELIO

### CÉLULAS MUSCULARES LISAS DE LOS VASOS

### ENGROSAMIENTO DE LA ÍNTIMA: UNA RESPUESTA A LAS LESIONES VASCULARES

## ENFERMEDADES VASCULARES

### ALTERACIONES CONGÉNITAS

Fístula arteriovenosa

### ATEROSCLEROSIS

Importancia clínica  
Epidemiología y factores de riesgo  
Patogenia

### Manifestaciones clínicas y prevención

### ENFERMEDAD VASCULAR HIPERTENSIVA

Hipertensión arterial

### ENFERMEDAD INFLAMATORIA: VASCULITIS

Arteritis (de la temporal) de células gigantes

Arteritis de Takayasu

Poliarteritis nudosa (clásica)

Síndrome de Kawasaki (síndrome ganglionar mucocutáneo)

Pollangeitis microscópica (poliarteritis microscópica, vasculitis de hipersensibilidad o leucocitoclástica)

Granulomatosis de Wegener

Tromboangiitis obliterante (enfermedad de Buerger)

Vasculitis asociadas a otros procesos

### Arteritis infecciosas

### ENFERMEDAD DE RAYNAUD

### ANEURISMAS Y DISECCIÓN

Aneurismas de la aorta abdominal

Aneurisma sífilítico (luético)

Disección aórtica (hematoma disecante)

### VENAS Y LINFÁTICOS

Venas varicosas

Tromboflebitis y flebotrombosis

Obstrucción de la vena cava superior (síndrome de la vena cava superior)

Obstrucción de la vena cava inferior (síndrome de la vena cava inferior)

Linfangitis y linfedema

### TUMORES

Tumores benignos y procesos de tipo tumoral

*Hemangioma*

*Linfangloma*

*Tumor glómico (glomangioma)*

*Ectasias vasculares*

*Angiomatosis bacilar*

*Tumores de grado intermedio (límitrofes, de bajo grado de malignidad)*

*Sarcoma de Kaposi*

*Hemangioendoteloma*

*Tumores malignos*

*Angiosarcoma*

*Hemangiopericitoma*

### PATOLOGÍA DE LAS INTERVENCIÓNES QUIRÚRGICAS DE LAS ENFERMEDADES VASCULARES

*Angioplastia con balón y técnicas relacionadas*

*Sustituciones vasculares*

*Cirugía de derivación aortocoronaria con injerto*

Los procesos vasculares ocasionan más morbilidad y mortalidad que ninguna otra clase de enfermedades humanas. Las lesiones vasculares producen manifestaciones clínicas a través de dos mecanismos:

■ Por estrechamiento u obstrucción completa de la luz vascular, bien de forma progresiva (p. ej., por aterosclerosis) o bruscamente (p. ej., por trombosis), causando con frecuencia isquemia de los tejidos irrigados por dicho vaso.



- Por *debilidad* de las paredes vasculares, seguida de dilatación, o de rotura.

## VASCULARIZACIÓN NORMAL

La estructura de los vasos refleja las distintas exigencias funcionales que existen en diferentes puntos del organismo y varía de acuerdo con ello. Para que las arterias resistan las presiones pulsátiles y más elevadas que han de soportar, sus paredes son generalmente más gruesas que las de las venas homólogas. El espesor de la pared arterial disminuye conforme lo hace el calibre del vaso, pero el cociente espesor de la pared/diámetro de la luz va aumentando. Las venas tienen un diámetro total mayor, una luz más amplia, y una pared más delgada que las arterias correspondientes.

Existen tres clases de *arterias* según su tamaño y sus caracteres estructurales: 1) *arterias gruesas o elásticas*, como la aorta y sus grandes ramas (p. ej., aorta, y las arterias innominada, subclavia, carótida común, ilíaca y pulmonar); 2) *arterias de mediano tamaño o musculares que comprenden a otras ramas de la aorta* (como las arterias coronarias o las renales), llamadas también *arterias distributivas*; y 3) *arterias pequeñas* (< 2 mm de diámetro generalmente) que *dis-curren*, en su mayor parte, por el interior de los tejidos y los órganos.

Los elementos básicos de la pared vascular son: *las células endoteliales, las fibras musculares lisas y la matriz extracelular que contiene elementos elásticos, colágeno y proteoglicanos*. Todos ellos se disponen en capas concéntricas: *la íntima* (adyacente a la luz), *la media y la adventicia* (la capa externa), que están mejor delimitadas en los grandes vasos (Fig. 12-1). En las arterias normales, la íntima está formada por células endoteliales de revestimiento y una cantidad mínima de tejido conjuntivo subendotelial. Está separada de la media por una densa membrana elástica llamada *lámina elástica interna*. La superficie externa de la mayoría de las arterias está marcada por una *lámina elástica externa* bien definida. En las arterias de grueso y mediano tamaño, las capas de fibras musculares lisas próximas a la luz se nutren principalmente del oxígeno que atraviesa directamente la luz del vaso por difusión, proceso que está favorecido por los orificios (*fenestraciones*) que

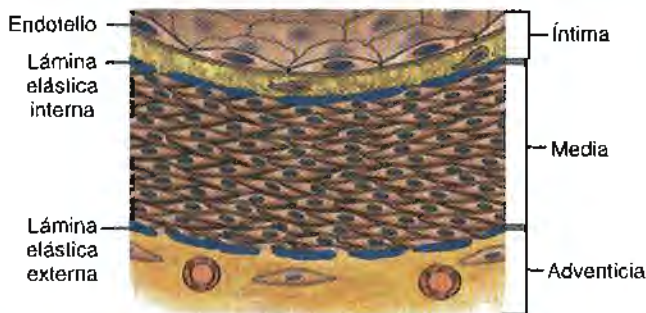


Figura 12-1

Representación esquemática de los principales componentes de la pared vascular, visibles aquí en esta arteria muscular.

tiene la membrana elástica interna. Como esa difusión es insuficiente para llevar el oxígeno desde la luz hasta las capas externas de los vasos de mediano y grueso tamaño, hay pequeñas arteriolas que desde el exterior perforan a la membrana elástica externa y cuyas ramas pequeñas riegan la mitad o los dos tercios externos de la media. Estos vasos que nutren a las paredes vasculares se llaman *vasa vasorum* (literalmente, *vasos de los vasos*). Por fuera de la media, está la adventicia: una capa envolvente de tejido conjuntivo que contiene fibras nerviosas y *vasa vasorum* dispersos.

*La adaptación a las necesidades mecánicas o metabólicas hace que la cantidad relativa y la disposición de los elementos estructurales básicos varíen a lo largo del árbol arterial.* En las *arterias elásticas*, *la media contiene muchas fibras elásticas dispuestas en capas bastante compactas que están alternativamente separadas por capas de fibras musculares lisas*. Los elementos elásticos de la aorta permiten que este vaso se distienda durante la sístole y acumule entonces parte de la energía del latido cardíaco. A continuación, y en medio de las contracciones cardíacas, durante la fase diastólica del ciclo cardíaco, la fuerza elástica de la pared vascular impulsa la sangre hacia el sistema vascular periférico. Con el envejecimiento, *la aorta pierde elasticidad*, y estos vasos se vuelven *menos distensibles*, especialmente cuando aumenta la presión arterial. Por eso, *las arterias de los ancianos se vuelven cada vez más tortuosas y dilatadas*. En las *arterias musculares*, *la media está formada principalmente por fibras musculares lisas dispuestas circularmente o en espiral; sólo hay elastina en las membranas interna y externa*. En las arterias musculares y en las arteriolas (véase más adelante), el riego sanguíneo regional y la presión arterial están reguladas por las variaciones de tamaño de la luz que se producen cuando *las fibras musculares lisas se contraen (vasoconstricción) o se relajan (vasodilatación)*, fenómenos que están controlados en parte por el *sistema nervioso autónomo* y en parte por factores metabólicos locales y por las interacciones celulares.

Las *arteriolas* son las ramas arteriales más pequeñas (generalmente de 10 a 20  $\mu$ m de diámetro). El grado de contracción de la musculatura lisa de la media arteriolar modifica enormemente el diámetro de la luz vascular; de ese modo se regula la presión arterial en la circulación general y se producen variaciones considerables en la distribución del riego sanguíneo en los diversos lechos capilares. Como la resistencia de un vaso sanguíneo al flujo sanguíneo es inversamente proporcional a la cuarta potencia del diámetro (es decir, que una reducción del diámetro a la mitad aumenta en 16 veces la resistencia), se deduce que pequeños cambios en el tamaño de la luz de los pequeños vasos sanguíneos son capaces de acarrear una fuerte reducción del riego sanguíneo. Así pues, *las arteriolas son fisiológicamente los puntos principales de la resistencia al flujo sanguíneo, siendo responsables de una intensa disminución de la presión y la velocidad de la sangre, así como del paso de un flujo pulsátil a una corriente continua*. Además, las pequeñas arterias y las arteriolas son las más castigadas por las elevaciones de la presión arterial; los estrés anormales alteran su estructura, lo que tiene importantes consecuencias que se detallarán después.

Hay algunas lesiones anatomopatológicas que afectan a las arterias de un determinado tamaño. Por ejemplo, *la aterosclerosis afecta en gran parte a las arterias elásticas y musculares*.

la hipertensión daña principalmente a las pequeñas arterias musculares y a las arteriolas, y ciertas formas de vasculitis se asocian a determinados segmentos vasculares.

Los capilares tienen aproximadamente el diámetro de los hematíes (7 a 8 mm) y son de paredes delgadas. Como cada arteriola emite muchos capilares, el lecho capilar tiene, en total, una gran superficie de sección, y el flujo sanguíneo que los atraviesa es bastante lento, análogo a la pérdida de velocidad que se observa al ensancharse un río. Los capilares están revestidos por células epiteliales, y por fuera se apoyan en una delgada membrana basal; carecen de capa media. La lentitud de su flujo, su gran superficie de sección y la delgadez de sus paredes, cuyo espesor es de una célula solamente, convierten a los capilares en un lugar idealmente adaptado para que se produzcan rápidos intercambios de sustancias difusibles entre la sangre y los tejidos.

La estructura de los capilares varía según los sitios, especialmente según el grado de continuidad del endotelio y de la membrana basal. Los capilares de los músculos, corazón, pulmones, piel y sistema nervioso poseen una capa endotelial continua. En cambio, en las glándulas endocrinas, los glomérulos renales y algunos vasos del tubo digestivo, el endotelio tiene fenestraciones que permiten un transporte de moléculas de mayor tamaño y de líquidos (p. ej., de hormonas o del filtrado glomerular) más rápido que los capilares dotados de un endotelio continuo. Algunos capilares (los llamados sinusoides) tienen un endotelio discontinuo y una membrana basal parcial o ausente, como en el hígado, bazo y médula ósea, lo que favorece el paso de células a través de sus paredes.

La sangre que retorna al corazón desde los lechos capilares pasa inicialmente a las vénulas poscapilares y después, sucesivamente y a través de las vénulas colectoras, a las venas de pequeño, mediano y grueso calibre. Las vénulas poscapilares son un lugar importante de intercambio entre la luz vascular y los tejidos circundantes. Por ejemplo, como la presión en las vénulas es más baja que en el lecho capilar y que la presión tisular intersticial, los líquidos pueden pasar a la circulación desde los tejidos que rodean a las vénulas. Además, en muchas formas de inflamación, el escape de líquidos y la exudación de leucocitos se producen preferentemente en las vénulas (Capítulo 3).

Las venas son vasos de gran calibre, pero de paredes finas, que constan de una membrana elástica interna mal definida y una media no tan desarrollada como la de las arterias. En conjunto, las venas tienen gran capacidad; aproximadamente dos tercios de la sangre de la circulación general se aloja en las venas. Las venas tienen relativamente poco sostén, están predispuestas a sufrir dilataciones y compresiones irregulares, y a dejarse invadir por procesos tumorales e inflamatorios. La inversión de su flujo se evita gracias a las válvulas que poseen muchas venas, especialmente las de los miembros inferiores, donde la sangre debe circular venciendo la fuerza de la gravedad.

Los linfáticos son conductos de pared fina revestida de epitelio, y no contienen células sanguíneas; actúan como un sistema de drenaje, devolviendo el líquido de los espacios intersticiales a la sangre. Pero también constituyen una vía importante para la propagación de enfermedades, al trasladar a las bacterias o a las células tumorales a sitios distantes.

## LAS CÉLULAS DE LA PARED VASCULAR Y SU RESPUESTA A LAS LESIONES

Las células endoteliales y las células musculares lisas son los principales componentes de las paredes de los vasos sanguíneos (Fig. 12-2). Ambas desempeñan un papel importante en la patología vascular.

### Células endoteliales

Las células endoteliales forman una monocapa que tapiza todo el sistema vascular (el endotelio). Su integridad estructural y funcional son fundamentales para mantener la homeostasis de las paredes vasculares y la función circulatoria. Las células endoteliales tienen forma alargada y poligonal, poseen muchas vesículas de pinocitosis y forman complejos de unión con las células vecinas. Son las únicas que contienen cuerpos de Weibel-Palade, unas estructuras de 0.1 mm de ancho y 3 mm de longitud que constituyen las organelas donde se almacena el factor de von Willebrand (vWF). Las células endoteliales se pueden identificar inmunohistoquímicamente con anticuerpos dirigidos contra el vWF (también conocido como antígeno relacionado con el factor VIII) y otros antígenos endoteliales, como el CD31.

El endotelio vascular es un tejido de gran versatilidad funcional que goza de muchas propiedades sintéticas y metabólicas (Tabla 12-1). Las células endoteliales: 1) actúan como una membrana semipermeable controlando el paso de moléculas pequeñas y grandes al interior de la pared arterial y a través de las paredes de los capilares y las vénulas; 2) mantienen libre de trombogénesis a la interfase sangre-tejido, regulando la trombosis, la trombólisis y la adhesión plaquetaria (Capítulo 5); 3) modulan el tono vascular y el riesgo sanguíneo; 4) metabolizan ciertas hormonas; 5) regulan las reacciones inmunitarias e inflamatorias, controlando en gran parte las interacciones de los leucocitos con la pared vascular; 6) modifican las lipoproteínas de la pared arterial; y 7) regulan el crecimiento de otras células, especialmente de las fibras musculares lisas. Por tanto, el endotelio participa activamente en las interacciones entre la sangre y los tejidos. Además, aparte de contribuir a la formación de trombos, la lesión endotelial es esencial para que aparezcan la aterosclerosis y los efectos vasculares de la hipertensión y de otros procesos.

### Alteraciones funcionales y activación del endotelio

*Las células endoteliales pueden responder a diversos estímulos anormales adaptando algunas de las funciones básicas enumeradas en la Tabla 12-1 y expresando propiedades recientemente adquiridas (inducidas). El término de disfunción endotelial suele utilizarse para describir varias clases de alteraciones potencialmente reversibles del estado funcional de las células endoteliales, las cuales se producen en respuesta a los estímulos ambientales<sup>1</sup>. Algunas de esas alteraciones, llamadas arbitrariamente de estimulación endotelial, indican la existencia de respuestas reversibles rápidas, que*

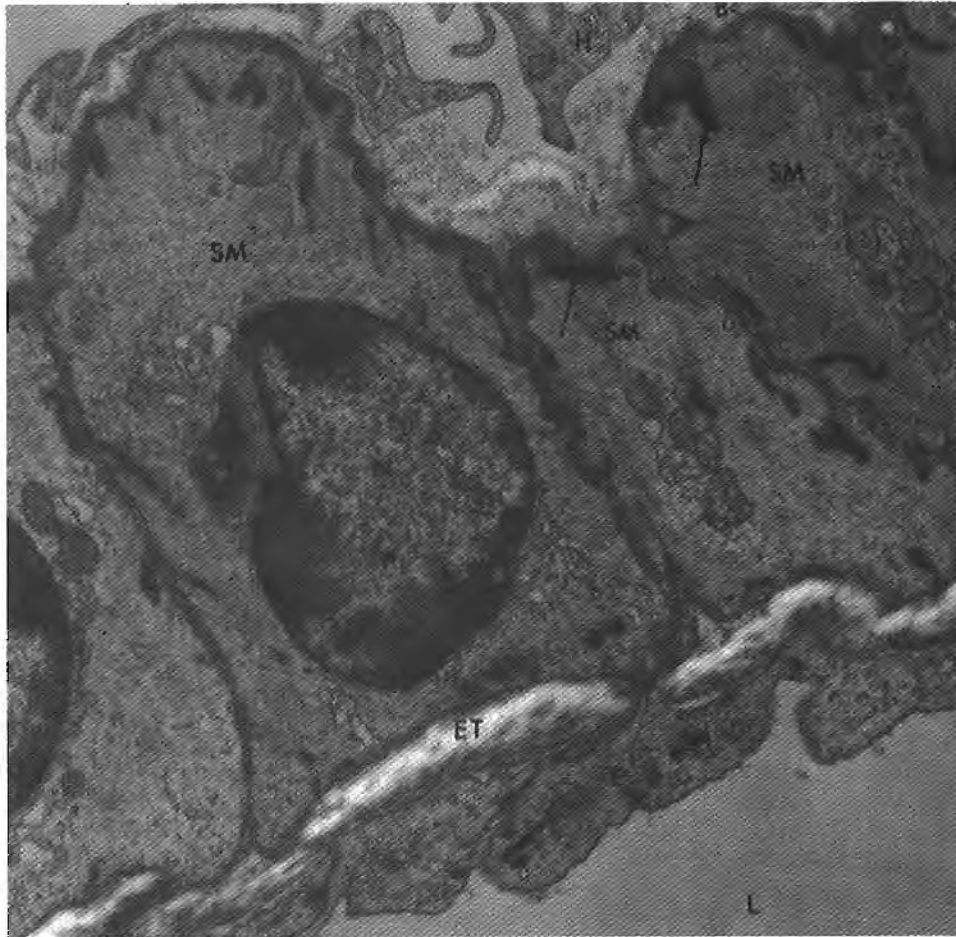


Figura 12-2

Imagen de la pared de una pequeña arteria del miocardio. El revestimiento epitelial continuo (E) está separado de la capa de fibras musculares lisas (SM) por una delgada membrana elástica interna (ET) sin teñir. Obsérvense las bandas periféricas de las células musculares lisas de la media (flechas) y la acusada membrana basal (B) externa. L, luz; H, fibroblasto perivascular; N, núcleo.

**Tabla 12-1. PROPIEDADES Y FUNCIONES DE LAS CÉLULAS ENDOTELIALES**

Mantenimiento de una barrera semipermeable	Modulación del flujo sanguíneo y de la reactividad vascular
Formación de moléculas anticoagulantes y antitrombóticas	Vasoconstrictores: endotelina, ECA
Prostaciclina	Vasodilatadores: NO/EDRF, prostaciclina
Trombomodulina	Regulación de la inflamación y la inmunidad
Activador del plasminógeno	IL-1, IL-6, IL-8
Moléculas afines a la heparina	Moléculas de adhesión
Formación de moléculas protrombóticas	Antígenos de histocompatibilidad
Factor de von Willebrand (factor VIII-vWF)	Regulación del crecimiento celular
Factor tisular	Estimulan el crecimiento: PDGF, CSF, FGF
Inhibidor del activador del plasminógeno	Inhiben el crecimiento: heparina, TGF- $\beta$
Producción de matriz extracelular (colágeno, proteoglicanos)	Oxidación de las LDL

ECA: enzima convertidora de la angiotensina (AI  $\rightarrow$  AII); NO/EDRF: NO/factor de relajación derivado del endotelio; IL: interleucina; PDGF: factor de crecimiento derivado de las plaquetas; CSF: factor estimulante de colonias; FGF: factor de crecimiento fibroblástico; TGF- $\beta$ : factor de transformación del crecimiento  $\beta$ ; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

duran minutos y que son independientes de la síntesis de nuevas proteínas. Son ejemplos de ellas, las alteraciones de las células endoteliales inducidas por la histamina, la serotonina y otros mediadores vasoactivos que producen aumento de la permeabilidad vascular, que inhiben la liberación de óxido nítrico por las células endoteliales y redistribuyen la glucoproteína de adhesión P-selectina bajo el estímulo de la trombina o la histamina (Capítulo 3). Otras, llamadas de *activación endotelial*, reflejan una alteración en la expresión de los genes y la síntesis de proteínas, y pueden tardar horas e incluso días en aparecer.

La *activación endotelial* se está revelando como un proceso esencial en la patogenia de las enfermedades vasculares porque la desencadenan los estímulos que se sabe favorecen la lesión vascular, y provoca respuestas que influyen en el comienzo y la evolución de las lesiones vasculares (Fig. 12-3)<sup>2,3</sup>. Las citocinas y las sustancias de origen bacteriano son *inductoras* de la activación endotelial, siendo responsables de lesiones inflamatorias y del shock séptico (Capítulo 3); de estrés hemodinámicos y de los lípidos que son esenciales en la patogenia de la aterosclerosis (véase más adelante); de los productos finales de la glucosilación avanzada (importantes en la diabetes, Capítulo 20), así como de los efectos de los virus, los factores del complemento y la hipoxia. Las células endoteliales activadas elaboran a su vez moléculas de adhesión (Capítulo 3), otras citocinas y quimiocinas, factores de crecimiento, sustancias

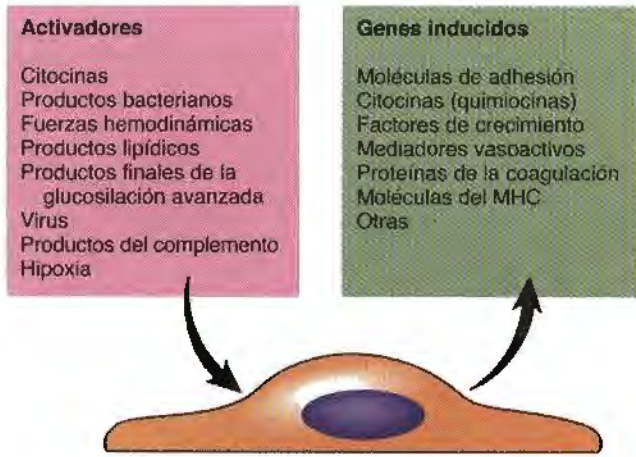


Figura 12-3

Activación del endotelio: sus causas (activadores) y sus consecuencias (genes inducidos).

vasoactivas que producen vasoconstricción o vasodilatación, moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC, del inglés *major histocompatibility complex*), fracciones procoagulantes y anticoagulantes, y una serie de productos de los genes que poseen actividad biológica. La regulación molecular de estas importantes respuestas está sometida actualmente a intensos estudios. Al parecer, una vía que actúa mediando la expresión de muchos genes durante la activación endotelial es el factor de transcripción *factor nuclear*  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)/sistema  $1\kappa$ B de los factores de transcripción (Capítulos 1, 2). Algunos activadores de las células endoteliales tienen en común la capacidad de generar *estrés oxidativo*, que se sabe activa la vía del NF- $\kappa$ B.

## Células musculares lisas de los vasos

Las *células musculares lisas de los vasos* son capaces de ejercer muchas funciones, como: la vasoconstricción y la dilatación en respuesta a los estímulos normales o farmacológicos; la síntesis de colágeno, elastina y proteoglicanos; la elaboración de factores del crecimiento y de citocinas; y la posibilidad de emigrar a la íntima y proliferar. Las células musculares lisas, como elemento predominante de la capa media de los vasos, constituyen una estructura importante no sólo en la reparación vascular normal, sino también en los procesos patológicos, como la aterosclerosis. En reposo, las células musculares lisas de los vasos tienen aspecto fusiforme, poseen un solo núcleo alargado y se parecen a los fibroblastos. Su función contráctil está mediada por filamentos citoplasmáticos que contienen actina y miosina.

La capacidad migratoria y proliferativa de las fibras musculares lisas está regulada normalmente por factores favorecedores e inhibidores del crecimiento celular. Son favorecedores: el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), que también es elaborado por las células endoteliales y los macrófagos, el factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF), y la interleucina (IL) 1. Entre los inhibidores están:

los heparán sulfatos, el óxido nítrico/factor relajador derivado del endotelio (NO/EDRF); el interferón  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), y el factor de transformación del crecimiento  $\beta$  (TGF- $\beta$ ).

## Engrosamiento de la íntima: una respuesta a las lesiones vasculares

Las lesiones vasculares estimulan el crecimiento de las células musculares lisas al romper el equilibrio fisiológico que existe entre inhibición y estimulación. La reparación completa de la pared vascular lesionada, incluido el endotelio, consiste en una respuesta curativa fisiológica con formación de una *neointima*, que comprende: 1) la emigración de células musculares lisas desde la media a la íntima; 2) la multiplicación consecutiva de las células de la íntima; y 3) la síntesis y el depósito de matriz extracelular (Fig. 12-4). Las lesiones que producen solamente pérdidas focales del endotelio sin franca denudación es frecuente que puedan ser reparadas mediante la emigración y proliferación de las células endoteliales colindantes. Las lesiones más extensas o más crónicas de las fibras musculares de la media provocan una serie de fenómenos de reparación más complejos<sup>2</sup>.

Durante el proceso curativo, las células musculares lisas sufren cambios similares a los de la *desdiferenciación*<sup>3</sup>. Las células musculares que emigran desde la media a la íntima pierden su poder contráctil, aumentan su capacidad para multiplicarse y pueden sintetizar más moléculas de la matriz extracelular, lo que con frecuencia se denomina cambio del fenotipo *contráctil* al fenotipo *proliferativo-sintético*. Estructuralmente, disminuyen los gruesos filamentos de miosina y aumenta la cantidad de organelas implicadas en la síntesis de proteínas, como son el retículo endoplásmico rugoso y el aparato de Golgi. Las lesiones pueden inducir una intensa proliferación. En condiciones normales, es raro observar la multiplicación de una célula muscular lisa de la pared arterial, mientras que un 15 a 40 % aproximadamente de esas células presentan mitosis en las 48 horas que siguen a una lesión arterial experimental<sup>4</sup>. Las células musculares lisas de la íntima pueden volver a su estado no proliferativo bien cuando la capa que cubre al endotelio se recupera después de haber sufrido una lesión aguda, o bien cuando desaparece algún estímulo crónico.

Las respuestas curativas exageradas provocan *engrosamiento de la íntima*, capaz de causar estenosis u oclusión de los vasos sanguíneos de pequeño o mediano tamaño o de los injertos vasculares. En ese contexto pueden aparecer muchos procesos vasculares bien conocidos y clínicamente importantes en los que el estímulo lesivo inicial puede ser desde preferentemente mecánico (p. ej., reestenosis después de una angioplastia) a predominantemente inmunitario (p. ej., arteriosclerosis del trasplante) o incluso multifactorial (p. ej., aterosclerosis)<sup>5</sup>.

## ENFERMEDADES VASCULARES

Las enfermedades vasculares afectan principalmente a las arterias y, dentro de ellas, el problema más prevalente y de mayor importancia clínica es la *aterosclerosis*. La hipertensión

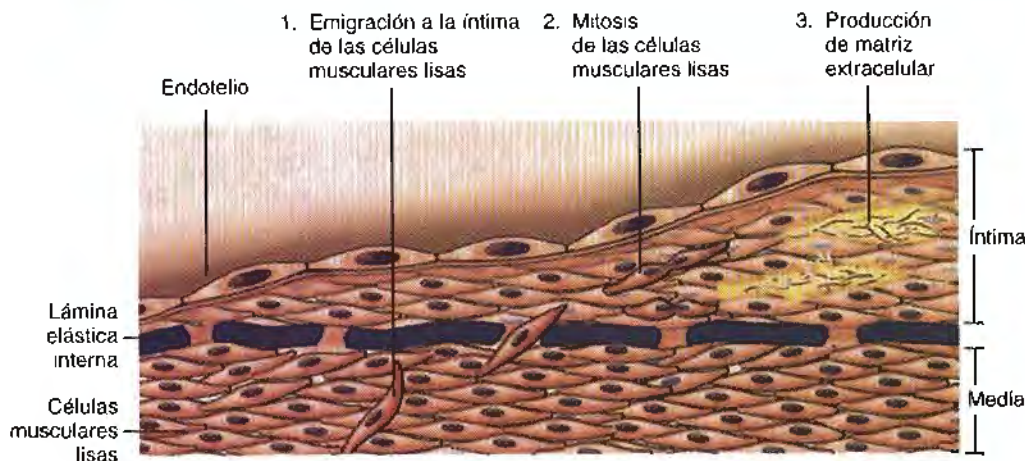


Figura 12-4

Esquema del mecanismo de engrosamiento de la íntima, donde destaca la emigración y proliferación de las fibras musculares lisas, y la formación de la matriz extracelular en la íntima. (Modificado de Schoen FJ: *Interventional and Surgical Cardiovascular Pathology: Clinical Correlations and Basic Principles*. Philadelphia, WB Saunders, 1989, p 254.)

sión, los procesos inflamatorios de los vasos y otras lesiones arteriales menos frecuentes también pueden causar una incapacidad considerable e incluso la muerte. Las enfermedades de las venas, como las varices, también son muy frecuentes en la práctica clínica; pero los procesos venosos destacan más por la incapacidad que producen que por su importancia como causas de muerte. Sin embargo, la flebotrombosis puede provocar la muerte por trombosis seguida de embolia pulmonar. Las enfermedades de las arterias, las venas y los linfáticos se estudian por separado.

## Alteraciones congénitas

Las alteraciones del patrón anatómico habitual de las ramificaciones y anastomosis vasculares raras veces producen síntomas, aunque tienen importancia para la técnica de las intervenciones quirúrgicas; conociéndolas de antemano se evita el riesgo de provocar la rotura inesperada de un vaso anómalo. Entre otras alteraciones congénitas de los vasos, hay dos que tienen importancia: el aneurisma sacular o del desarrollo, y los aneurismas o fístulas arteriovenosas. Los aneurismas saculares afectan a los vasos cerebrales y se estudian en el Capítulo 30.

## FÍSTULA ARTERIOVENOSA

Las comunicaciones anormales entre arterias y venas suelen deberse a defectos del desarrollo, a la rotura de un aneurisma arterial en la vena adyacente, a lesiones penetrantes que fragmentan las paredes arteriales y venosas, y provocan una comunicación artificial, o la necrosis inflamatoria de los vasos colindantes. La comunicación entre una arteria y una vena puede consistir en un vaso bien desarrollado, en un conducto vascular formado por la recanalización de un trombo, o en un saco aneurismático. Estas lesiones, raras y pequeñas habitualmente, pueden tener importancia clínica por establecer un cortocircuito de la sangre desde el lado arterial al venoso, obligando al corazón a bombear más sangre de lo habitual, lo que a veces desencadena una insuficiencia cardíaca con gasto elevado. Además, la fístula puede romperse y causar hemorragia, lo cual es especialmente importante en el cerebro. Por otro lado, existen fístulas arteriovenosas creadas intencionadamente que sirven de acceso a la circulación para la hemodiálisis a la largo plazo.

## Aterosclerosis

Aterosclerosis significa literalmente endurecimiento de las arterias; pero con más precisión es un término genérico que engloba a tres clases de enfermedades vasculares que tienen en común el engrosamiento y la pérdida de elasticidad de las paredes vasculares:

- La forma más frecuente es la aterosclerosis, caracterizada por la formación de placas fibrosas en la íntima, que a menudo tienen un núcleo central rico en lípidos dispuestos en grumos; se estudiará en primer lugar.
- Mucha menos importancia clínica tiene la segunda variedad morfológica de la aterosclerosis, la esclerosis calcificada de la media de Mönckeberg, caracterizada por el depósito de calcio en las arterias musculares de mediano tamaño en personas mayores de 50 años. Esas calcificaciones, que a veces incluso se osifican, forman en la media placas irregulares o anillos transversales discretos; se perciben como nódulos con la palpación y se descubren fácilmente con rayos X. Aunque estas lesiones de la media no estrechan la luz vascular, las arterias afectadas pueden presentar también lesiones de aterosclerosis.
- La tercera variedad de lesión es la que afecta a las arterias pequeñas y arteriolas (arteriolosclerosis). Las dos formas anatómicas, hialina e hiperplásica, engruenan las paredes vasculares y estrechan la luz, pudiendo provocar distalmente lesiones isquémicas. La arteriolosclerosis es la forma que más a menudo se asocia a hipertensión y a diabetes mellitus y, por tanto, se describe más adelante en la sección sobre hipertensión.

## IMPORTANCIA CLÍNICA

La aterosclerosis se caracteriza por unas lesiones de la íntima, llamadas ateromas o placas fibroadiposas, que sobresalen en la luz, debilitan la media subyacente y sufren una serie de complicaciones. En los países occidentales, la aterosclerosis es responsable de cerca de la mitad o más de la mortalidad total y de una gran morbilidad, que superan abrumadoramente a las de cualquier otro proceso. Su distribución es tan amplia que ha alcanzado proporciones epidémicas en las poblaciones económicamente desarrolladas.

A pesar del impacto progresivo que los procesos relacionados con la aterosclerosis tienen sobre la salud, en EE.UU. y otros países se han hecho progresos considerables durante los últimos decenios. En el intervalo entre 1963 (el año de mayor mortalidad) y 1995, el número de defunciones por cardiopatía isquémica ha disminuido en un 50 % aproximadamente, y el de los ictus en un 70 %, con lo cual la esperanza de vida de los habitantes de EE.UU. ha aumentado en 5 años por término medio<sup>6</sup>. Las razones de este cambio se han atribuido a: 1) la prevención de la aterosclerosis al cambiar los hábitos de vida, como el menor consumo de tabaco, las recientes modificaciones en la dieta con reducción del consumo de colesterol y de otras grasas animales saturadas, y el control de la hipertensión; 2) el perfeccionamiento de las pautas terapéuticas del infarto de miocardio y otras complicaciones de la cardiopatía isquémica; y 3) la profilaxis de las recidivas en los pacientes que ya han tenido algunos episodios clínicos serios relacionados con la aterosclerosis.

La aterosclerosis afecta principalmente a las arterias elásticas (p. ej., a la aorta, arterias carótidas e ilíacas) y a las arterias musculares de tamaño mediano y grueso (p. ej., arterias coronarias y poplíteas). El proceso suele comenzar en la infancia, pero los síntomas sólo aparecen en personas de mediana edad o más tarde, una vez que las lesiones arteriales provocan

daños a los órganos (Fig. 12-5). Cualquier órgano o tejido del cuerpo puede resultar afectado, pero la forma sintomática de la enfermedad aterosclerótica se localiza principalmente en las arterias que riegan al corazón, cerebro, riñones, miembros inferiores e intestino delgado. El infarto de miocardio (ataque cardíaco), el infarto cerebral (ictus) y los aneurismas de aorta son las principales consecuencias de esta enfermedad. Por tanto, los datos epidemiológicos de la aterosclerosis se expresan fundamentalmente en términos de incidencia o del número de muertes causadas por la cardiopatía isquémica (Capítulo 13). La aterosclerosis se cobra otras consecuencias de la reducción aguda o crónica del riego arterial, como son: gangrena de las piernas, oclusión mesentérica, muertes súbitas de origen cardíaco, cardiopatía isquémica crónica y encefalopatía isquémica.

Al principio, los ateromas son focales y están esparcidos, pero conforme el proceso avanza, se vuelven más numerosos y pueden cubrir toda la circunferencia de las arterias muy afectadas. Como consecuencia de ello, los ateromas son capaces de obstruir pequeñas arterias, de comprometer el riego de los órganos distales y de provocar lesiones isquémicas. Es más, como se verá en el Capítulo 13, las placas pueden romperse y desencadenar la formación de trombos que dificultan

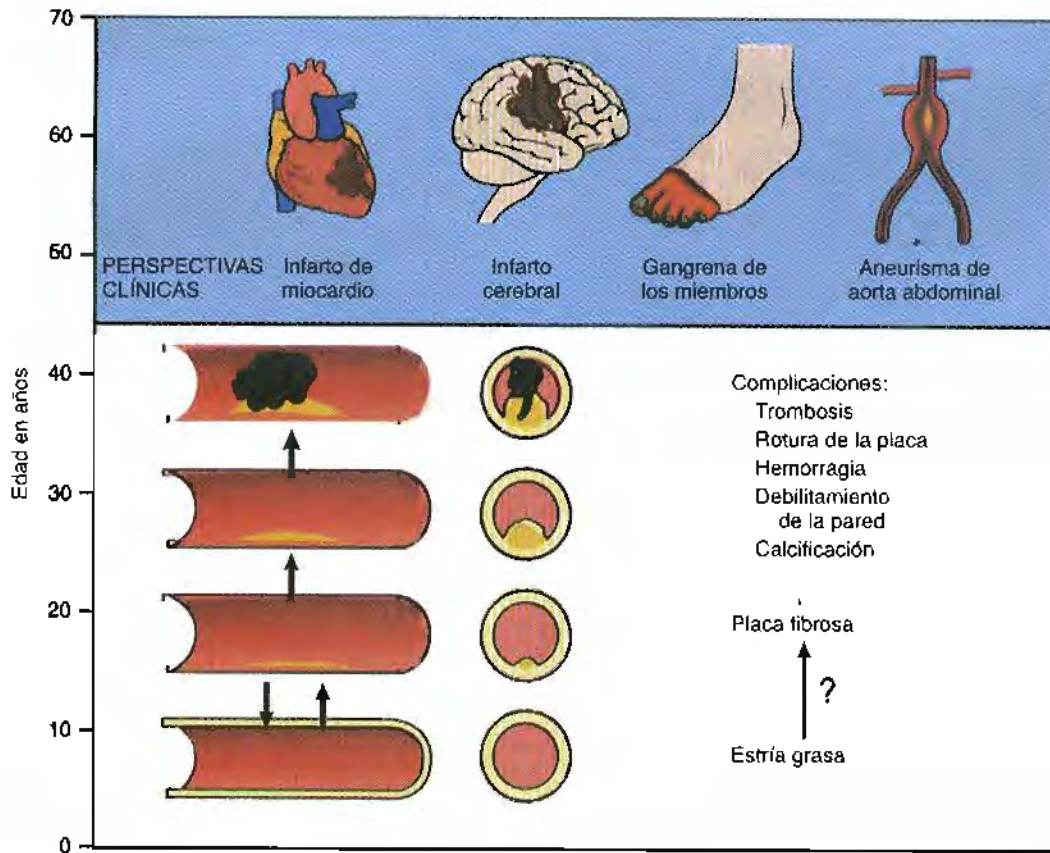


Figura 12-5

Evolución natural de la aterosclerosis. Las placas suelen formarse lenta e insidiosamente a lo largo de muchos años, comenzando en la infancia o poco después. Como se describe en el texto, pueden evolucionar desde una estría grasa a una placa fibrosa y, luego, a una placa complicada que probablemente tendrá consecuencias clínicas. (Modificado de McGill HC Jr, et al: Natural history of human atherosclerotic lesions. En Sandler M, Bourne GH (eds): Atherosclerosis and Its Origin. New York, Academic Press, 1963, p 42; Wissler RW. Principles of the pathogenesis of atherosclerosis. En Braunwald E (ed): Heart Disease, Philadelphia, WB Saunders, 1984, p 1183.)

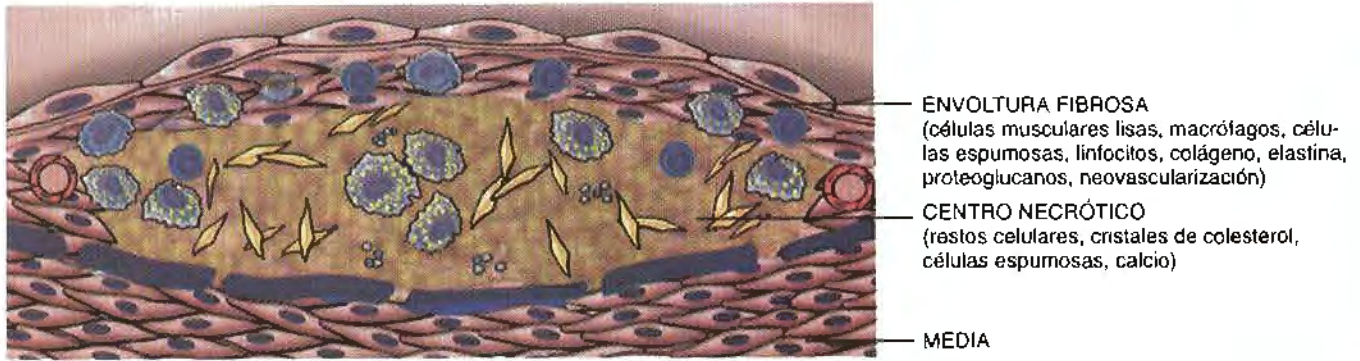


Figura 12-6

Principales componentes de una placa ateromatosa bien desarrollada: envoltura fibrosa formada por células musculares lisas en proliferación, macrófagos, linfocitos, células espumosas y matriz extracelular. El centro necrótico contiene restos celulares, lípidos extracelulares con cristales de colesterol, y macrófagos espumosos.

más el paso de la sangre. En las grandes arterias, las placas se vuelven destructivas, invaden la media subyacente y debilitan la pared vascular, favoreciendo la trombosis o la rotura de la pared, o bien la formación de aneurismas. Además, los ateromas extensos son frágiles y fácilmente desprenden émbolos que pasan a la circulación distal de las porciones descendente y ascendente de la aorta<sup>7</sup>.

**MORFOLOGÍA.** Las lesiones esenciales de la aterosclerosis son el engrosamiento de la íntima y una acumulación de lípidos que produce las características placas ateromatosas. Estas lesiones se describen en primer lugar por ser la causa principal de la estenosis arterial en las personas adultas. A continuación, se es-

tudian las **estrias grasas**, que se encuentran en casi todos los niños y cuya importancia radica en su posible papel como precursoras de la placa ateromatosa.

**Placa ateromatosa.** La lesión básica consiste en una placa focal elevada en el seno de la íntima, con un núcleo que contiene lípidos (principalmente colesterol y sus ésteres) y una cubierta fibrosa (Fig. 12-6). Las placas ateromatosas, llamadas también **placas fibrosas, fibroadiposas, lipídicas o fibrolipídicas**, son de color blanco o blanco amarillento e invaden la luz de la arteria. Su tamaño varía de 0.3 a 1.5 cm de diámetro aproximadamente, pero a veces confluyen formando masas más grandes (Fig. 12-7). Al corte, la superficie luminal de estas lesiones tiende a ser más firme y más blanca (la **envoltura fibrosa**), mien-

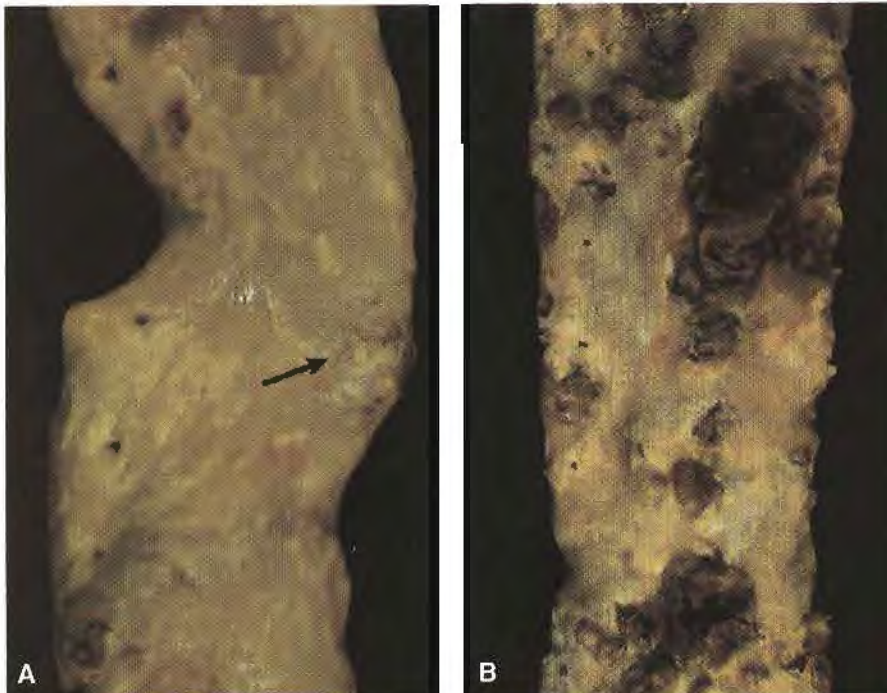


Figura 12-7

Aspecto macroscópico de la aterosclerosis en la aorta. A. Aterosclerosis leve formada por placas fibrosas, una de las cuales aparece señalada por la flecha. B. Forma grave de la enfermedad con lesiones difusas y complicadas.

tras que las partes profundas son amarillas o blanco amarillentas y blandas. El centro de las placas grandes puede contener residuos con aspecto de grumos amarillos, de donde procede el término de **ateroma**, otro nombre de la placa aterosclerótica que deriva del griego y significa «gachas».

**Las placas ateroscleróticas se distribuyen en el ser humano de forma característica. La aorta abdominal suele estar mucho más afectada que la aorta torácica, y las lesiones aórticas tienden a ser más intensas alrededor del origen (la boca) de sus principales ramas.** Por orden descendente de frecuencia, después de la aorta abdominal inferior, los vasos más afectados son las arterias coronarias, poplíteas, porción descendente de la aorta torácica, carótidas internas y los vasos del polígono de Willis. Los vasos de los miembros superiores suelen estar respetados, lo mismo que las arterias mesentéricas y renales, salvo sus bocas u orificios. Ahora bien, en un caso concreto, el grado de afectación aterosclerótica de una arteria no sirve para prever su intensidad en otra arteria. Las lesiones ateroscleróticas suelen afectar sólo a una parte de la circunferencia de la pared arterial (lesiones **excéntricas**), son variables y están esparcidas irregularmente a lo largo del vaso.

**Las placas ateroscleróticas están formadas por tres componentes:** 1) **células, como fibras musculares lisas, macrófagos y otros leucocitos;** 2) **la matriz extracelular de tejido conjuntivo, que contiene colágeno, fibras elásticas y proteoglicanos;** y 3) **depósitos intracelulares y extracelulares de lípidos** (véase Fig. 12-6). Estos tres componentes se encuentran en proporciones variables en las distintas placas, dando lugar a todo un espectro de lesiones. Normalmente, la envoltura fibrosa superficial está formada por células musculares lisas, escasos leucocitos y un tejido conjuntivo bastante denso; más abajo y a un lado de la envoltura (el **hombro**) por un área celular que contiene una mezcla de macrófagos, fibras musculares lisas y linfocitos T; y por un núcleo necrótico más profundo que alberga una masa desorganizada de lípidos, grietas de colesterol, desechos celulares, células espumosas cargadas de lípidos, fibrina, un trombo en diversas fases de organización, y otras proteínas del plasma (Fig. 12-8). El material lipídico es esencialmente colesterol y ésteres del colesterol. Las células espumosas derivan principalmente de los monocitos sanguíneos, que se convierten en macrófagos, pero las fibras musculares lisas también pueden acumular lípidos hasta convertirse en células espumosas. Por último, y en la periferia de las lesiones sobre todo, suele haber signos de neovascularización (proliferación de pequeños vasos sanguíneos).

En las arterias coronarias de los adultos es frecuente observar un engrosamiento difuso, sin lípidos, de la íntima, cuya anchura iguala aproximadamente a la de la capa media; es una respuesta normal de la pared vascular a los estímulos hemodinámicos y no se considera una lesión aterosclerótica.

Las variaciones que muestran los rasgos histológicos de las placas dependen del número relativo de células musculares lisas y de macrófagos, y de la cantidad y distribución del colágeno y los lípidos. Los ateromas típicos contienen bastante cantidad de lípidos. En cambio, muchas de las llamadas placas fi-

brasas están formadas en su mayor parte por fibras musculares lisas y tejido fibroso. En la aterosclerosis avanzada, el ateroma adiposo puede convertirse en una cicatriz fibrosa.

La **lesión complicada** de la aterosclerosis es la que mayor importancia clínica tiene, y se caracteriza por los siguientes cambios:

- Los ateromas de la forma avanzada de esta enfermedad sufren casi siempre una **calcificación** en focos dispersos o masiva. Las arterias pueden convertirse prácticamente en tubos tan rígidos como una cañería y la aorta puede adquirir la fragilidad de una cáscara de huevo. Los pacientes con gran cantidad de calcio en las arterias coronarias parecen estar más expuestos a episodios de isquemia coronaria. Utilizando la calcificación como un marcador, las nuevas técnicas, como la tomografía computarizada y la ecografía intravascular, pueden convertirse en un método de diagnóstico exacto y nada invasor<sup>8,9</sup>.
- La **rotura focal, la ulceración** macroscópica, o ambas lesiones, cuando aparecen en la superficie luminal de las placas ateromatosas pueden dejar al descubierto sustancias de gran poder trombógeno que favorecen la formación de coágulos (véase Fig. 13-3) o la suelta de desechos que, arrastrados por la corriente sanguínea, producen microembolias (**émbolos de colesterol o ateroémbolos**).
- Puede haber **hemorragia** dentro de la placa, especialmente en las arterias coronarias, causada por la rotura de la envoltura fibrosa o de los capilares de paredes delgadas que riegan la placa. La sangre retenida en el hematoma puede provocar la rotura de la placa.
- La complicación más temida es la **trombosis** sobreañadida, que suele producirse en las lesiones dislaceradas (las que han sufrido rotura, ulceración, erosión o hemorragia). Los trombos pueden ocluir parcial o completamente la luz; y al organizarse pueden quedar incorporados a la placa de la íntima.
- Aunque la aterosclerosis es al principio una enfermedad de la íntima, en los casos graves, y sobre todo en los grandes vasos, la capa media sufre una considerable atrofia acompañada de la pérdida de tejido elástico (Fig. 12-8B), provocando una debilidad suficiente de la pared para que se forme una **dilatación aneurismática**, que se expone más adelante.

**Estrías grasas.** Las estrías grasas no son lesiones significativamente elevadas y, por tanto, no producen alteraciones del riego sanguíneo. Sin embargo, pueden ser precursoras de las placas ateromatosas, que son mucho más nocivas. Las estrías comienzan por minúsculos depósitos planos amarillos (**puntos grasos**) menores de 1 mm de diámetro que, al confluir, forman estrías alargadas, de 1 cm o más. Las estrías grasas (Fig. 12-9) contienen células espumosas llenas de lípidos, linfocitos T y lípidos extracelulares en menor cantidad que las placas.

Las estrías grasas se encuentran ya en la aorta de algunos niños menores de 1 año y en todos los niños mayores de 10 años, independientemente del lugar geográfico, raza, sexo o ambiente. Las estrías son



menos frecuentes en las coronarias que en la aorta, pero empiezan a formarse en la adolescencia, y pueden aparecer en los mismos lugares anatómicos que más adelante están predispuestos al desarrollo de las placas<sup>10</sup>. Posteriormente, su número disminu-

ye, conforme las placas ateroscleróticas se vuelven más prevalentes.

La relación entre estrias grasas y placas ateroscleróticas es compleja. Las estrias están relacionadas con los factores de riesgo de la aterosclerosis que se

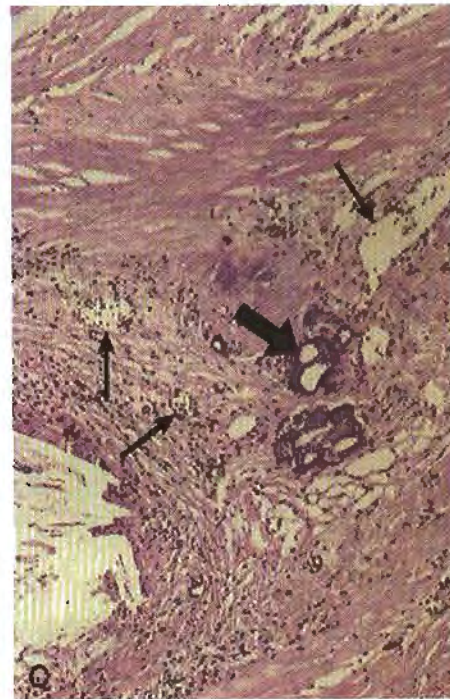
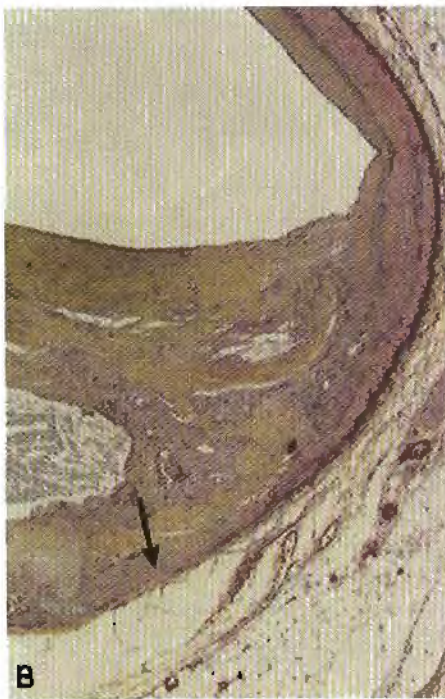
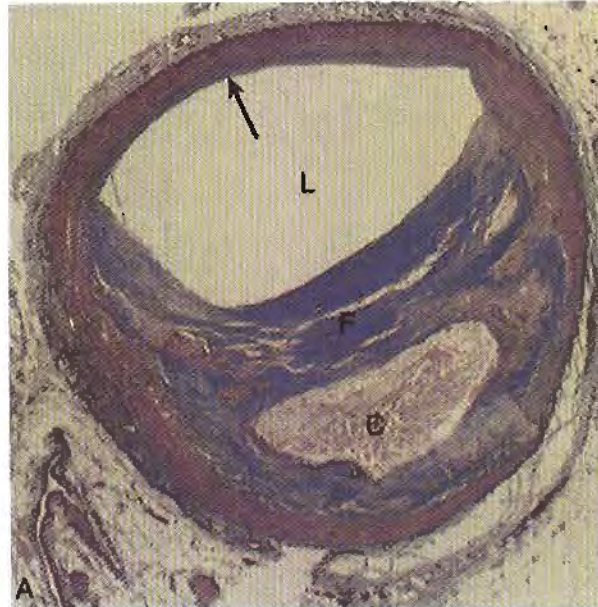


Figura 12-8

Características histológicas de la placa ateromatosa en una arteria coronaria. A. Arquitectura general mostrando una envoltura fibrosa (F) y un núcleo central de lípidos (C) con las típicas hendiduras de colesterol. Hay un estrechamiento moderado de la luz (L). Obsérvese la porción de la pared que no tiene placa (flecha). En este corte, el colágeno está teñido de azul (tinción tricrómica de Masson). B. Fotografía a gran aumento de un corte de la placa observada en A, donde se ha teñido la elastina (en negro) y se observa que las membranas elásticas interna y externa están destruidas y que la capa media de la arteria está adelgazada por debajo de la placa más desarrollada (flecha). C. Microfotografía más ampliada de la unión entre la envoltura fibrosa y el núcleo donde aparecen células inflamatorias dispersas, calcificación (flecha gruesa) y neovascularización (flechas pequeñas).



Figura 12-9

Estría grasa (colección de células espumosas en la íntima) A, Aorta con estrías grasas (flechas) situadas en gran parte en las «bocas» de las ramificaciones vasculares. B, Primer plano fotográfico de las estrías grasas de la aorta de un conejo hipercolesterolémico mostrando, después de la tinción con rojo Sudán, una coloración liposoluble que vuelve a ilustrar sobre la relación de las lesiones con las bocas de dos ramificaciones vasculares. C, Microfotografía de una estría grasa en un conejo hipercolesterolémico mostrando las células espumosas de la íntima derivadas de los macrófagos (flecha). (B y C son cortesía de Myron I. Cybulsky, MD, University of Toronto, Canada.)



conocen en el adulto (especialmente con el tabaquismo y con las concentraciones séricas del colesterol de las lipoproteínas) y algunas pruebas experimentales apoyan la idea de que las estrías grasas acaban por formar placas. Sin embargo, es frecuente que las estrías aparezcan en zonas de los vasos que no son especialmente susceptibles al desarrollo de ateromas en fases posteriores de la vida. Es más, con frecuencia afectan a poblaciones y a personas de lugares geográficos donde son poco frecuentes las placas ateroscleróticas. Por tanto, aunque las estrías grasas pueden ser predecesoras de las placas, no todas ellas están destinadas a convertirse en placas fibrosas o en lesiones más avanzadas.

La clasificación de la American Heart Association divide a las lesiones ateroscleróticas en seis formas, empezando por la de células espumosas aisladas (**puntos grasos**) y siguiendo por las estrías grasas, ateromas y fibroateromas, hasta terminar en las lesiones complicadas (Fig. 12-10)<sup>11</sup>.

Después de haber examinado las características morfológicas de las placas y las estrías grasas, se expondrán ahora los factores de riesgo y la patogenia.

## EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

La aterosclerosis es ubicua prácticamente en la población de Norteamérica, Europa, Australia, Nueva Zelanda, Rusia y otros países desarrollados. En cambio, a juzgar por el número de muertes atribuibles a la cardiopatía isquémica (incluyendo al infarto de miocardio), es mucho menos prevalente en Centroamérica y Suramérica, África y Asia. Por ejemplo, la mortalidad por cardiopatía isquémica en EE.UU. es una de las más altas del mundo, y seis veces mayor que en Japón. Los japoneses que emigran a EE.UU. y adoptan los hábitos de vida y las costumbres dietéticas de este último país adquieren la predisposición a la enfermedad aterosclerótica que es típica de la población estadounidense.

La prevalencia y gravedad del proceso según los individuos y los grupos de población (y por tanto, según la edad en que es

Nomenclatura e histología básica	Fases del empeoramiento progresivo	Mecanismo principal del desarrollo	Aparición más precoz	Correlación clínica
<b>Lesión tipo I: inicial</b> Macrófagos espumosos aislados		Aumento de tamaño debido principalmente a la acumulación de lípidos	Desde el primer decenio	Clínicamente silente
<b>Lesión tipo II: estrías grasas</b> Acumulación preferentemente intracelular de lípidos			Desde el tercer decenio	
<b>Lesión tipo III: Intermedias</b> Lesiones de tipo II y pequeños depósitos extracelulares de lípidos				
<b>Lesión tipo IV: ateroma</b> Lesión de tipo II y núcleo de lípidos extracelulares		Incremento acelerado de músculo liso y colágeno	Desde el cuarto decenio	Clínicamente silente o manifiesta
<b>Lesión tipo V: fibroateroma</b> Núcleo de lípidos y capa fibrosa, o muchos núcleos lipídicos y capas fibrosas, o preferentemente calcificadas o preferentemente fibrosas				
<b>Lesión tipo VI: complicada</b> Defecto tisular en la superficie, hematoma-hemorragia, trombo		Trombosis, hematoma		

Figura 12-10

Clasificación de la American Heart Association de las lesiones ateroscleróticas humanas, desde el punto graso (tipo I) hasta la lesión complicada de tipo VI. El esquema ofrece también los mecanismos de desarrollo de la placa y las correlaciones clínicas. (Modificado de Stary HC, et al: A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. *Circulation* 92:1355, 1995.)

probable que aparezcan lesiones de tejidos u órganos) están relacionadas con varios factores, algunos de los cuales son constitucionales y por tanto inmutables, mientras que otros son adquiridos y posiblemente capaces de ser modificados. Los factores de riesgo que predisponen a la aterosclerosis, y secundariamente a la cardiopatía isquémica, se han descubierto gracias a varios estudios prospectivos realizados en grupos de población bien caracterizados, destacando entre ellos el Framingham (Massachusetts) Study y el Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) (Tabla 12-2 y Fig. 12-11)<sup>12,13</sup>. Los factores constitucionales son la edad, el sexo y la herencia.

**Edad.** La edad es una influencia dominante. Aunque la aterosclerosis no suele manifestarse clínicamente hasta la me-

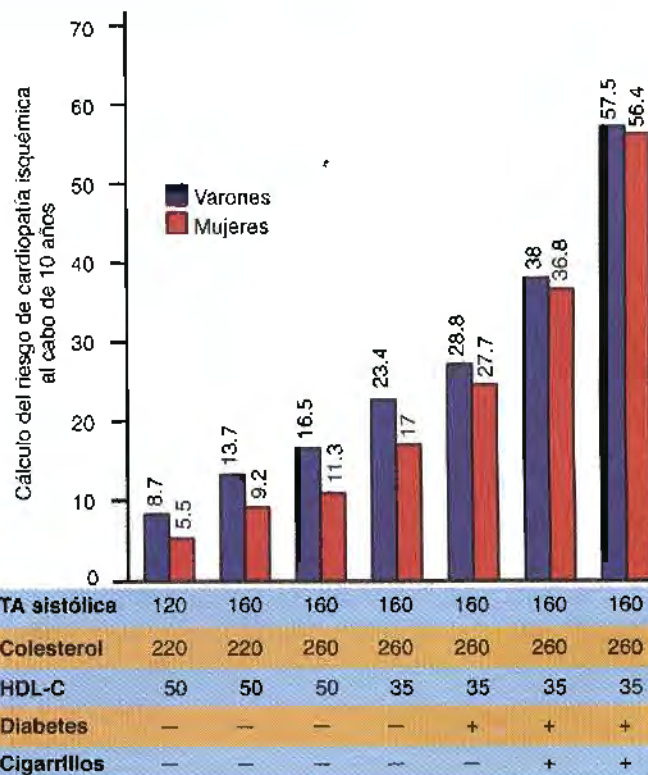


Figura 12-11

Estimación del riesgo de padecer cardiopatía isquémica al cabo de 10 años dependiendo de las distintas combinaciones de los niveles de los factores de riesgo (De Kannel WB, et al: An update on coronary risk factors. *Med Clin North Am* 79:951, 1995.)

Tabla 12-2. FACTORES DE RIESGO DE LA ATEROESCLEROSIS

Principales	Menores, dudosos o no cuantificados
<b>No modificables</b>	Obesidad
Aumento de la edad	Inactividad física
Sexo masculino	Estrés (personalidad de tipo A)
Antecedentes familiares	Homocisteína
Alteraciones genéticas	Déficit posmenopáusico de estrógenos
	Dieta rica en carbohidratos
<b>Posiblemente modificables</b>	Consumo de alcohol
Hiperlipemia	Lipoproteína(s)
Hipertensión arterial	Consumo de grasa trans no saturada artificialmente hidrogenada
Tabaquismo	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
Diabetes	

diana edad o incluso después, una vez que las lesiones arteriales provocan daños de órganos, las lesiones lentamente progresivas que comenzaron en la infancia empeoran lentamente a lo largo de decenios<sup>14</sup>. Las cifras de mortalidad debidas a cardiopatía isquémica se elevan cada decenio incluso a edades avanzadas. Por ejemplo, de los 40 a los 60 años, la incidencia del infarto de miocardio aumenta más de cinco veces.

**Sexo.** A igualdad de los demás factores, los varones son mucho más propensos a la aterosclerosis y a sus consecuencias que las mujeres. El infarto de miocardio y otras complicaciones de la aterosclerosis son raras en mujeres premenopáusicas, salvo que estén más predispuestas por tener diabetes, hipertensión grave o alguna forma de hiperlipemia. Las mujeres blancas de 35 a 55 años tienen una mortalidad por cardiopatía isquémica cinco veces menor que los varones de su misma raza. La incidencia de los procesos relacionados con la aterosclerosis aumenta después de la menopausia debido probablemente al descenso de nivel de los estrógenos naturales. La frecuencia de los infartos de miocardio se iguala en ambos sexos hacia el sexto o séptimo decenio de la vida. La terapéutica hormonal sustitutiva después de la menopausia consigue cierta protección frente a la aterosclerosis<sup>15</sup>, cosa que se asocia a un perfil analítico más favorable de los lípidos y a un funcionamiento más perfecto del endotelio<sup>16</sup>.

**Herencia.** Lo más probable es que la predisposición familiar bien conocida hacia la aterosclerosis y la cardiopatía isquémica sea poligénica. En algunos casos, esto depende de la coincidencia con otros factores de riesgo, como la hipertensión o la diabetes, pero otras veces está relacionado con alteraciones hereditarias bien conocidas del metabolismo de las lipoproteínas que dan lugar a unos niveles excesivamente altos de los lípidos en sangre, como ocurre en la hipercolesterolemia familiar (Capítulo 6).

Aunque los factores citados son inmodificables para un determinado individuo, *hay otros factores de riesgo, como la dieta, cosumbres personales y hábitos de la vida que, en gran parte, son potencialmente reversibles*. Los cuatro procesos aceptados por la mayoría como modificables son: hiperlipidemia, hipertensión, consumo de cigarrillos y diabetes, aunque

ahora se están descubriendo también otros factores. Estudiaremos por separado los más importantes.

**Hiperlipemia.** Se sabe que la hiperlipemia es un factor de riesgo importante para la aterosclerosis. La mayoría de las pruebas responsabilizan concretamente a la hipercolesterolemia; menos importante es el papel de la hipertriglicidemia, cuyos efectos pueden ser más intensos en las mujeres que en los varones. La principal fracción del colesterol sérico que implica más riesgo es el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). En cambio, hay una relación inversa entre las manifestaciones clínicas de la aterosclerosis y la concentración de lipoproteínas de alta densidad (HDL); por tanto, a mayores niveles de HDL, menor es el riesgo de cardiopatía isquémica. Se supone que las HDL movilizan el colesterol de las lesiones de aterosclerosis que están formándose o que ya existen, y lo trasladan al hígado para excretarlo por la bilis. Así pues, las HDL están encargadas del transporte de regreso del colesterol, devolviéndolo al hígado, y de ahí la denominación de colesterol bueno. Por eso hay mucho interés por desarrollar métodos dietéticos, farmacológicos o del comportamiento dirigidos a disminuir las LDL y a elevar las HDL en el suero. El ejercicio físico y el consumo moderado de alcohol elevan las cifras de HDL, mientras que la obesidad y el tabaquismo las disminuyen.

Las distintas clases de lípidos sanguíneos son transportados en forma de lipoproteínas combinadas con ciertas apoproteínas (Capítulo 6). Entre las numerosas funciones de las apoproteínas están: activar e inhibir algunas enzimas, favorecer el transporte de ciertas lipoproteínas a través de las membranas, y actuar como ligandos para los receptores celulares de alta afinidad que dirigen a las lipoproteínas hacia determinados sitios para ser catabolizadas.

Las dislipoproteinemias se deben bien a mutaciones genéticas que producen apolipoproteínas defectuosas (Tabla 12-3) o bien a algún otro proceso subyacente, como el síndrome nefrótico, alcoholismo, hipotiroidismo o diabetes mellitus. Son cuatro las alteraciones de las lipoproteínas que suelen encontrarse en la población, y una o más de ellas las presentan muchos supervivientes de un infarto de miocardio: 1) niveles ele-

Tabla 12-3. HIPERLIPOPROTEINEMIAS Y SU BASE GENÉTICA

Fenotipo electroforético	Clases de lipoproteínas que se elevan	Clases de lípidos que se elevan	Frecuencia relativa (%)	Defectos genéticos subyacentes conocidos	Poder aterógeno
I	Quilomicrones	Triglicéridos	< 1	Mutación del gen de la lipoproteína lipasa	Ninguno
IIa	LDL	Colesterol	10	Mutación del gen del receptor de las LDL o del gen de la apolipoproteína B	+++
IIb	LDL y VLDL	Colesterol y triglicéridos	40	Mutación del gen del receptor de las LDL o del gen de la apolipoproteína B	+++
III	Residuos (quilomicrones) e IDL	Triglicéridos y colesterol	< 1	Mutación del gen de la apolipoproteína E	+++
IV	VLDL	Triglicéridos	45	Mutación del gen de la lipoproteína lipasa	+
V	VLDL y quilomicrones	Triglicéridos	5	Mutación del gen de la apolipoproteína CII o del gen de la lipoproteína lipasa	+

LDL: lipoproteína de baja densidad; VLDL: lipoproteína de muy baja densidad; IDL: lipoproteína de densidad intermedia.

vados de LDL-colesterol, 2) niveles bajos de HDL-colesterol, 3) aumento de quilomicrones residuales y de lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), y 4) niveles elevados de una lipoproteína anormal: la Lp(a) (véase más adelante).

Las principales pruebas que implican a la hipercolesterolemia en la génesis de la aterosclerosis son las siguientes:

- Los defectos genéticos del metabolismo de las lipoproteínas que causan hiperlipoproteinemia se asocian a una aterosclerosis acelerada (Tabla 12-3)<sup>17</sup>. Por ejemplo, la hipercolesterolemia familiar homocigótica suele producir infarto de miocardio antes de los 20 años de edad. La hipercolesterolemia familiar se debe a defectos del receptor de las LDL; las LDL no captadas por el hígado se elevan intensamente en la sangre (Capítulo 6). En otro síndrome, la elevación de las LDL se debe a que existe una variedad genética de apoproteína (apo) E que no se une correctamente al receptor de las LDL. Este defecto se ha atribuido a la sustitución de un solo aminoácido (arginina por cisteína en la posición 158) en el sitio de unión al receptor de la molécula de apo E, cosa que reduce su actividad ligadora al 1 a 2 % de lo normal. Las mutaciones que producen una apo B-100 defectuosa ocasionan alteraciones similares, dando lugar a elevación sérica de las LDL. También hay pruebas de que los polimorfismos genéticos de las apolipoproteínas o de otras proteínas importantes para el metabolismo del colesterol (p. ej., la proteína que transporta los ésteres de colesterol) aumentan la susceptibilidad y el empeoramiento progresivo de la aterosclerosis en la población general<sup>18</sup>.
- Otros procesos hereditarios o adquiridos, como la diabetes mellitus y el hipotiroidismo, que producen hipercolesterolemia dan lugar a una aterosclerosis prematura e intensa.
- Los principales lípidos que contienen los ateromas (placas) son colesterol y ésteres de colesterol derivados del plasma.
- En muchos estudios epidemiológicos a gran escala se ha demostrado que existe una correlación significativa entre la gravedad de la aterosclerosis evaluada por la mortalidad resultante de la cardiopatía isquémica y los niveles en plasma del colesterol total o de las LDL, la fracción lipoproteínica más rica en colesterol. Un solo valor del colesterol en plasma no sirve para identificar a las personas expuestas a este riesgo. Cuanto mayor es la concentración, mayor es el riesgo, pero éste se eleva más bruscamente una vez superada la meseta de los 200 mg/dL (2 mmol/L) aproximadamente. Los fenómenos ateroscleróticos son raros con cifras de colesterol sérico total inferiores a 150 mg/dL.
- En los animales de experimentación, como los primates no humanos, las dietas ricas en colesterol estimulan la formación de placas ateroscleróticas que son casi idénticas a las observadas en la enfermedad humana.
- Cuando el colesterol sérico desciende con dietas o fármacos, se retrasa la evolución progresiva del proceso aterosclerótico; algunas placas retroceden, y el riesgo de accidentes cardiovasculares disminuye<sup>19</sup>. Si se reduce el colesterol, la supervivencia se prolonga y disminuye el riesgo de complicaciones relacionadas con la aterosclerosis en los pacientes diagnosticados de cardiopatía isquémica con niveles de colesterol elevados<sup>20</sup> o dentro del promedio<sup>21</sup>, lo mismo que en los pacientes con hipercolesterolemia pero sin manifestaciones clínicas de un proceso atribuible a la aterosclerosis<sup>22</sup>.

- Los ratones transgénicos con déficit de apo E y otras alteraciones genéticas del metabolismo de los lípidos enferman de aterosclerosis al alimentarlos con colesterol<sup>23</sup>. Estos modelos experimentales permiten también subrayar la acción combinada de los genes y del ambiente en la aterogénesis.
- Las dietas ricas en colesterol y grasas saturadas, como las que contienen la yema de huevo, grasas animales y manteca, elevan el colesterol en plasma. Por el contrario, una dieta pobre en colesterol y con un cociente bajo entre grasa saturada y grasa poliinsaturada hace descender el colesterol en plasma. Paradójicamente, los habitantes de Groenlandia y Japón tienen tasas bajas de cardiopatía isquémica a pesar de consumir dietas ricas en grasas de pescado principalmente, lo que posiblemente se debe al elevado contenido de ácidos grasos omega-3 que contienen en abundancia los aceites del pescado. Estos ácidos grasos ejercen posiblemente varios efectos antiaterogénicos: reducen las LDL del plasma, aumentan la vasodilatación y disminuyen la agregación plaquetaria (Capítulo 3)<sup>24</sup>. Sin embargo, sigue la controversia sobre la conveniencia de sustituir las grasas saturadas de la dieta por grasas monoinsaturadas o poliinsaturadas y por ácidos grasos omega-3 obtenidos del pescado<sup>25</sup>. Es más, ya existen buenas pruebas de que las grasas no saturadas (trans), obtenidas por hidrogenación artificial de las grasas vegetales poliinsaturadas y que se utilizan para elaborar el pan, bollería y margarina, pueden afectar desfavorablemente al perfil del colesterol y contribuir a la cardiopatía isquémica<sup>26</sup>.

**Hipertensión.** La hipertensión es un factor de riesgo importante para la aterosclerosis en todas las edades, pero después de los 45 años el riesgo supera al de la hipercolesterolemia. Los varones de 45 a 62 años cuya tensión arterial rebasa las cifras de 169/95 mm Hg están cinco veces más expuestos a la cardiopatía isquémica que quienes tienen una tensión arterial de 140/90 mm Hg o menor. Tanto los valores sistólicos como los diastólicos influyen en la elevación del riesgo. En el estudio MRFIT, las altas tasas de mortalidad se asociaron a una presión sistólica mayor de 110 mm Hg y a una presión diastólica mayor de 70 mm Hg. El tratamiento con hipotensores reduce la incidencia de problemas relacionados con la aterosclerosis, especialmente los ictus y la cardiopatía isquémica<sup>27</sup>.

**Consumo de cigarrillos.** El consumo de cigarrillos no sólo es un factor de riesgo bien conocido en los varones, sino que además se cree que justifica el aumento relativamente reciente de la incidencia y gravedad de la aterosclerosis que padecen las mujeres. Cuando se fuman uno o más paquetes de cigarrillos al día durante unos años, la mortalidad por cardiopatía isquémica aumenta en un 200 %. Si se deja de fumar, ese exceso de riesgo disminuye a la mitad aproximadamente.

**Diabetes mellitus.** La diabetes mellitus favorece la hipercolesterolemia y aumenta mucho la predisposición a la aterosclerosis. Si los demás factores permanecen invariables, el infarto de miocardio es dos veces más frecuente en los diabéticos que en la población no diabética. También aumenta el riesgo de ictus, y aún llama más la atención el riesgo quizá 100 veces mayor de gangrena de los miembros inferiores que provoca la aterosclerosis. En ausencia de diabetes, la gangrena aterosclerótica de los miembros inferiores es rara. En el Capítulo 20, se exponen los complejos mecanismos causantes del incremento de la aterosclerosis en la diabetes.

**Aumento de homocisteína en plasma.** La *homocistinuria* pertenece a un grupo de errores congénitos raros del metabolismo que produce niveles elevados de homocisteína en sangre ( $> 100 \mu\text{mol/L}$ ) y en orina. Los pacientes afectados sufren prematuramente enfermedades vasculares, y desde los años 60 se sostiene que los niveles altos de homocisteína pueden ser un factor de riesgo para la aterosclerosis<sup>28</sup>. Efectivamente, en los estudios clínicos y epidemiológicos recientes se ha comprobado que existe una relación más amplia entre los niveles séricos de homocisteína y la cardiopatía isquémica, las enfermedades vasculares periféricas, el ictus o las trombosis venosas. Hay pruebas de que la homocisteína puede alterar la función endotelial produciendo formas de oxígeno reactivo que, como se verá, desempeñan un papel importante en la aterogénesis. Este metabolito dificulta la acción vasodilatadora y antitrombótica del óxido nítrico<sup>29</sup>. Posiblemente, la hiperhomocistinemia se deba a una ingestión escasa de folatos y de vitamina B, pues hay pruebas sugestivas de que, si se ingieren folatos y vitaminas B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub> por encima de las cantidades que convencionalmente se recomiendan que contenga la dieta, disminuyen las enfermedades cardiovasculares en la mujer<sup>30</sup>.

**Factores relacionados con la hemostasia y la trombosis.** Las pruebas epidemiológicas indican también que algunos marcadores de la actividad hemostática y trombótica tienen, además de los niveles de homocisteína, gran valor predictivo sobre el riesgo de complicaciones importantes de la aterosclerosis, como infarto de miocardio e ictus. Estos marcadores son los relacionados principalmente con la fibrinólisis, p. ej., niveles elevados del inhibidor 1 del activador del plasminógeno (PAI-1), y con la inflamación, como el fibrinógeno y la proteína C reactiva (CRP) del plasma. Por ejemplo, la concentración en plasma de la CRP, que es un marcador de la inflamación general, sirve para pronosticar el riesgo de infarto de miocardio y de ictus<sup>31</sup>. La menor incidencia de un primer infarto de miocardio que se consigue al tomar aspirina parece estar relacionada con la concentración de CRP.

La lipoproteína Lp(a) es una forma anómala de LDL que contiene la fracción apo B-100 de las LDL unida a la apo A, una gran molécula glucoproteínica muy semejante estructuralmente al plasminógeno (una proteína esencial para la fibrinólisis). En algunos estudios epidemiológicos, aunque no en todos, se ha encontrado una correlación entre los niveles elevados en sangre de la Lp(a) y las afecciones coronarias y cerebrovasculares, con independencia de la concentración total del colesterol o de las LDL. La Lp(a) tiene posiblemente varios efectos aterógenos, como la acumulación de lípidos, modulación de las células endoteliales, proliferación de las células musculares lisas y control sobre la neovascularización de la placa<sup>32</sup>.

Posiblemente pueda probarse la utilidad que ofrecen los factores hemostáticos y trombóticos para identificar a las personas que están expuestas a un riesgo elevado de morbilidad y mortalidad por accidentes cardiovasculares. Además, estas asociaciones subrayan el papel de la trombosis y de la inflamación crónica en la aparición y empeoramiento de la aterosclerosis, así como en la transformación de la placa aterosclerótica estable en inestable, con la consiguiente posibilidad de una lesión vascular obstructiva.

**Otros factores.** Otros factores que se asocian a un riesgo menos acusado o más difícil de cuantificar son la falta de ejer-

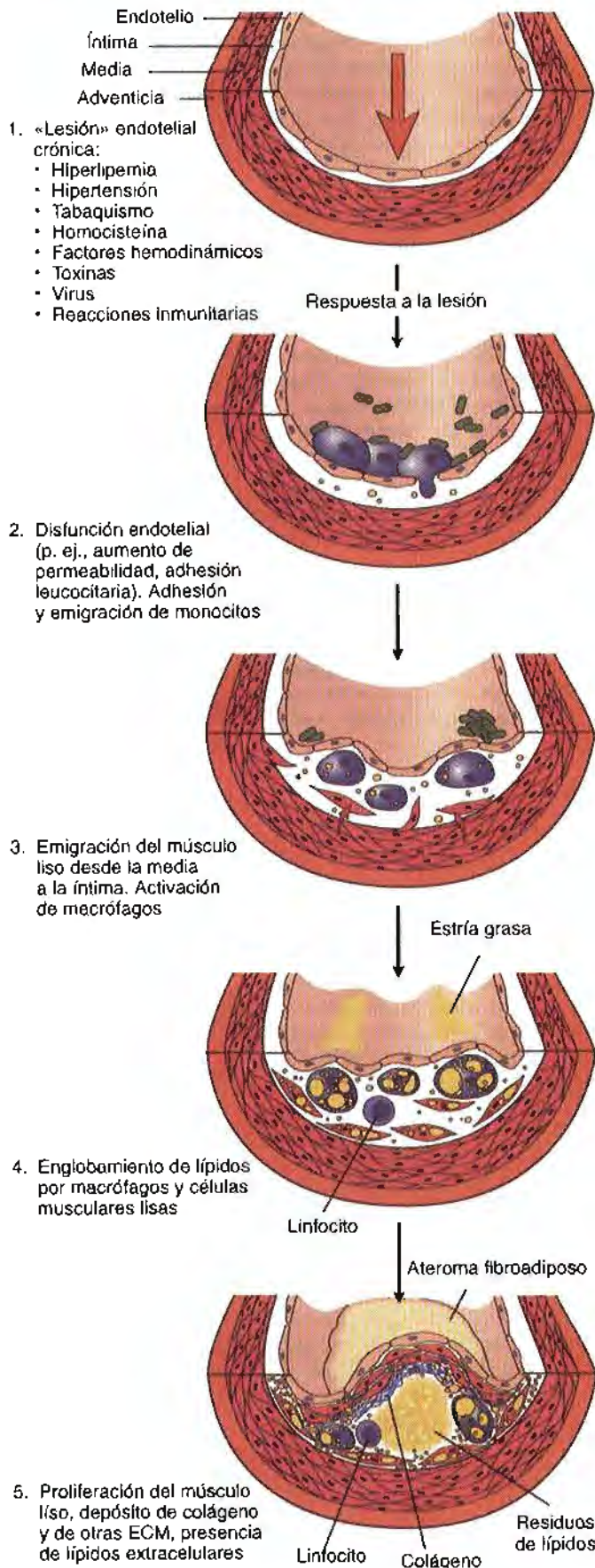
cicio físico, los hábitos de una vida competitiva y estresante, junto al comportamiento propio de una personalidad de *tipo A*, y un aumento desmedido del peso (en gran parte, porque la obesidad favorece la hipertensión, la diabetes y la hipertriglicéridemia, y disminuye las HDL). Los datos epidemiológicos también señalan el papel protector de una ingestión moderada de alcohol<sup>33</sup>.

*La combinación de muchos factores de riesgo puede traducirse en algo más que un simple efecto aditivo* (Fig. 12-11). Hay dos factores que aumentan el riesgo en cuatro veces aproximadamente. Si se reúnen tres factores (p. ej., hiperlipemia, hipertensión y tabaquismo), la tasa de infartos de miocardio es siete veces mayor que cuando no existe ningún factor. Lo contrario es igualmente importante: puede aparecer aterosclerosis sin que aparentemente haya factores de riesgo, de modo que incluso quienes llevan «una vida moderada» y no parece que tengan predisposición genética, no están protegidos contra esta enfermedad agresiva y potencialmente mortal. Muchos pacientes con cardiopatía isquémica no tienen un perfil de factores de riesgo que permita predecir una aterosclerosis grave, y este hecho pone de relieve muy claramente las importantes lagunas que tienen nuestros conocimientos. Además, la demostración de una asociación epidemiológica con un factor de riesgo no es necesariamente una prueba de que exista una relación patogénica (causal). Por estas razones y por la importancia que en general tiene la aterosclerosis, sus causas y su patogenia siguen siendo temas de viva especulación y controversia.

## PATOGENIA

La abrumadora importancia de la aterosclerosis ha hecho que se dediquen enormes esfuerzos a descubrir su causa. Antiguamente destacaron dos hipótesis para explicar la aterogénesis. Una de ellas insistía en la proliferación celular de la íntima, en respuesta al paso de las proteínas y lípidos del plasma desde la sangre al interior de la pared arterial, mientras que la otra defendía que la organización y el crecimiento repetido de los trombos provocaban la formación de las placas. La opinión contemporánea sobre la patogenia de la aterosclerosis acepta elementos de esas teorías antiguas y los complementa con los factores de riesgo antes comentados. Esta idea, conocida como *respuesta a una hipotética lesión*, considera que la aterosclerosis es una *reacción inflamatoria crónica de la pared arterial que comienza por alguna forma de lesión del endotelio* (Fig. 12-12)<sup>34</sup>. Para defender esta tesis son esenciales los siguientes acontecimientos:

- La aparición de zonas focales de *lesión endotelial crónica*, generalmente sutiles, que alteran la función endotelial, como el aumento de permeabilidad del endotelio y de la adhesión leucocitaria.
- Paso de *lipoproteínas* al interior de la pared vascular, sobre todo de LDL, que es rica en colesterol, y también de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), junto a la modificación de esas lipoproteínas por la *oxidación*.
- Adhesión de los *monocitos sanguíneos* (y otros leucocitos) al endotelio, seguida de su emigración a la íntima y su transformación en *macrófagos y células espumosas*.
- Adhesión de las *plaquetas* a las áreas desnudas (si las hay) o a los leucocitos adherentes.



- Liberación, por parte de las plaquetas, macrófagos o células vasculares activadas, de factores que inducen la emigración de las células musculares lisas desde la media a la íntima.
- Proliferación de las células musculares lisas en la íntima y producción de matriz extracelular, que da lugar a la acumulación de colágeno y proteoglicanos.
- Intensa acumulación de lípidos tanto dentro de las células (macrófagos y células musculares lisas) como extracelularmente.

Ahora estudiaremos estos fenómenos con algún detalle.

**Papel de la lesión endotelial.** La lesión crónica y repetida del endotelio es la piedra angular de la hipótesis de la respuesta a una lesión. Cuando experimentalmente se inducen lesiones endoteliales en los animales sometidos a denudación mecánica, fuerzas hemodinámicas, depósito de inmunocomplejos, irradiación y contacto con sustancias químicas, se produce engrosamiento de la íntima, y si la dieta es rica en lípidos, aparecen ateromas típicos. Sin embargo, las primeras lesiones en el hombre aparecen en los sitios donde el endotelio permanece morfológicamente intacto. Por tanto, la activación y la alteración funcional del endotelio sin denudación del mismo son más importantes en la enfermedad humana, y se manifiestan por aumento de la permeabilidad endotelial, de la adhesión leucocitaria y de una expresión anómala de algunos productos de los genes del endotelio (véase Fig. 12-3). Por ejemplo, las moléculas de adhesión endotelial, como la molécula 1 de adhesión intercelular (ICAM-1) y la molécula 1 de adhesión de las células vasculares (VCAM-1) (Capítulo 3) se expresan en el endotelio que cubre a las placas que están en fase de desarrollo<sup>35,36</sup>, y se cree que median la adhesión de los monocitos y linfocitos circulantes cuando estas células se infiltran en la pared vascular para llegar a la placa.

¿Cuál o cuáles son los productos que inician el trastorno funcional en la aterosclerosis precoz? Pueden estar implicadas las endotoxinas, hipoxia, sustancias que se encuentran en el humo del cigarrillo, ciertas toxinas endoteliales como la homocisteína y, posiblemente, virus u otros agentes infecciosos. Sin embargo, actualmente se cree que los dos determinantes importantes de las alteraciones endoteliales que quizá actúen conjuntamente sean: 1) los trastornos hemodinámicos que acompañan a la función circulatoria normal y 2) los efectos nocivos de la hipercolesterolemia.

En apoyo del factor hemodinámico está la bien conocida tendencia a que las placas se localicen en las «bocas» de los vasos, en las ramificaciones vasculares y a lo largo de la pared posterior de la aorta descendente y abdominal. Se supone que las turbulencias de la corriente sanguínea con sus variables fuerzas de cizalla provocan la aparición de focos de alteración funcional del endotelio, que predisponen al desarrollo de lesiones en esos sitios. Si las fuerzas de cizalla se alteran debido

Figura 12-12

Procesos que pueden distinguirse en la hipótesis sobre la respuesta a una lesión. 1. Normal. 2. Lesión endotelial con adhesión de monocitos y plaquetas (éstas al endotelio denudado). 3. Emigración de monocitos (desde la luz) y de células musculares lisas (desde la media) a la íntima. 4. Proliferación en la íntima de células musculares lisas. 5. Placa completamente desarrollada.

a un flujo anormal, se estimulan muchos genes endoteliales con posibles acciones proinflamatorias y proaterogénas, incluidas las citocinas, moléculas de adhesión y proteínas de la coagulación capaces de aumentar la permeabilidad endotelial y el recambio celular y de favorecer la endocitosis de las LDL a través de sus receptores.

Además, basándose en los estudios *in vitro*, se ha afirmado que las fuerzas de cizalla laminares que se producen típicamente en las *áreas protegidas de lesión* de las arterias estimulan a ciertos genes endoteliales, cuyos productos (como la superóxido dismutasa antioxidante) *evitan* de hecho la aparición de lesiones. Estos genes, llamados *ateroprotectores*, podrían explicar la localización nada aleatoria de las lesiones ateroscleróticas precoces.

**Papel de los lípidos.** La hipertipemia favorece la aterogénesis por los siguientes mecanismos:

- La hiperlipemia crónica, y especialmente la hipercolesterolemia, puede alterar la función endotelial. Se supone que esto se debe a mayor producción de superóxidos y otros radicales de oxígeno libre que desactivan al óxido nítrico, que es el principal factor de la relajación endotelial. Los estrés oxidativos, como hemos visto, activan también al NF- $\kappa$ B y la expresión de los genes endoteliales de muchas moléculas biológicamente activas (véase Fig. 12-3).
- En la hiperlipemia crónica, las lipoproteínas se acumulan dentro de la íntima en los sitios donde existe aumento de la permeabilidad endotelial.
- A) cambiar la oxidación de los lípidos por acción de los radicales libres formados por los macrófagos o las células endoteliales de la pared arterial, se producen unas *LDL oxidadas (modificadas)*<sup>38</sup>. A su vez, las LDL oxidadas ejercen efectos que pueden favorecer la aparición de lesiones, ya que: 1) son ingeridas fácilmente por los macrófagos mediante el *receptor de desechos*, que es distinto del receptor de las LDL (Capítulo 6), dando lugar a la formación de células espumosas; 2) son quimiotácticas para los monocitos circulantes; 3) aumentan la adhesión de los monocitos, al estimular sobre todo a las moléculas de adhesión endotelial; 4) inhiben la motilidad de los macrófagos que ya se encuentran en las lesiones, lo que favorece el reclutamiento y la permanencia de los macrófagos en las placas; 5) estimulan la liberación de los factores del crecimiento y de las citocinas; 6) tienen acción citotóxica para las células endoteliales y las células musculares lisas; y 7) tienen acción inmunógena, e inducen la producción de anticuerpos dirigidos contra las lipoproteínas oxidadas.

La idea de que la hipertipemia produce lesiones a través de un estrés oxidativo sobre el endotelio es compatible con los estudios experimentales y clínicos que demuestran que las vitaminas antioxidantes (betacarotenos y vitamina E) y los fármacos que reducen la formación de oxidantes (p. ej., probucol) ejercen un efecto protector sobre la aterosclerosis<sup>39</sup>. Es más, los tratamientos antioxidantes y reductores del colesterol mejoran los parámetros clínicos de la función endotelial alterada<sup>40</sup>.

**Papel de los macrófagos.** En la aterosclerosis, los monocitos se adhieren precozmente al endotelio gracias a ciertas moléculas de adhesión endotelial que han sido inducidas en la superficie de las células endoteliales activadas en la forma descrita anteriormente. Seguidamente, los monocitos emigran

atravesando las células endoteliales, y localizándose en el subendotelio. Luego se transforman en macrófagos y fagocitan con gran avidez a las lipoproteínas, que en gran parte son LDL oxidadas, para convertirse en células espumosas. Las LDL oxidadas ejercen acción quimiotáctica sobre los monocitos e inmovilizan a los macrófagos en los sitios donde estas células se acumulan. Además, los macrófagos proliferan en la íntima. Si la lesión produce denudación, las plaquetas se adhieren también al endotelio.

Los macrófagos ejercen muchos efectos que empeoran las lesiones ateroscleróticas, lo que se debe al gran número de productos de secreción y de actividades biológicas que desarrollan (Capítulo 4). Por ejemplo, los macrófagos producen IL-1 y factor de necrosis tumoral (TNF), que aumentan la adhesión de los leucocitos; algunas quimiocinas elaboradas por los macrófagos (como la proteína 1 quimioatrayente de los monocitos [MCP-1]) pueden reclutar más leucocitos dentro de la placa. Los macrófagos producen formas de oxígeno tóxico que oxidan también a las LDL de las lesiones, y producen factores de crecimiento capaces de favorecer la proliferación de las células musculares lisas. En los ateromas hay también linfocitos T (CD4+ y CD8+), pero hay dudas sobre los estímulos exactos que inducen su reclutamiento y sobre el papel que desempeñan en la evolución de las lesiones.

En las primeras fases evolutivas de una lesión, las células musculares lisas emigran y se acumulan en la íntima, donde proliferan; y algunas también captan lípidos, transformándose entonces en células espumosas. Mientras persiste la hipercolesterolemia, sigue produciéndose adhesión de los monocitos, emigración de células musculares lisas al subendotelio y acumulación de lípidos dentro de los macrófagos y de las células musculares lisas, produciéndose finalmente conglomerados de células espumosas en la íntima que aparecen al microscopio como *estrías grasas*. Ahora bien, si la hipercolesterolemia mejora, estas estrías grasas pueden retroceder.

**Papel de la proliferación del músculo liso.** Si la hipercolesterolemia (u otro estímulo) sigue actuando, persiste la proliferación de las células musculares lisas y el depósito de matriz extracelular en la íntima, siendo estos procesos los que convierten principalmente a la *estría grasa* en un *ateroma fibroadiposo bien desarrollado*, y así se explica el aumento progresivo de las lesiones ateroscleróticas. Las células musculares lisas de las arterias sintetizan colágeno, elastina y glucoproteínas, y hay varios factores del crecimiento a los que se atribuye esa proliferación de las fibras musculares: el PDGF, liberado por las plaquetas, que se adhiere al foco de la lesión endotelial, a los macrófagos, a las células endoteliales y a las células musculares lisas; el FGF, y el TGF- $\alpha$ . La proliferación del músculo liso es modulada por inhibidores, como las moléculas afines a la heparina que contienen las células endoteliales y las células musculares lisas, o el TGF- $\beta$  derivado de las células endoteliales o de los macrófagos.

**Evolución progresiva de las lesiones.** En las primeras etapas de la aterogénesis, la placa de la íntima está constituida por un conglomerado central de células espumosas formadas a partir de los macrófagos y de células musculares lisas; algunas de esas células posiblemente se han destruido y liberado lípidos y residuos celulares que aparecen rodeados por células musculares lisas. Más adelante, el *ateroma celular/graso* se altera al depositarse más colágeno y proteoglicanos. El tejido conjuntivo destaca especialmente en el lado de la íntima, don-



de forma la *envoltura fibrosa*. Así se forma el ateroma fibrograso completamente desarrollado. Algunos ateromas sufren una nueva proliferación celular y más formación de tejido conjuntivo dando lugar a las *placas fibrosas*. Otros conservan un núcleo central de células cargadas de lípidos y residuos grasos. Con frecuencia, las placas se rompen y forman un trombo sobreñadido, fenómenos éstos que se asocian a episodios clínicos catastróficos (Capítulo 13). Si el paciente sobrevive, el trombo puede organizarse, lo que favorece el aumento de tamaño de la placa.

#### Otros factores de aterogénesis

**Oligoclonalidad de las lesiones.** El desarrollo de la placa ateromatosa podría explicarse también admitiendo que el primer fenómeno fuera realmente la proliferación de las células musculares lisas. Por ejemplo, la hipótesis monoclonal de la aterogénesis, avanzada en 1977, se basó en la observación de que algunas placas humanas eran monoclonales o, a lo sumo, oligoclonales. Una interpretación de esa oligoclonalidad es que las placas fueran equiparables a los crecimientos neoplásicos benignos, inducidos quizá por una sustancia química exógena (p. ej., colesterol o alguno de sus productos de oxidación) o por un virus oncogénico. Según datos más recientes, las poblaciones monoclonales se deben a grupos de clones celulares preexistentes (del desarrollo)<sup>41</sup>.

**Infección.** Hay interés actualmente por saber si los procesos infecciosos pueden contribuir a la aterosclerosis<sup>42</sup>. En los animales, ciertos virus (como el agente de la enfermedad de Marek de los pollos) pueden causar placas en la aorta. Los virus pueden producir vasculitis (véase más adelante)<sup>43</sup>, y en las placas ateromatosas humanas se han aislado virus herpéticos y citomegalovirus<sup>44</sup>. Recientemente, se ha demostrado la presencia de *Chlamydia pneumoniae* en las placas ateroscleróticas, pero no en las arterias normales. Se ha sugerido que este agente infeccioso despierta un proceso inflamatorio crónico que contribuye a la formación de ateromas. Administrando antibióticos adecuados contra *C. pneumoniae* a los pacientes con cardiopatía isquémica disminuyen los accidentes clínicos repetidos de esta enfermedad<sup>45</sup>. La asociación entre *Chlamydia* y aterosclerosis será sin duda un tema que habrá que seguir analizando.

En la Figura 12-13, se resume el principal mecanismo patogénico de la aterogénesis. En ese esquema se considera a la aterosclerosis como una respuesta inflamatorio crónica de la pared vascular a diversos fenómenos que comienzan en los primeros años de la vida. Hay muchos mecanismos que contribuyen a la formación y evolución progresiva de la placa, como las alteraciones funcionales del endotelio, el depósito y oxidación de los lípidos, la proliferación de las células musculares lisas, el depósito de matriz extracelular y la trombosis.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y PREVENCIÓN

Ya se indicó que las manifestaciones clínicas de la aterosclerosis son las de sus complicaciones (trombosis, calcificación, dilatación aneurismática) y de los accidentes isquémicos (en el corazón, cerebro, miembros inferiores y otros órganos). Dadas las consecuencias de la aterosclerosis, se han dedicado muchos esfuerzos a encontrar la manera de reducir este tributo. Tales son los programas de *prevención primaria*, dirigidos a retrasar la formación de ateromas o a conseguir que regresen las lesiones ya formadas en las personas que nunca han sufrido complicaciones graves, y los programas de

*prevención secundaria*, encaminados a evitar la repetición de accidentes tales como el infarto de miocardio.

Como se detalló anteriormente, está completamente justificado cumplir las recomendaciones de la prevención primaria basadas en la modificación de los factores de riesgo que se citan a continuación: abstención o abandono del hábito de fumar; control de la hipertensión; reducción del peso y limitación de aporte total de calorías, además de aumentar el ejercicio físico; moderación en el consumo de alcohol y, lo más importante, hacer que descendan en sangre los niveles de colesterol-LDL y total al tiempo que se elevan los de HDL. Además, varias líneas de pruebas sugieren que el estudio y la prevención de los factores de riesgo deben comenzar ya en la infancia<sup>46,47</sup>:

- Los programas epidemiológicos y los estudios anatomopatológicos en la población pediátrica han confirmado que la coronariopatía aterosclerótica comienza en la niñez.
- Los factores de riesgo cardiovascular en los niños sirven para predecir los niveles de riesgo que se soportan durante la vida adulta, y existen diferencias étnicas y de sexo que los relacionan con las cardiopatías del adulto.
- Las concentraciones séricas del colesterol unido a las lipoproteínas y el tabaquismo son factores importantes en las primeras etapas de la aterosclerosis que se descubre en la necropsia de los adolescentes y adultos jóvenes.

Los programas de prevención secundaria basados no sólo en descender los niveles de lípidos sanguíneos (descritos anteriormente), sino en evitar también las complicaciones trombóticas con la administración de fármacos antiagregantes plaquetarios<sup>48</sup> han logrado que la repetición de los infartos de miocardio y los ictus disminuya satisfactoriamente.

## Enfermedad vascular hipertensiva

La elevación de la presión arterial (*hipertensión*) afecta al funcionamiento y a la estructura de los vasos sanguíneos, preferentemente a las pequeñas arterias musculares y a las arteriolas. En esta sección se expondrán los mecanismos que mantienen normalmente controlada la presión arterial, los posibles mecanismos de la hipertensión y las lesiones anatomopatológicas de los vasos que acompañan a este proceso.

### HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La elevación de la tensión arterial, un problema de salud muy común y que a veces tiene consecuencias devastadoras, cursa sin síntomas hasta fases tardías de su evolución<sup>49</sup>. La hipertensión es uno de los factores de riesgo más importantes, tanto para la cardiopatía isquémica como para los accidentes cerebrovasculares, y puede causar hipertrofia con insuficiencia cardíaca (cardiopatía hipertensiva), disección de la aorta e insuficiencia renal. La acción nociva del ascenso de la tensión arterial aumenta a un ritmo constante conforme se eleva la presión. No existe un umbral rígidamente establecido de la tensión arterial por encima del cual haya que considerar que un individuo está expuesto a sufrir las complicaciones de la hipertensión, ni por debajo del cual un individuo pueda considerarse sano. Sin embargo, se considera que constituyen hipertensión unos valores sostenidos de la tensión diastólica mayores de 90 mm Hg o unas cifras sostenidas de la tensión sistólica superiores a 140 mm Hg (Ta-

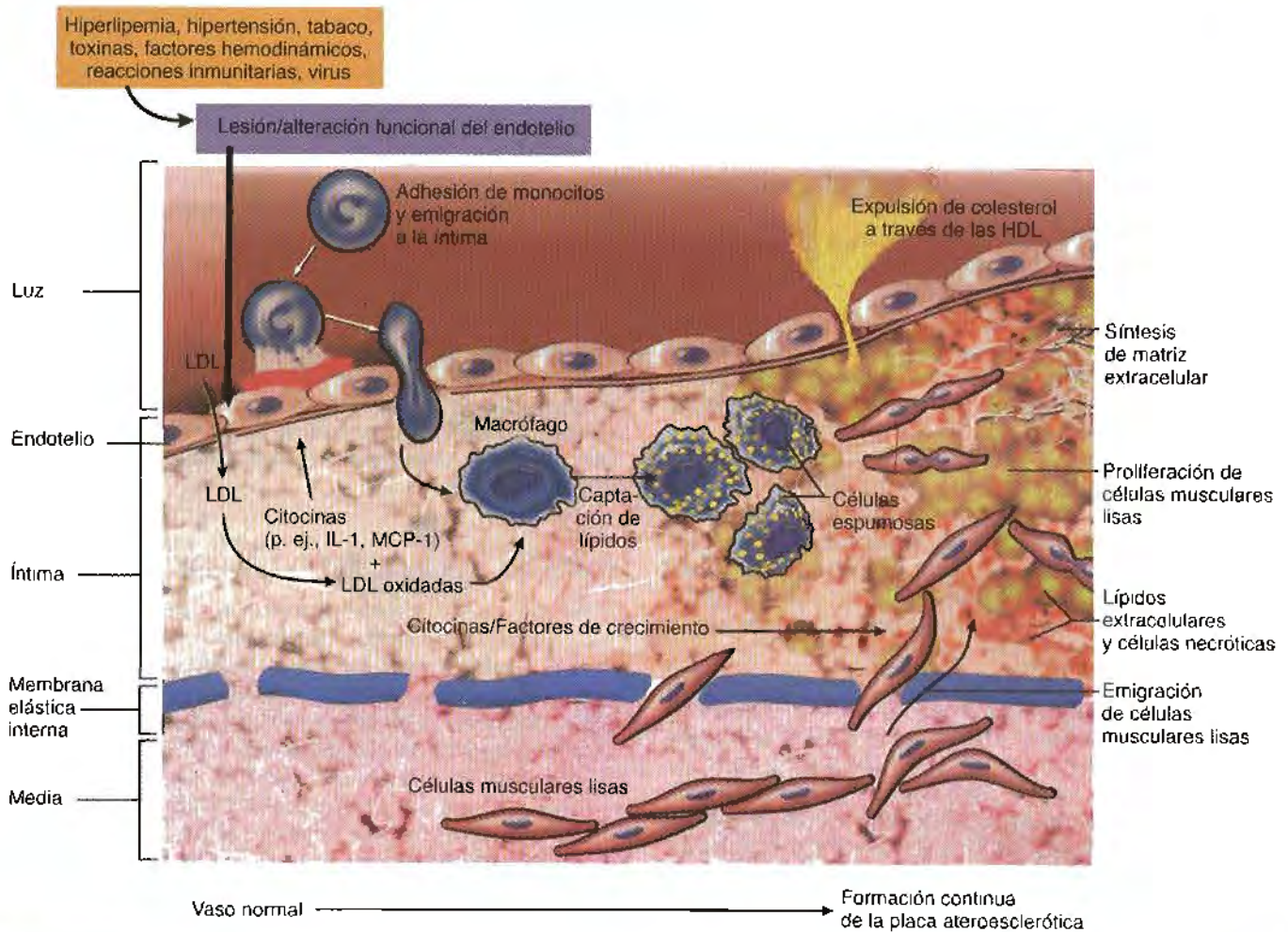


Figura 12-13

Dibujo esquemático de la secuencia hipotética de fenómenos e interacciones que, a nivel celular, ocurren en la aterosclerosis. Se supone que la hiperlipemia y otros factores de riesgo producen una lesión endotelial, que provoca la adhesión de plaquetas y monocitos y la liberación de factores de crecimiento, incluido el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), que da lugar a emigración y proliferación de las células musculares lisas. Éstas producen gran cantidad de matriz extracelular, como colágeno y proteoglicanos. Las células espumosas de las placas ateromatosas proceden de los macrófagos y de las células musculares lisas, de los macrófagos a través de modificaciones del receptor de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y de las células lipoproteínas de baja densidad (LDL) que son reconocidas por los receptores de desechos (p. ej., las LDL oxidadas); y de las fibras musculares lisas por mecanismos más dudosos. Los lípidos extracelulares aparecen por insudación de los mismos desde la luz del vaso, especialmente si existe hipercolesterolemia, y también se forman a partir de las células espumosas degeneradas. La acumulación de colesterol en la placa debería considerarse como el resultado de un desequilibrio entre insudación y exudación, y es posible que las lipoproteínas de alta densidad (HDL) ayuden a depurar el colesterol que se acumula en esos depósitos.

bla 12-4). Con esos criterios, las campañas de detección selectiva revelan que el 25 % de las personas de la población general son hipertensas. La prevalencia aumenta con la edad. Las personas de raza negra padecen hipertensión con doble frecuencia que las de raza blanca, y también parecen ser más vulnerables a sus complicaciones. La reducción de la hipertensión va seguida de efectos sorprendentes sobre la incidencia de muertes por cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca e ictus.

En la Tabla 12-5 se citan las principales causas de hipertensión. Alrededor del 90 al 95 % de los casos son idiopáticos y aparentemente primarios (hipertensión esencial). Del 5 al 10 % restante, la mayoría son secundarios a una nefropatía o, con menos frecuencia, a estenosis de la arteria renal, generalmente por una placa ateromatosa (hipertensión vasculorrenal). Raras veces, la hipertensión secundaria depende de enfermedades relacionadas con las glándulas suprarrenales, como el

aldosteronismo primario, el síndrome de Cushing y el feocromocitoma, u otros procesos (Tabla 12-5).

En la mayoría de los casos, la hipertensión se mantiene a un nivel moderado y bastante estable durante años a decenios y, salvo que aparezcan un infarto de miocardio, una insuficiencia cardíaca, o un accidente cerebrovascular, es compatible con una vida prolongada. Alrededor del 5 % de los hipertensos presentan una elevación rápida de la presión arterial que, si no se combate, provoca la muerte en 1 a 2 años. Es la llamada *hipertensión maligna* o *acelerada*. El cuadro clínico completo de la hipertensión maligna comprende: hipertensión intensa (presión diastólica > 120 mm Hg), insuficiencia renal, y hemorragias y exudados retinianos, con o sin edema de papila. Esta forma de hipertensión puede aparecer en personas previamente normotensas, pero más a menudo se sobreañade a una hipertensión preexistente, sea esencial o secundaria.

**Tabla 12-4. CLASIFICACIÓN DE LAS CIFRAS DE TENSIÓN ARTERIAL EN LOS ADULTOS**

Grupo	TA sistólica (mm Hg)	TA diastólica (mm Hg)
Normal	< 130	< 85
Normal alto	130-139	85-89
Hipertensión		
Estadio 1 (leve)	140-159	90-99
Estadio 2 (moderada)	160-179	100-109
Estadio 3 (grave)	180-209	110-119
Estadio 4 (muy grave)	> 210	> 120

De: The fifth report on the Joint National Committee of Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). Arch Intern Med 153:154, 1993. De Kaplan NM: Systemic hypertension: mechanisms and diagnosis. En Braunwald E (ed): Heart Disease, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1997, p 807

El valor de la tensión arterial en cualquier individuo es un rasgo complejo que está determinado por la combinación de numerosos factores genéticos, ambientales y demográficos. No debe extrañar que haya muchos mecanismos que influyan en la hipertensión. Esos mecanismos son desviaciones aberrantes de la regulación normal de la tensión arterial.

**Regulación de la tensión arterial normal.** *La magnitud de la tensión arterial depende de dos variables hemodinámicas fundamentales: el gasto cardíaco y las resistencias periféricas*

**Tabla 12-5. CLASES DE HIPERTENSIÓN (SISTÓLICA Y DIASTÓLICA)**

**Hipertensión esencial**

**Hipertensión secundaria**

- Renal
  - Glomerulonefritis aguda
  - Nefropatías crónicas
  - Enfermedad poliquística
  - Estenosis de la arteria renal
  - Vasculitis renal
  - Tumores productores de renina

**Endocrina**

- Hiperfunción corticosuprarrenal (síndrome de Cushing, aldosteronismo primario, hiperplasia suprarrenal congénita, ingestión de regalaz)
- Hormonas exógenas (glucocorticoides, estrógenos [incluidos los anticonceptivos orales], simpaticomiméticos, alimentos que contienen tiramina, inhibidores de la monoamino oxidasa)
- Pteromocitoma
- Acromegalia
- Hipotiroidismo (mixedema)
- Hipertiroidismo (tirotoxicosis)
- Inducida por el embarazo

**Cardiovascular**

- Coartación de la aorta
- Poliarteritis nudosa
- Aumento del volumen intravascular
- Aumento del gasto cardíaco
- Rigidez de la aorta

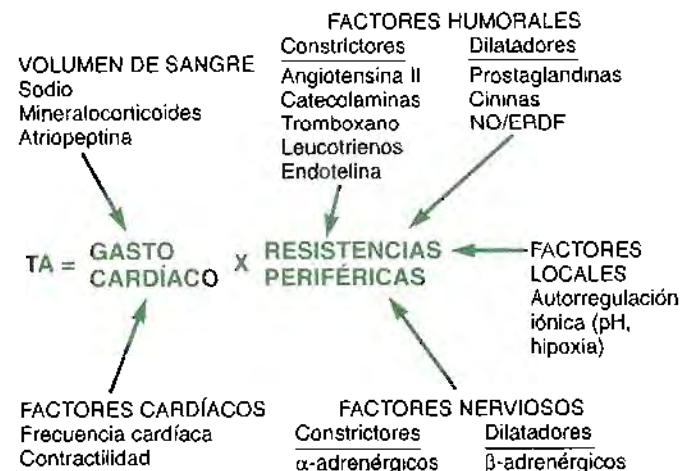
**Neurológica**

- Psicógena
- Aumento de la presión intracraneal
- Apnea del sueño
- Estrés agudo, incluidas las intervenciones quirúrgicas

cas totales (Fig. 12-14). El gasto cardíaco depende del volumen sanguíneo, que está muy supeditado al sodio corporal. Por eso, la homeostasis del sodio es esencial para la regulación de la tensión arterial<sup>50</sup>. Las resistencias periféricas totales dependen principalmente de las arteriolas, estando determinadas por el tamaño de su luz que, a su vez, varía con el espesor de la pared arteriolar y con los estímulos nerviosos y hormonales capaces de contraer o dilatar estos vasos. El tono vascular normal depende de la competición establecida entre las influencias vasoconstrictoras (angiotensina II, catecolaminas, tromboxano, leucotrienos y endotelina) y las influencias vasodilatadoras (cininas, prostaglandinas y óxido nítrico). Algunos productos metabólicos (como el ácido láctico, hidrogeniones y adenosina) y la hipoxia también pueden actuar como vasodilatadores locales. Los vasos de resistencia gozan asimismo de una función de *autorregulación*, un proceso merced al cual el aumento de la sangre que pasa por esos vasos provoca vasoconstricción, siendo un mecanismo de adaptación que protege contra el exceso de perfusión tisular.

Los riñones desempeñan un papel importante en la regulación de la presión arterial, y hay bastantes pruebas de que la insuficiencia renal es esencial para el desarrollo y el mantenimiento de la hipertensión esencial y de la hipertensión secundaria<sup>51</sup>.

- El riñón influye en las resistencias periféricas y en la homeostasis del sodio, y el sistema renina-angiotensina parece ser esencial en esas influencias. La renina elaborada por las células yuxtaglomerulares renales transforma el *angiotensinógeno del plasma* en *angiotensina I*, y ésta se convierte en *angiotensina II* por acción de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) (Fig 12-15). La angiotensina II modifica la tensión arterial aumentando las resistencias periféricas y el volumen sanguíneo. Lo primero se consigue en gran parte por su capacidad para producir vasoconstricción al actuar directamente sobre la musculatura lisa de los vasos, y lo segundo se logra estimulando la secreción de aldosterona, que aumenta la reabsorción de sodio y, por tanto, de agua en el túbulo distal.
- El riñón produce varias sustancias vasodepresoras o antihipertensivas que, supuestamente, contrarrestan los efectos vasopresores de la angiotensina. Tales son las prostaglandi-



**Figura 12-14**

Regulación de la tensión arterial. NO/ERDF, óxido nítrico/factor de relajación derivado del endotelio.

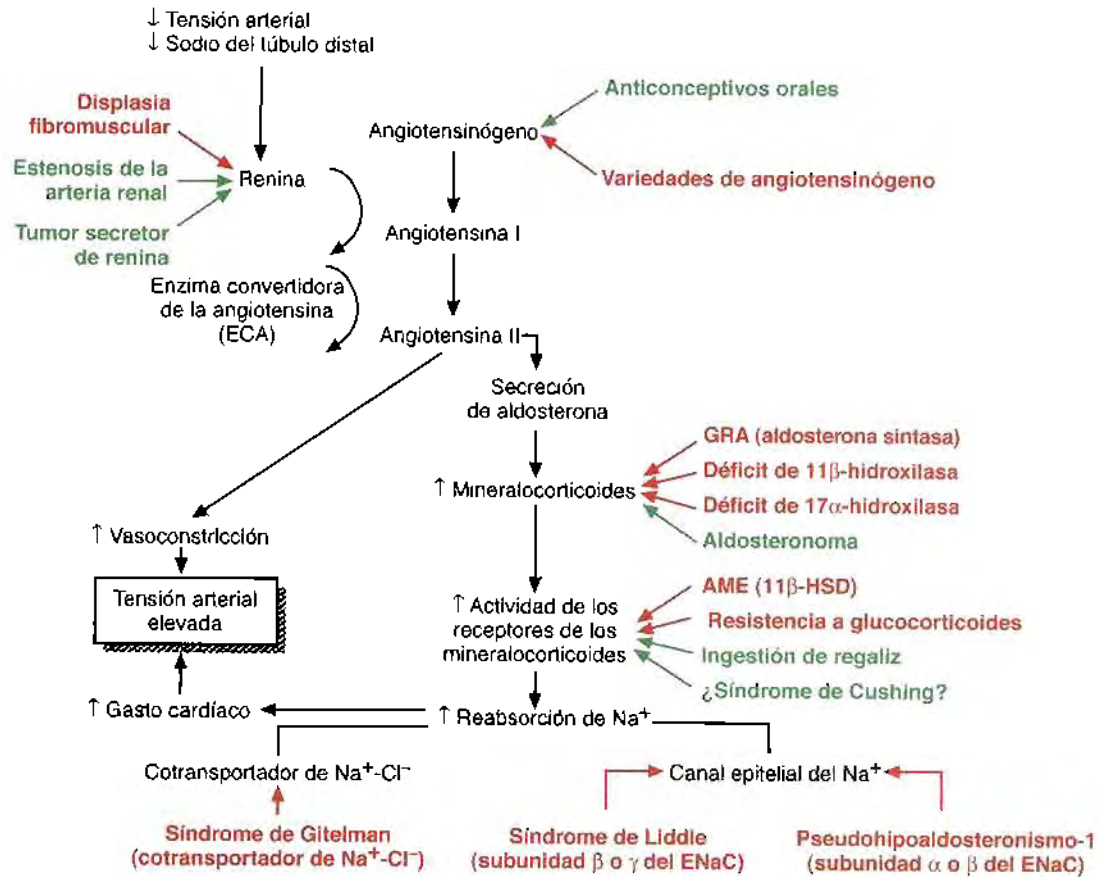


Figura 12-15

Cambios de la tensión arterial dentro del sistema renina-angiotensina. Los componentes del sistema renina-angiotensina aparecen en negro. Los procesos hereditarios que afectan a la tensión arterial alterando la actividad de este mecanismo están en color rojo; las flechas indican el punto alterado por una mutación. Los genes que han sufrido mutaciones en estos procesos están entre paréntesis. Los procesos adquiridos que alteran la tensión arterial influyendo a través de ese mecanismo aparecen en verde. ENaC, canal epitelial del sodio. (Modificado con autorización de Lifton RP: Molecular genetics of human blood pressure variation. Science 272:676, 1996. Copyright 1996, American Association for the Advancement of Science.)

nas, un sistema de caliceína-cinina urinario, el factor activador de las plaquetas y el óxido nítrico.

- Cuando el volumen de sangre disminuye, la *tasa del filtrado glomerular* (FGR) desciende; y esto a su vez produce mayor reabsorción de sodio por los túbulos proximales, que intentan conservar el sodio y recuperar el volumen de sangre.
- Los *factores natriuréticos independientes del FGR*, como el factor natriurético auricular (FNA, un péptido que las aurículas secretan al aumentar el volumen sanguíneo), inhiben la reabsorción de sodio en los túbulos distales y producen vasodilatación. Estos mecanismos renales sufren alteraciones que explican la patogenia de la hipertensión secundaria que aparece en diversas nefropatías, pero también desempeñan un papel importante en la hipertensión esencial.

**Patogenia de la hipertensión esencial.** La hipertensión esencial aparece cuando se desarrollan cambios que alteran la relación entre el volumen de sangre y las resistencias periféricas totales. Esos cambios se conocen bastante bien en muchas formas secundarias de hipertensión, como por ejemplo en la llamada hipertensión vascularrenal. En este proceso, la estenosis de la arteria renal produce disminución del flujo y de la presión en la arteriola aferente a los glomérulos y estimula la secreción

de renina por las células yuxtaglomerulares. Esto pone en marcha una vasoconstricción inducida por la angiotensina II; un aumento de las resistencias periféricas, y, a través del mecanismo de la aldosterona, un aumento de la reabsorción del sodio y un aumento del volumen sanguíneo. De igual modo, en el feocromocitoma, un tumor de la médula suprarrenal (Capítulo 26), las catecolaminas elaboradas por las células tumorales producen vasoconstricción episódica y provocan así la hipertensión.

**Factores genéticos.** Se sabe actualmente que la hipertensión esencial se debe a una interacción de factores genéticos y ambientales que afectan al gasto cardíaco, a las resistencias periféricas, o a ambas. Una idea aceptada en general es que la tensión arterial (como la estatura y el peso) es una variable de distribución continua y que la hipertensión esencial se sitúa en uno de los polos extremos de esa distribución, sin llegar a ser una enfermedad totalmente característica. Los *factores genéticos* desempeñan un papel indudable determinando los valores de la presión, como lo demuestran los estudios que comparan la presión arterial en los gemelos monogigotos y dicigotos; los estudios de agregación familiar donde se comparan la tensión arterial de los hermanos biológicos y los hermanos adoptivos; y los estudios sobre adopción. Los procesos monogénicos pueden causar hipertensión en casos raros (véase más

adelante), pero es poco probable que la mutación del locus de un solo gen sea una causa importante de hipertensión esencial. Es más probable que la hipertensión esencial sea un proceso poligénico y heterogéneo (Capítulo 6)<sup>52</sup> en el que el efecto combinado de las mutaciones o los polimorfismos en varios loci genéticos influyan en la presión arterial.

Se sabe que los procesos monogénicos provocan formas de hipertensión bastante raras a través de varios mecanismos (Fig. 12-15), como los siguientes<sup>53</sup>:

- Defectos genéticos de las enzimas que intervienen en el *metabolismo de la aldosterona* (p. ej., la aldosterona sintasa, 11 $\beta$ -hidroxilasa, 17 $\alpha$ -hidroxilasa), que producen una respuesta de adaptación al alza de la secreción de aldosterona, con mayor reabsorción de sal y agua, aumento del volumen del plasma y, finalmente, hipertensión.
- Mutaciones de las proteínas que afectan a la reabsorción del sodio. Por ejemplo, las mutaciones de una proteína de los canales epiteliales del sodio producen mayor reabsorción tubular distal del sodio inducida por la aldosterona, provocando una forma relativamente grave de hipertensión sensible a la sal llamada *síndrome de Liddle*.

Las variaciones hereditarias de la tensión arterial también pueden depender de los efectos acumulativos de las formas alélicas de varios genes con influencia sobre la tensión arterial. Por ejemplo, la predisposición a la hipertensión esencial se ha asociado a heterogeneidad de los genes que codifican los componentes del sistema renina-angiotensina: hay asociación entre la hipertensión y los polimorfismos, tanto en el locus del angiotensinógeno, como en el locus del receptor de tipo I de la angiotensina II<sup>54</sup>. Las variedades genéticas del sistema renina-angiotensina pueden contribuir a explicar las diferencias raciales que se sabe existen en la regulación de la tensión arterial.

**Factores ambientales.** Se cree que los factores ambientales favorecen la expresión de los determinantes genéticos que elevan la tensión arterial. El papel que desempeña el ambiente se aprecia bien en la menor incidencia de hipertensión que existe en los chinos que viven en China, comparados con los descendientes de los chinos que residen en EE.UU. El estrés, la obesidad, el tabaquismo, la inactividad física y el abundante consumo de sal son, todos ellos, factores exógenos que se consideran responsables de la hipertensión. Más adelante se insistirá en las pruebas que ligan la cantidad de sodio consumido en la dieta con la prevalencia de la hipertensión en distintos grupos de población, un hecho que es especialmente llamativo. En cualquiera de los dos mecanismos principales que llevan a la hipertensión (defectos primariamente renales y defectos primariamente vasculares), un contenido excesivo de sodio en la dieta aumenta la hipertensión.

**Mecanismos.** ¿Cuál es entonces el defecto primario en la hipertensión esencial? Se sostienen dos mecanismos que son parcialmente coincidentes.

**Retención excesiva de sodio por el riñón.** Los estudios sobre los procesos hereditarios monogénicos y sobre los genes del sistema renina-angiotensina citados anteriormente se interpreta que apoyan la hipótesis de que la causa primaria de la hipertensión radica en defectos de la homeostasis renal del sodio (Fig. 12-16, *izquierda*). Esas circunstancias sugieren que el fenómeno iniciador de la hipertensión es la existencia de factores genéticos que reducen la excreción renal de sodio (coincidiendo con una tensión arterial normal). La menor excreción de sodio provoca retención hídrica, seguida de aumento del gasto cardíaco.

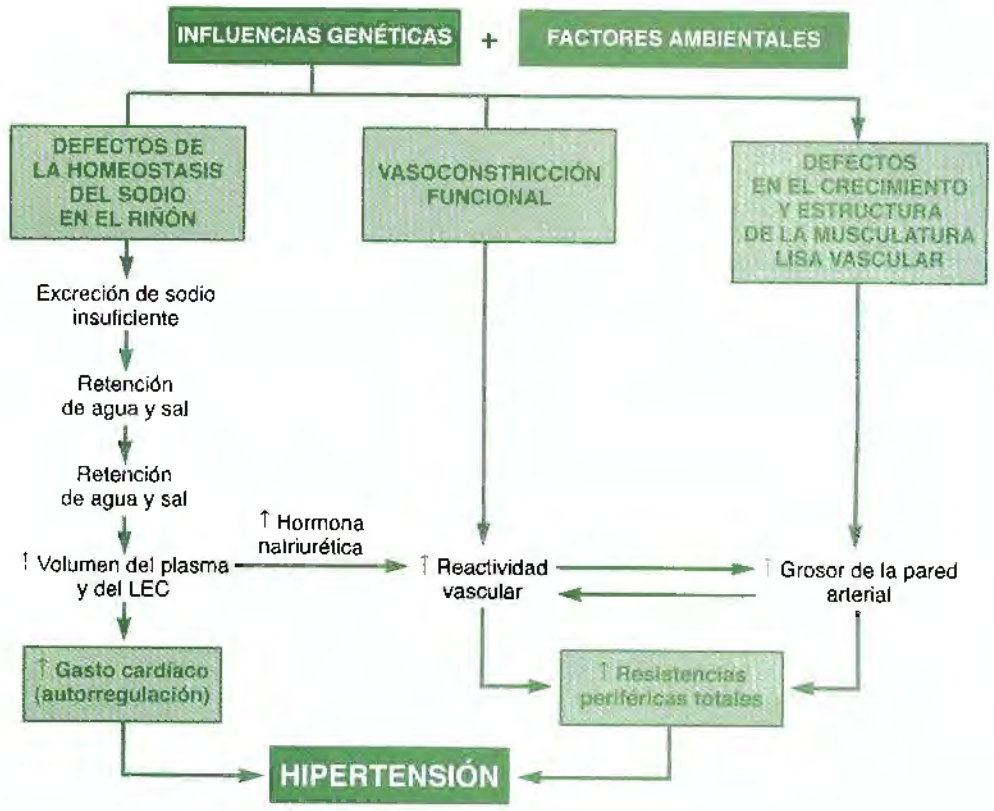
Ante la creciente elevación del gasto cardíaco aparece vasoconstricción (como mecanismo de autorregulación) para evitar un riego tisular excesivo, que iría seguido de un aumento incontrolado del gasto cardíaco. Sin embargo, la autorregulación da lugar a aumento de las resistencias periféricas y con ello a elevación de la tensión arterial. Gracias al nivel más alto de la tensión arterial, los riñones pueden excretar bastante más sodio, el suficiente para igualar al ingerido con la dieta, impidiendo así la retención de líquido. Con ello se logra un nivel constante, aunque anormal, de la excreción de sodio (*reajuste de la natriuresis de presión*), pero a expensas de elevaciones estables de la tensión arterial. Las pruebas que apoyan la importancia de la homeostasis del sodio en la hipertensión son las siguientes:

- La elevación de la tensión arterial con la edad guarda correlación directa con el creciente aporte de sodio.
- Las personas que consumen habitualmente poco sodio apenas padecen hipertensión, pero cuando toman más sodio aparece la hipertensión.
- Administrando un exceso de sodio a los animales predispuestos genéticamente se les provoca hipertensión.
- Algunas personas que toman mucho sodio durante breves períodos de tiempo presentan aumento de las resistencias vasculares y de la tensión arterial.
- La mayoría de los hipertensos tienen aumento de sodio en el tejido vascular y en las células sanguíneas.
- La restricción de sodio hace descender la tensión arterial en la mayoría de las personas.
- Los diuréticos actúan como hipotensores eficaces porque favorecen la excreción de sodio.

**Vasoconstricción e hipertrofia vascular.** La otra hipótesis es la que admite que la causa primaria de la hipertensión es el aumento de las resistencias periféricas. Ese incremento de las resistencias se debe bien a factores que inducen una vasoconstricción funcional o bien a estímulos que provocan cambios estructurales en la pared vascular (es decir, hipertrofia, remodelación e hiperplasia de las fibras musculares lisas), que acaban produciendo engrosamiento parietal y estrechez de la luz, o ambas cosas. Los estímulos vasoconstrictores pueden ser: 1) factores psicógenos (del comportamiento) o neurogénicos, como se demuestra por el descenso de la tensión arterial logrado con la meditación (*respuesta de relajación*); 2) mayor liberación de agentes vasoconstrictores (p. ej., renina, catecolaminas, endotelina); o 3) mayor sensibilidad de la musculatura lisa vascular a los agentes constrictores. Se ha sugerido que esa mayor sensibilidad se debe posiblemente a un defecto genético primario del transporte del sodio y el calcio a través de la membrana de las fibras musculares lisas, que provocaría aumento del calcio intracelular y contracción de las fibras musculares lisas. En esas circunstancias, si los estímulos vasoconstrictores actuaran prolongada o repetidamente, podrían causar un engrosamiento estructural de los vasos de resistencia, perpetuando de ese modo la elevación de la tensión arterial. Ciertos vasoconstrictores (p. ej., la angiotensina II) actúan también como factores del crecimiento, produciendo hipertrofia, hiperplasia y depósito de matriz en las fibras musculares lisas. A la inversa, existen pruebas de que en la hipertensión pueden aparecer precozmente cambios estructurales de la pared vascular que más bien *preceden* y no son solamente secundarios a la vasoconstricción. Esas pruebas han suscitado la hipótesis de que los defectos genéticos o ambientales de la

Figura 12-16

Esquema hipotético de la patogenia de la hipertensión esencial, en la que intervienen defectos genéticos de la excreción renal de sodio, de la regulación funcional del tono vascular y de la regulación estructural del calibre vascular. Los factores ambientales, especialmente el aporte excesivo de sal, potencian los efectos de los factores genéticos. El aumento consiguiente del gasto cardíaco y de las resistencias periféricas contribuyen también a la hipertensión. LEC: líquido extracelular.



señalización intracelular de las fibras musculares lisas afectan a los genes del ciclo celular y a los flujos de iones que modulan el crecimiento de las fibras musculares lisas y al aumento del tono vascular, provocando finalmente engrosamiento de la pared y vasoconstricción, respectivamente (Fig. 12-16, derecha).

En resumen, la hipertensión esencial es una afección compleja que seguramente tiene más de una causa. Puede iniciarse por factores ambientales (p. ej., estrés, ingestión de sal, estrógenos), que afectan a las variables que controlan la tensión arterial en el individuo con predisposición genética. Aunque los genes que regulan la susceptibilidad a la hipertensión esencial no se conocen actualmente, bien podrían ser genes que determinan respuestas frente a un aumento del sodio renal, niveles de sustancias presoras, como la angiotensina II, reactividad del músculo liso vascular a sustancias presoras, o crecimiento de las células musculares lisas. En la hipertensión instaurada, contribuyen al aumento de presión tanto el aumento del gasto cardíaco como el aumento de las resistencias periféricas (Fig. 12-16).

**Lesiones vasculares.** La hipertensión acelera la aterogénesis y provoca cambios en la pared de los vasos sanguíneos que favorecen la disección aórtica y la hemorragia cerebrovascular. Además, la hipertensión se asocia a dos formas de enfermedad de los pequeños vasos sanguíneos: la arteriolosclerosis hialina y la arteriolosclerosis hiperplásica (Fig. 12-17). Estas dos lesiones guardan relación con la elevación de la tensión arterial, aunque puede haber otras causas involucradas.

**MORFOLOGÍA.**

**Arteriolosclerosis hialina.** Este proceso se encuentra muchas veces en los ancianos, sean normotensos o

hipertensos, pero es más intenso y generalizado en los pacientes con hipertensión. Frecuente en la diabetes, forma parte de la microangiopatía característica de la enfermedad diabética (véase Capítulo 20). Cualquiera que sea el cuadro clínico, la lesión vascular consiste en un engrosamiento hialino, homogéneo y de color rosado, de la pared de las arteriolas, acompañado de la pérdida de los detalles estructurales subyacentes y de estrechamiento de la luz.

Se supone que esta lesión indica un escape de los componentes del plasma a través del endotelio vascular y la creciente producción de matriz extracelular por las fibras musculares lisas. Es verosímil que el estrés hemodinámico prolongado de la hipertensión o un estrés metabólico en la diabetes acentúen la lesión endotelial, produciendo fugas y el depósito de sustancia hialina (Fig. 12-17a). La reducción de la luces arteriolas disminuye el aporte de sangre a los órganos afectados, especialmente representados por los riñones. Por eso, **la arteriolosclerosis hialina es el rasgo morfológico primordial de la nefroangioesclerosis benigna**, en la que el estrechamiento arteriolar produce isquemia renal difusa y unos riñones simétricamente encogidos o retraídos (Capítulo 21).

**Arteriolosclerosis hiperplásica.** La variedad hiperplásica de la arteriolosclerosis está relacionada generalmente con una elevación más aguda o intensa de la tensión arterial y, por tanto, es característica, pero no exclusiva, de la hipertensión maligna (presión diastólica habitualmente > 110 mm Hg). Esta forma de enfermedad arteriolar se puede reconocer con el microscopio óptico por el engrosamiento

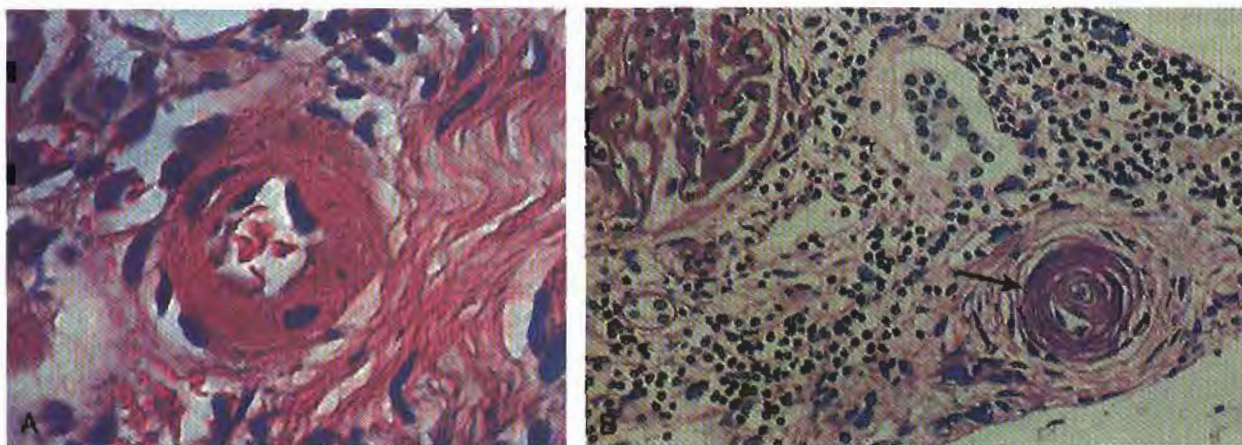


Figura 12-17

Lesiones anatomopatológicas de los vasos en la hipertensión. A. Arteriosclerosis hialina. La pared arteriolar está hialinizada y la luz aparece muy estrechada. B. Arteriosclerosis hiperplásica (en capas de cebolla) que produce oclusión de la luz (flecha) acompañada de lesiones isquémicas secundarias, que dan aspecto arrugado a los capilares glomerulares de la parte superior izquierda de la microfotografía (tinción con ácido peryódico de Schiff). (Cortesía de Helmut Renke, MD, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

concéntrico, laminado, en capas de cebolla, de las paredes arteriolas, que provoca un estrechamiento progresivo de la luz (Fig. 12-17B). Con el microscopio electrónica, las láminas están formadas por fibras musculares lisas y por membranas basales engrosadas y reduplicadas. Con frecuencia, estos cambios hiperplásicos se acompañan de depósitos fibrinoides y de necrosis aguda de las paredes vasculares, lo que se conoce como **arteriolitis necrotizante**. Las arteriolas de todos los tejidos del cuerpo pueden resultar afectadas, pero el sitio donde predominan es el riñón (Capítulo 21).

## Enfermedad inflamatoria: las vasculitis

La inflamación de las paredes vasculares, llamada *vasculitis*, se encuentra en varias enfermedades y cuadros clínicos. Puede afectar a cualquier clase de vasos de prácticamente todos los órganos; esto da lugar a una gran diversidad de manifestaciones clínicas, acompañadas de signos y síntomas generales, tales como fiebre, mialgias, artralgias y malestar. Los dos mecanismos más conocidos de las vasculitis son la inflamación de patogenia inmunitaria y la invasión directa de las paredes vasculares por los agentes patógenos (Tabla 12-6). Las infecciones pueden provocar indirectamente una vasculitis no infecciosa, dando lugar por ejemplo a la formación de inmunocomplejos o desencadenando reacciones cruzadas. En un determinado paciente, es esencial distinguir si el mecanismo es infeccioso directo o inmunitario, porque el enfoque terapéutico varía mucho; por ejemplo, los inmunosupresores, que serían adecuados para la vasculitis de mecanismo inmunitario, serían posiblemente nocivos en la vasculitis infecciosa. Es más, las lesiones físicas y químicas, como las debidas a irradiación, traumatismos mecánicos y toxinas, también pueden causar lesiones vasculares. En esos casos, puede afectarse

un solo vaso o un número bastante escaso de ellos como, por ejemplo, en un área localizada de infección, irradiación o traumatismo mecánico.

### Tabla 12-6. CLASIFICACIÓN PATOGENÉTICA DE LAS VASCULITIS

#### Infección directa

- Por bacterias (p. ej., *Neisseria*)
- Por rickettsias (p. ej., fiebre manchada de las Montañas Rocosas)
- Por espiroquetas (p. ej., sífilis)
- Por hongos (p. ej., aspergilosis, mucormicosis)
- Por virus (p. ej., herpes zóster-varicela)

#### Inmunitarias

- Mediadas por inmunocomplejos
  - Inducidas por infecciones (p. ej., virus de las hepatitis B y C)
  - Púrpura de Henoch-Schönlein
  - LES y artritis reumatoide
  - Inducida por fármacos
  - Crioglobulinemia
  - Enfermedad del suero
- Mediadas por autoanticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA)
  - Granulomatosis de Wegener
  - Poliangeítis microscópica (poliarteritis microscópica)
  - Síndrome de Churg-Strauss
- Mediadas directamente por anticuerpos
  - Síndrome de Goodpasture (anticuerpos anti-GBM)
  - Enfermedad de Kawasaki (anticuerpos antiendotelio)
- Mediadas por células
  - Rechazo de un aloinjerto de órgano
  - Enfermedad inflamatoria intestinal
  - Vasculitis paraneoplásica
- Desconocidas
  - Arteritis (temporal) de células gigantes
  - Arteritis de Takayasu
  - Poliarteritis nudosa (poliarteritis nudosa clásica)

GBM: membrana basal glomerular.

Datos de Jennette JC, Falk RJ: Update on the pathobiology of vasculitis. En Schoen FJ, Gimbrone MA (eds): Cardiovascular Pathology: Clinicopathologic Correlations and Pathogenetic Mechanisms. Baltimore, Williams & Wilkins, 1995, p 156; y Jennette JC, Falk RJ: Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 1337-1512, 1997.

**Patogenia de las vasculitis no infecciosas.** La mayoría de las vasculitis no infecciosas parecen estar desencadenadas por algún mecanismo inmunitario. Es frecuente que estos procesos generen entidades anatómicas relativamente distintas, en las que existe una vasculitis difusa. Dentro de las llamadas *vasculitis necrotizantes generalizadas*, hay varios tipos que afectan a la aorta y a los vasos de mediano tamaño; la mayoría afecta a vasos menores, como arteriolas, vénulas y capilares, y se las conoce como vasculitis de los pequeños vasos<sup>55,56</sup>.

**Inmunocomplejos.** Las pruebas que demuestran la participación de los inmunocomplejos en las vasculitis pueden resumirse como sigue:

- La lesión vascular se parece a la observada en los procesos experimentales mediados por inmunocomplejos, como el fenómeno local de Arthus y la enfermedad del suero. Se pueden identificar reactantes inmunitarios y complemento en el suero o los vasos de los pacientes con vasculitis. Por ejemplo, existen complejos DNA-anti-DNA en las lesiones de la vasculitis asociada al lupus eritematoso sistémico; IgG, IgM y complemento en la vasculitis de la crioglobulinemia; y algunos otros antígenos en casos aislados.
- Un 10 % aproximadamente de las vasculitis cutáneas se deben a hipersensibilidad a fármacos. Algunos, como la penicilina conjugan proteínas séricas; otros, como la estreptocinasa, son proteínas extrañas; ambos pueden originar depósitos de inmunocomplejos en los vasos.
- La prueba más sólida es la aportada por las vasculitis asociadas a infecciones virales, especialmente a la hepatitis. En muchos casos, el antígeno de la hepatitis B (HBsAg) y los inmunocomplejos HBsAg-antiHBsAg se encuentran elevados en el suero, y en forma unida al complemento aparecen en las lesiones vasculares de los pacientes con vasculitis, especialmente en los que tienen poliarteritis nudosa de grandes vasos y, menos frecuentemente, en quienes padecen glomerulonefritis membranosa o membranoproliferativa o una vasculitis leucocitoclástica<sup>57</sup>. Lo más importante es que el tratamiento inmunosupresor produce la remisión de la vasculitis, pero perpetúa la infección por el virus de la hepatitis B. Las infecciones crónicas por el virus de la hepatitis C (VHC) producen glomerulonefritis, en donde el VHC/RNA y los eriprecipitados contienen anticuerpos anti-VHC que se identifican en los glomérulos.

Se ignora si los complejos se depositan en las paredes vasculares tras haberse formado en la circulación, si se forman *in situ*, o si se acumulan en los vasos por ambos mecanismos (Capítulo 21). Además, muchas vasculitis de pequeños vasos muestran escasos depósitos inmunitarios<sup>58</sup>, y por tanto han de buscarse otros mecanismos patogénicos para las llamadas vasculitis *pauci-inmunitarias*.

**Anticuerpos neutrófilos.** El suero de muchos pacientes con vasculitis de pequeños vasos reacciona con los antígenos citoplásmicos de los neutrófilos, indicando la existencia de autoanticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA). Los ANCA forman un grupo heterogéneo de autoanticuerpos dirigidos contra las enzimas alojadas principalmente en las granulaciones azurófilas de los neutrófilos, pero que también se encuentran en los lisosomas de los monocitos y en las células

endoteliales<sup>59</sup>. Los ANCA se pueden detectar en el suero por microscopía de inmunofluorescencia de los neutrófilos fijados con etanol y por análisis inmunofluorescencia. Hay dos patrones de tinción inmunofluorescente que sirven para separar dos clases distintas de ANCA. Una forma de ANCA se caracteriza por la localización citoplásmica de la tinción (c-ANCA), siendo su antígeno diana más frecuente la proteinasa 3 (PR-3), un componente de las granulaciones de los neutrófilos. La segunda clase presenta una tinción perinuclear (p-ANCA) y suele ser específica de las mieloperoxidasas (MPO). Cualquiera de estas dos especificidades ANCA puede darse en un paciente con vasculitis de pequeños vasos asociada a los ANCA, pero los c-ANCA (especificidad PR-3) aparece típicamente en la granulomatosis de Wegener, y los p-ANCA (especificidad MPO) se observan en la mayoría de los casos de poliangeítis microscópica y en el síndrome de Churg-Strauss. Sin embargo, un 10 % aproximadamente de estos pacientes no tienen ANCA con los análisis habituales.

Los ANCA son marcadores útiles para el diagnóstico cuantitativo de estos procesos, y su descubrimiento ha permitido separar un grupo de ellos que se llaman *vasculitis asociadas a ANCA*<sup>60,61</sup>. La íntima relación entre los títulos de ANCA y la actividad de la enfermedad, especialmente de los c-ANCA en la granulomatosis de Wegener, sugiere que pueden ser importantes en la patogenia de esta enfermedad, pero se desconoce el mecanismo exacto a cuyo través los ANCA producen las lesiones. Una explicación que actualmente se está proponiendo defiende los siguientes acontecimientos:

- Un proceso autoinmunitario de etiología y patogenia todavía dudosas inicia la formación de los ANCA.
- Las citocinas proinflamatorias formadas durante una infección, por una neoplasia maligna, o quizá desencadenadas por fármacos, estimulan la expresión de los antígenos PR-3 y MPO, y su unión a los ANCA en la superficie de las células susceptibles, haciéndolas accesibles a los correspondientes anticuerpos.
- La unión de los ANCA circulantes a esos antígenos va seguida de desgranulación de los neutrófilos y de lesión de las células endoteliales con la consiguiente lesión vascular.

**Otros mecanismos.** Los anticuerpos contra las células endoteliales, estimulados quizá por defectos de la regulación inmunitaria, pueden predisponer al padecimiento de ciertas vasculitis, como los que se asocian al lupus eritematoso sistémico y a la enfermedad de Kawasaki. Además, en el síndrome de Goodpasture, la glomerulonefritis y la neumonitis están causadas por los anticuerpos antimembrana basal glomerular. Finalmente, hay pruebas experimentales de que ciertos virus (p. ej., virus herpéticos, coxsackievirus) pueden causar vasculitis por mecanismos inmunitarios que afectan a la actividad de las células T y al interferón  $\gamma$ <sup>43</sup>.

**Clasificación.** Las vasculitis generalizadas se clasifican según el tamaño de los vasos sanguíneos afectados, según la localización anatómica y los caracteres histológicos de la lesión, y según las manifestaciones clínicas. Existe bastante superposición clínica y anatomopatológica entre estos procesos. La nomenclatura que utilizamos aquí es la ideada por la Chapel Hill Consensus Conference sobre la Nomenclature of Systemic Vasculitides (Tabla 12-7 y Fig. 12-18)<sup>62</sup>, y la serie de entidades que se estudian aparece en la Tabla 12-7.



**Tabla 12-7. CLASIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS DE LAS VASCULITIS\***

**\* Vasculitis de grandes vasos<sup>†</sup>**

Arteritis (temporal) de células gigantes	Arteritis granulomatosa de la aorta y sus ramas gruesas con predilección por las ramas extracraneales de la carótida. <i>Afecta con frecuencia a la arteria temporal. Suele aparecer en pacientes de más de 50 años y a menudo se asocia a polimialgia reumática</i>
Arteritis de Takayasu	Inflamación granulomatosa de la aorta y sus ramas principales. <i>Suele aparecer en pacientes mayores de 50 años</i>

**Vasculitis de vasos de mediano tamaño<sup>‡</sup>**

Poliarteritis nudosa (poliarteritis nudosa clásica)	Inflamación necrosante de arterias de mediano o pequeño tamaño sin glomerulonefritis ni vasculitis de arteriolas, capilares o vénulas
Enfermedad de Kawasaki	Arteritis de vasos de tamaño grande, mediano o pequeño asociada al síndrome ganglionar mucocutáneo. <i>Suele interesar a las arterias coronarias y puede afectar también a la aorta y las venas. Más frecuente en niños</i>

**Vasculitis de pequeños vasos<sup>§</sup>**

Granulomatosis de Wegener <sup>¶</sup>	Inflamación granulomatosa del aparato respiratorio más una vasculitis necrosante de los vasos de pequeño y mediano tamaño (por ej., capilares, vénulas, arteriolas y arterias). <i>Es frecuente la glomerulonefritis necrosante</i>
Síndrome de Churg-Strauss <sup>‡</sup>	Inflamación granulomatosa y rica en eosinófilos del aparato respiratorio con afectación de vasos de pequeño y mediano tamaño, y acompañada de asma y eosinofilia
Poliangiitis microscópica (poliarteritis microscópica) <sup>¶</sup>	Vasculitis necrosante con escaso o nulo depósito de complejos inmunes en los pequeños vasos (o sea, capilares, vénulas o arteriolas). <i>Afecta típicamente a la piel, intestino y glomérulos y se acompaña de artralgias o artritis</i>
Vasculitis de la crioglobulinemia esencial	Vasculitis con depósitos de complejos inmunes donde predomina la IgA y que afecta a vasos pequeños (o sea, capilares, vénulas y arteriolas) asociándose a la presencia de crioglobulinas en el suero. <i>Afecta con frecuencia a la piel y a los glomérulos</i>
Angiitis leucocitoclástica cutánea	Angiitis leucocitoclástica exclusivamente cutánea sin vasculitis difusa ni glomerulonefritis

\* Obsérvese que algunas vasculitis de vasos pequeños y grandes pueden afectar a las arterias de mediano tamaño, pero que las vasculitis de vasos de tamaño mediano y grueso no afectan a vasos más pequeños que las arterias.

† La aorta y sus grandes vasos que van a los miembros, cabeza y cuello.

‡ Las arterias viscerales principales y sus ramas.

§ Arteriolas, vénulas, capilares (en ocasiones, las arterias pequeñas)

¶ Fuertemente asociada a autoanticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA), preferentemente ANCA citoplasmáticos (antiproteína 3) en el Wegener y ANCA perinucleares (anticeloperoxidasa) en la poliangiitis microscópica y el síndrome de Churg-Strauss

Modificado de Jennette JC, et al: Nomenclature of systemic vasculitides: the proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 37:187, 1994.

**ARTERITIS (DE LA TEMPORAL) DE CÉLULAS GIGANTES**

*La arteritis (de la temporal) de células gigantes, la vasculitis más frecuente, es una inflamación aguda y crónica, a menudo granulomatosa, de las arterias de mediano y pequeño tamaño que afecta principalmente a las arterias de la cabeza, especialmente a las arterias temporales, pero también a las arterias vertebrales y oftálmicas. Estas últimas pueden provocar la ceguera.* En otras formas de este proceso, se han encontrado lesiones en las arterias de cualquier parte del cuerpo, y algunos casos afectaban al cayado aórtico, produciendo la llamada *aortitis de células gigantes*.

**MORFOLOGÍA.** Es característica la presencia, en las arterias enfermas, de breves segmentos que presentan **engrosamientos nodulares que disminuyen la luz**, dejándola reducida posiblemente a un orificio en forma de rendija que puede llegar a trombosarse. Histológicamente se ven dos cuadros. En la forma más común, hay una **inflamación granulomatosa de la mitad interna de la túnica media centrada por la membrana elástica interna**, que está formada por un infiltrado mononuclear, con células gigantes multinucleadas de tipo Langerhans y de cuerpo extraño, y por fragmentación de la lámina elástica interna (Fig. 12-19). En la forma menos frecuente, los granulomas son raros o no existen, y hay solamente una panarteritis inespecífica con un infiltrado inflamatorio mixto formado en gran parte por linfocitos y macrófagos mezclados con algunos neutrófilos y eosinófilos, pero sin células gigantes. En ocasiones, se observa cierta necrosis fibrinoide en esta variedad. En fase más avanzada, durante la curación de estas dos formas, se observa solamente engrosamiento del colágeno de la pared vascular; a veces, la organización del trombo luminal transforma la arteria en un cordón fibroso.

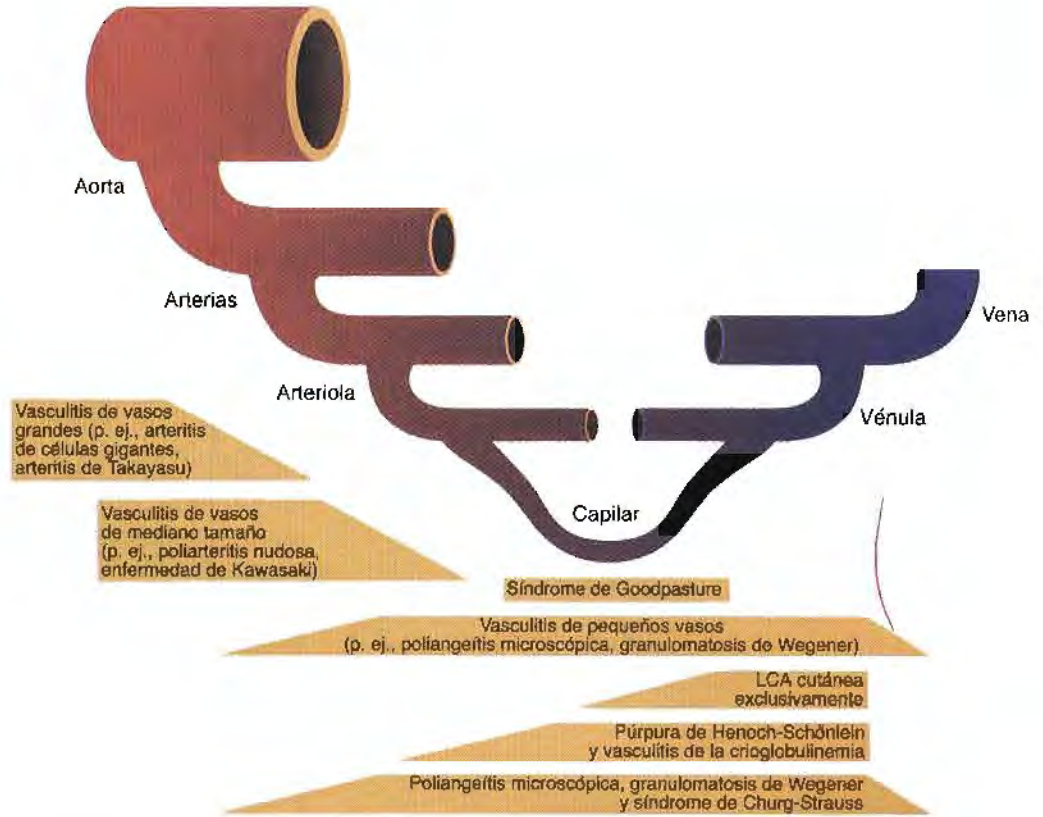
Las células gigantes se encuentran sólo en dos tercios de los casos de arteritis de la temporal, y hay que examinar muchos cortes histológicos antes de poder descubrir una. En la fase de curación, la arteria muestra una considerable cicatrización que puede dificultar la distinción con las lesiones del envejecimiento.

**Patogenia.** La causa de esta enfermedad relativamente frecuente sigue siendo desconocida. Las alteraciones morfológicas hacen pensar en una **reacción inmunitaria dirigida** contra algún componente de la pared arterial, como la **elastina**. Basándose en el carácter granulomatoso de la inflamación, se sospecha su asociación con ciertos antígenos DR de los leucocitos humanos (HLA-DR) y con una **lesión mediada por las células T**, dada su respuesta a los **corticosteroides**. Estas ideas se apoyan en experimentos en los que se implantaron, a ratones inmunodeficientes, porciones de la arteria temporal de pacientes que padecían arteritis de células gigantes; la proliferación selectiva de las células T en las arterias injertadas hizo sospechar el reconocimiento de un antígeno expresado localmente<sup>63</sup>.

**Manifestaciones clínicas.** La enfermedad es más frecuente en sujetos de edad, siendo rara antes de los **50 años**. Clínicamente comienza con síntomas generales vagos (fiebre, fatiga, pérdida de peso) sin signos ni síntomas de localización, aunque

Figura 12-18

Representación esquemática de los sitios preferentemente afectados por las principales formas de vasculitis. La anchura de los trapecoides indica la frecuencia de afectación de los distintos segmentos. Obsérvese que las vasculitis de vasos gruesos, medianos y pequeños afectan a las arterias, pero que sólo la vasculitis de pequeños vasos afecta a vasos menores que las arterias. LCA, angéftis leucocitoclástica. (De Jennette JC, Falk RJ: Small-vessel vasculitis. N Engl J Med 337:1512. 1997. Copyright © 1997. Massachusetts Medical Society. Reservados todos los derechos.)



en la mayoría de los casos hay dolor facial o cefalea, que es intenso, a veces unilateral, y con frecuencia, más acusado a lo largo del trayecto de la arteria temporal superficial. El vaso puede presentar nódulos dolorosos con la palpación. Los síntomas más graves son los oculares, que aparecen hastante brusca-mente en casi la mitad de los pacientes y van desde diplopía hasta la pérdida transitoria o permanente de la visión. Como el tratamiento con antiinflamatorios es considerablemente eficaz,

hay que establecer el diagnóstico con la mayor rapidez posible. El diagnóstico depende de la biopsia y de la confirmación histológica, pero dada la naturaleza segmentaria del proceso, una biopsia suficiente debe tener una longitud mínima de 2 a 3 cm, y una biopsia negativa no descarta el proceso.

Un tercio aproximadamente de las biopsias de la arteria temporal son negativas aunque los pacientes presenten las manifestaciones clásicas de la enfermedad, y hay que suponer en-

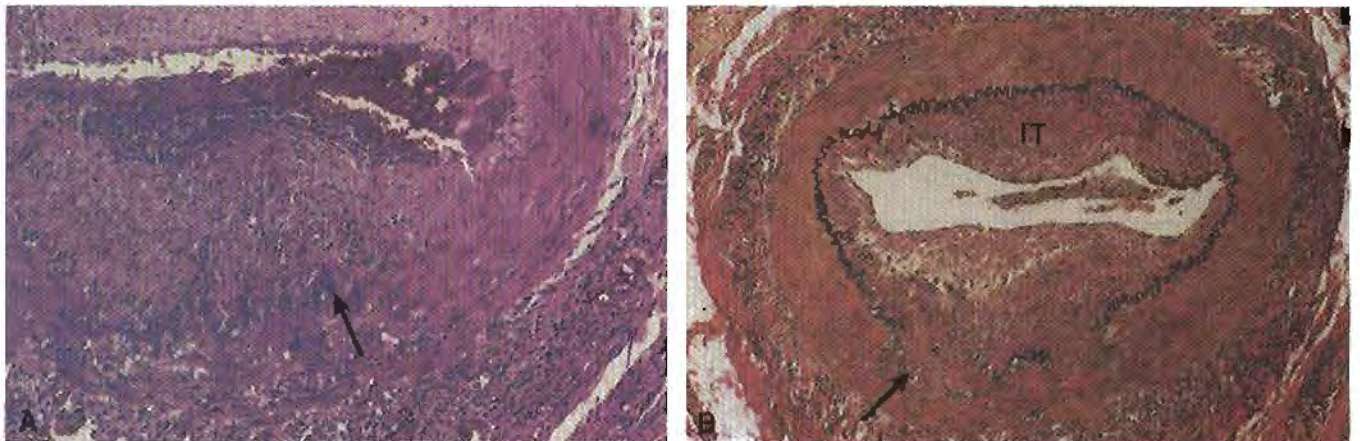


Figura 12-19

Arteritis de la temporal (de células gigantes). A. Tinción de HyE de las células gigantes en la membrana elástica interna degenerada de una arteritis activa. B. Tinción del tejido elástico mostrando destrucción focal de la membrana elástica interna (flecha) y el engrosamiento de la íntima (IT) característico de una arteritis curada o antigua.

tonces que las lesiones eran focales o pasaron desapercibidas. Si no se consigue la confirmación morfológica, suele ser necesario emprender el tratamiento basándose sólo en el cuadro clínico. La afectación de los vasos viscerales puede causar manifestaciones de isquemia miocárdica, trastornos gastrointestinales o déficit neurológicos.

## ARTERITIS DE TAKAYASU

La arteritis de Takayasu es una vasculitis granulomatosa de arterias **medianas y grandes**, descrita en 1908 por Takayasu como un **síndrome clínico caracterizado principalmente por trastornos oculares y por marcada debilidad de las pulsaciones en los miembros superiores (enfermedad sin pulso), en relación con un engrosamiento fibroso del cayado aórtico, que se acompaña de estrechamiento o prácticamente de una oclusión de las bocas de origen o de partes algo más distales de los grandes vasos que nacen del cayado** (Fig. 12-20). Se ha descrito en casi todo el mundo, incluido EE.UU. Predomina en **mujeres de más de 40 años** y se desconoce su etiología y patogenia, aunque se sospecha que es de mecanismo autoinmunitario.

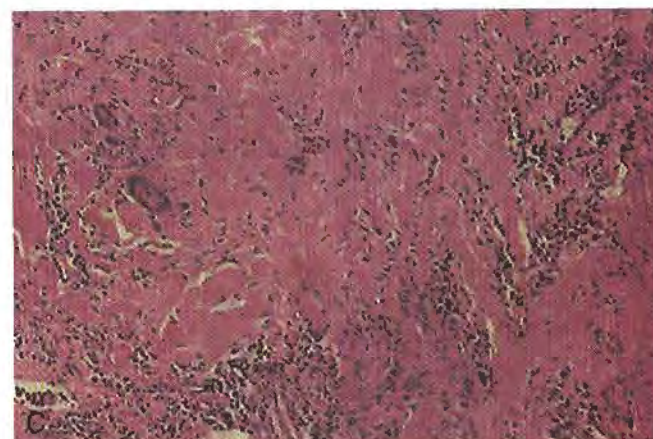
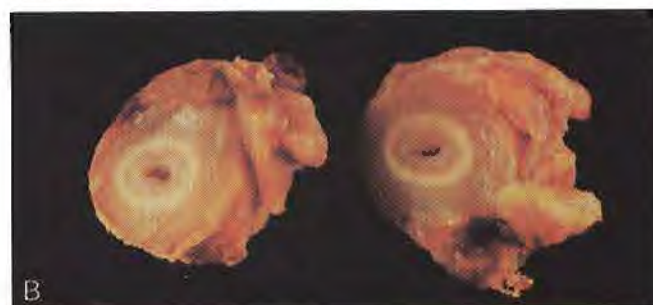
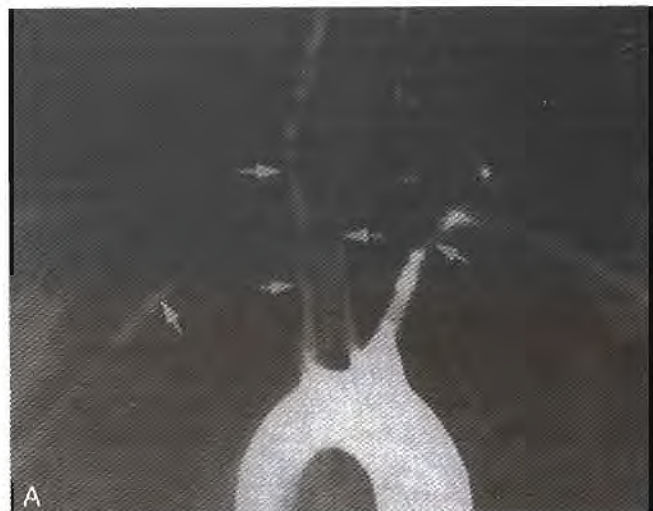


Figura 12-20

Arteritis de Takayasu. *A*, Angiografía del cayado aórtico mostrando estrechamiento del tronco braquicefálico y de las arterias carótida y subclavia (*flechas*). *B*, Imagen macroscópica de dos cortes transversales de la carótida derecha obtenida en la autopsia del paciente presentado en *A*, mostrando un marcado engrosamiento de la íntima que deja una luz residual mínima. *C*, Aspecto histológico de la aortitis de Takayasu en actividad, mostrando la destrucción de la media arterial por una inflamación mononuclear con células gigantes.

**MORFOLOGÍA.** Aunque la arteritis de Takayasu afecta clásicamente al cayado aórtico, en un tercio de los casos hay también lesiones en el resto de la aorta y sus ramas, así como en las arterias pulmonares. Los cambios morfológicos macroscópicos comprenden, en la mayoría de los casos, un engrosamiento irregular de la pared de la aorta o sus ramas, junto a una íntima arrugada o fruncida (Fig. 12-20*A* y *B*). Cuando el proceso interesa al cayado aórtico, los orificios de las principales arterias de la parte superior del cuerpo pueden estar muy estrechados, o incluso ocluidos, por el engrosamiento de la íntima, justificando la denominación de **enfermedad sin pulso**. Las arterias coronarias y renales pueden estar igualmente afectadas. A veces, las lesiones se extienden a cierta distancia por las ramas de la aorta y en la mitad de los casos afectan a las arterias pulmonares. Histológicamente, las primeras lesiones consisten en un infiltrado mononuclear de la adventicia con manguitos perivasculares de los vasa vasorum. Más tarde, puede haber intensa inflamación mononuclear de la media, acompañada en algunos casos de lesiones granulomatosas repletas de células gigantes y necrosis parcelar de la media (Fig. 12-20*C*). Los cambios morfológicos de la arteritis de Takayasu pueden ser indistinguibles de los de la arteritis (temporal) de células gigantes<sup>64</sup>. Por ello, la distinción de las lesiones activas de células gigantes en la aorta se basa en gran parte en los datos clínicos, incluida la edad del paciente. Además, la descripción de la arteritis de Takayasu se está utilizando mucho actualmente para referirse a la mayoría de las lesiones de células gigantes de la aorta de los pacientes jóvenes. Cuando la enfermedad sigue su curso o después del tratamiento con esteroides, la reacción inflamatoria se caracteriza predominantemente por fibrosis colágena que afecta a todas las capas de la pared vascular pero especialmente a la íntima, acompañada de infiltración linfocitaria. Si se afecta la raíz de la aorta, ésta puede dilatarse y producir insuficiencia de la válvula aórtica. La estrechez de las bocas coronarias puede causar infarto de miocardio.

**Manifestaciones clínicas.** Los datos clínicos que destacan son la **debilidad de las pulsaciones y el acusado descenso de la tensión arterial en los miembros superiores, junto con el enfriamiento o las parestesias de los dedos; trastornos oculares**, como defectos visuales, hemorragias retinianas y ceguera completa; hipertensión arterial; y diversos déficit neurológicos que van desde mareos y debilidad focal hasta una hemiparesia

completa. La afectación más distal de la aorta puede causar claudicación de las piernas, y la de los vasos craneales producir trastornos visuales y manifestaciones neurológicas. La participación de las arterias pulmonares puede ir seguida de hipertensión pulmonar y de manifestaciones de cor pulmonale. El curso de la enfermedad es bastante variable. Algunas personas empeoran rápidamente, pero otras permanecen en estado quiescente al cabo de 1 a 2 años, permitiendo una supervivencia prolongada, aunque a veces con déficit visuales o neurológicos.

## POLIARTERITIS NUDOSA (CLÁSICA)

La poliarteritis nudosa es una vasculitis generalizada que se manifiesta por una inflamación necrotizante transmural de las arterias musculares de pequeño y mediano tamaño, que suele afectar a los vasos renales y viscerales y respeta la circulación pulmonar. No existe glomerulonefritis ni vasculitis de las arteriolas, capilares, ni vénulas. Las lesiones son esencialmente focales, aleatorias y episódicas. Suelen producir dilataciones aneurismáticas irregulares, nódulos, obstrucción vascular y, a veces, infartos. Para diferenciar este proceso de otras vasculitis parecidas, que por ahora se cree que son entidades distintas, se añade con frecuencia el término *clásica* a su nombre habitual.

**MORFOLOGÍA.** En los casos típicos, la poliarteritis nudosa afecta a las arterias de mediano a pequeño tamaño de cualquier órgano, con la posible excepción del pulmón. Las lesiones se distribuyen, por orden descendente de frecuencia, en los riñones, corazón, hígado y tubo digestivo, seguidos por el páncreas, testículos, músculos esqueléticos, sistema nervioso, y piel. Cada lesión es claramente segmentaria, pudiendo afectar sólo a una parte de la circunferencia del vaso, y tienen predilección por los puntos de ramificación y las bifurcaciones. La erosión segmentaria, junto con la debilidad de la pared arterial debida al proceso inflamatorio, puede provocar la formación de dilataciones aneurismáticas o la producción de roturas, que se perciben clínicamente como nódulos palpables y pueden demostrarse en la arteriografía. El déficit de perfusión seguido de la aparición de úlceras, infartos, atrofia isquémica o hemorragias en el área normalmente regada por estos vasos puede ser la primera pista que revele la existencia del proceso subyacente. Sin embargo, a veces, las lesiones son solamente microscópicas y no producen cambios evidentes.

Histológicamente, la fase aguda de la vasculitis se caracteriza por una inflamación transmural de la pared arterial, con un denso infiltrado formado por neutrófilos, eosinófilos y células mononucleares, acompañado con frecuencia de necrosis de la mitad interna de la pared vascular (Fig. 12-21). Normalmente, la reacción inflamatoria penetra hasta la adventicia. La luz puede estar trombosada. En algunas lesiones se afecta sólo una parte de la circunferencia, dejando segmentos de pared arterial normal yuxtapuestos a las zonas de inflamación vascular. En fases más tardías, el infiltrado inflamatorio comienza a desaparecer y es sustituido por un

engrosamiento fibroso de la pared del vaso acompañado de un infiltrado mononuclear. La proliferación fibroblástica puede extenderse a la adventicia, contribuyendo a la formación de nódulos firmes, que a veces indican la localización de las lesiones. Más tardíamente aún, todo lo que queda es un marcado engrosamiento fibroso del vaso afectado, desprovisto de infiltración inflamatoria significativa. Es especialmente característico de poliarteritis nudosa la coexistencia de lesiones en todas sus fases de desarrollo en vasos distintos o incluso en el mismo vaso. Por tanto, cualquiera que sea la agresión inflamatoria, es evidentemente repetitiva y sorprendentemente caprichosa.

**Evolución clínica.** La poliarteritis nudosa clásica es una enfermedad propia de adultos jóvenes, aunque puede aparecer en niños y en personas mayores. La evolución puede ser aguda, subaguda o crónica, y a menudo es remitente con largos intervalos asintomáticos. Como la afectación vascular es muy dispersa, los signos y síntomas clínicos de este proceso pueden ser variados y desconcertantes. Las manifestaciones más frecuentes son: malestar, fiebre de causa desconocida y pérdida de peso, hipertensión que suele aparecer rápidamente; dolores abdominales y melena (heces con sangre) debidos a lesiones vasculares del tubo digestivo; dolores y mialgias sordas y difusas; y neuritis periférica de predominio motor. La afectación renal es una de las manifestaciones más destacadas de la poliarteritis nudosa y una de las primeras causas de muerte. Pero como los vasos pequeños no se afectan, no hay glomerulonefritis. Alrededor del 30 % de los pacientes con poliarteritis nudosa tienen en el suero el antígeno de la hepatitis B. A diferencia de la poliarteritis microscópica (poliangiitis microscópica, véase más adelante), la poliarteritis nudosa clásica se asocia escasamente a ANCA.

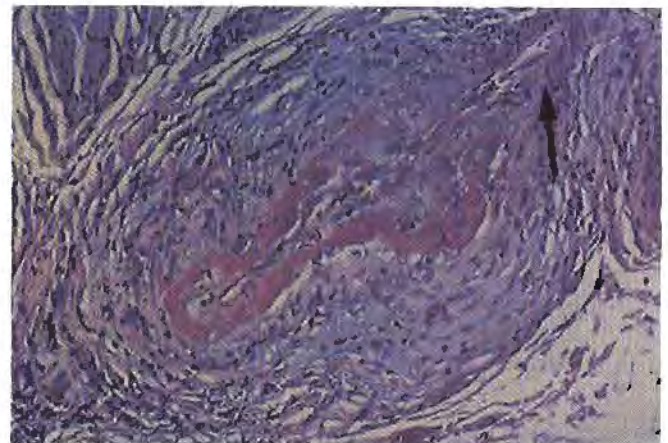


Figura 12-21

Poliarteritis nudosa con necrosis fibrinóide segmentaria y oclusión trombótica de la luz en esta pequeña arteria. Obsérvese que la parte superior derecha de la pared vascular (flecha) no está afectada. (Cortesía de Sid Murphree, MD, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

Con frecuencia, el diagnóstico puede establecerse con seguridad identificando la arteritis necrotizante en muestras de biopsia tisular, especialmente de las arterias de *tamaño mediano* de los tejidos afectados clínicamente, como el riñón o las lesiones nodulares de la piel. La angiografía muestra aneurismas vasculares u oclusiones de las arterias viscerales principales en un 50 % de casos. Si no se trata, la enfermedad es mortal en la mayoría de los casos, bien durante una crisis aguda fulminante, o bien después de un curso prolongado, pero el tratamiento con corticosteroides y ciclofosfamida consigue remisiones o la curación en un 90 % de los casos. La corrección eficaz de la hipertensión es indispensable para que el pronóstico sea favorable.

### SÍNDROME DE KAWASAKI (SÍNDROME GANGLIONAR MUCOCUTÁNEO)

El *síndrome de Kawasaki* es una arteritis de las arterias de tamaño grande, mediano y pequeño (a menudo, de las arterias coronarias), que se asocia al síndrome ganglionar mucocutáneo, y afecta habitualmente a niños pequeños y a lactantes (menores de 4 años en 80 %). En su fase aguda, la enfermedad se manifiesta por fiebre, eritema y erosiones bucales, edema de manos y pies, eritema de palmas y plantas, una erupción cutánea con frecuente descamación, y aumento de tamaño de los ganglios linfáticos cervicales. Suele curar espontáneamente<sup>65</sup>. Esta enfermedad, que es epidémica en Japón, se ha descrito también en Hawai y con una frecuencia creciente en EE.UU. Un 20 % aproximadamente de los pacientes presenta secuelas cardiovasculares de gravedad variable, desde una vasculitis asintomática de las arterias coronarias, con ectasias de las mismas o con formación de aneurismas, hasta el desarrollo de aneurismas gigantes de las coronarias (7 a 8 mm) acompañados de rotura o trombosis, de infarto de miocardio, o de muerte súbita. El síndrome de Kawasaki es la primera causa de cardiopatía adquirida en los niños de EE.UU. Los casos de muerte súbita ocurren en un 1 % aproximadamente de los pacientes y se deben a arteritis coronaria complicada con trombosis o rotura de un aneurisma coronario. Las lesiones anatomopatológicas ajenas al sistema cardiovascular raras veces son significativas.

**Patogenia.** Se desconoce la causa de este proceso, pero hay pruebas de que la vasculitis depende de un defecto de la inmunorregulación caracterizado por activación de las células T y de los macrófagos, secreción de citocinas, hiperactividad policlonal de las células B, y formación de autoanticuerpos dirigidos contra las células endoteliales y las fibras musculares lisas, que producen la vasculitis. Se ignora la naturaleza del antígeno iniciador, pero actualmente se sospecha que diversos agentes infecciosos comunes (virales, lo más probable) pueden desencadenar la serie de lesiones descritas en las personas genéticamente susceptibles.

**MORFOLOGÍA.** Aunque la vasculitis se parece a la de la poliarteritis nudosa, con necrosis e intensa inflamación de todo el espesor de la pared vascular, la necrosis fibrinoide suele ser menos acusada en el síndrome de Kawasaki. Las lesiones de las coronarias varían desde una destrucción intensa de todos los elementos de la pared, por un proceso necrotizante

segmentario, con cambios fibrinoides moderados y un denso infiltrado de células inflamatorias, hasta lesiones leves que afectan únicamente a la íntima<sup>66</sup>. Finalmente, la fase aguda comienza a remitir espontáneamente o en respuesta al tratamiento, pero es durante esa fase de remisión cuando la vasculitis aguda de las coronarias provoca la formación de aneurismas y, a veces, de trombosis asociada a infarto de miocardio.

### POLIANGEÍTIS MICROSCÓPICA (POLIARTERITIS MICROSCÓPICA, VASCULITIS LEUCOCITOCLASTICA O DEHIPERSENSIBILIDAD)

*Mientras que la poliarteritis nudosa clásica se circunscribe a las arterias, esta forma de vasculitis afecta generalmente a las arteriolas, capilares y vénulas, aunque hay casos raros que lesionan a las arterias. Además, a diferencia de la poliarteritis nudosa, todas las lesiones tienden a estar en la misma fase evolutiva en cada paciente y, en la mayoría de los casos, existen ANCA.* Se cree que las lesiones se deben a una reacción de hipersensibilidad, y se las encuentra en la piel, mucosas, pulmones, cerebro, corazón, tubo digestivo, riñones y músculos. Son especialmente frecuentes la glomerulonefritis necrotizante (90 % de pacientes) y la capilaritis pulmonar. Las principales manifestaciones clínicas resultantes son: hemoptisis, hematuria y proteinuria; dolores o hemorragias intestinales; y debilidad o dolores musculares. En muchos casos, las lesiones se limitan a la piel (*vasculitis leucocitoclástica cutánea*). La vasculitis cutánea (Capítulo 27) se manifiesta por púrpura palpable. En muchos casos, puede demostrarse que la causa precipitante ha sido una reacción frente a un antígeno, como un fármaco (p. ej., la penicilina), microorganismos (p. ej., estreptococos), proteínas heterólogas y antígenos tumorales, pero en este tipo de vasculitis son escasos o nulos los depósitos de inmunocomplejos.

**MORFOLOGÍA.** Las lesiones de la poliangeítis microscópica suelen ser histológicamente semejantes a las de la poliarteritis nudosa, pero las arterias grandes y de tipo muscular suelen estar respetadas. Por tanto, son raros los infartos macroscópicos parecidos a los de la poliarteritis nudosa. Histológicamente puede haber necrosis fibrinoide segmentaria de la media, pero en algunas arterias la lesión consiste solamente en una infiltración por neutrófilos que llega a fragmentarse conforme interesa a la pared vascular (**leucocitoclasia**). El término de **angeítis leucocitoclástica** se aplica a esas lesiones que se encuentran sobre todo en las vénulas poscapilares (Fig. 12-22). En las lesiones vasculares de la piel puede haber inmunoglobulinas y factores del complemento, especialmente si esas áreas se examinan en las primeras 24 horas de su desarrollo, pero en general hay pocas inmunoglobulinas demostrables por microscopia de inmunofluorescencia (**lesión pauci-inmunitaria**).

**Manifestaciones clínicas.** Más del 80 % de los pacientes tienen ANCA, que son casi siempre p-ANCA. La mayoría de los pacientes con vasculitis cutánea aislada mejoran simple-

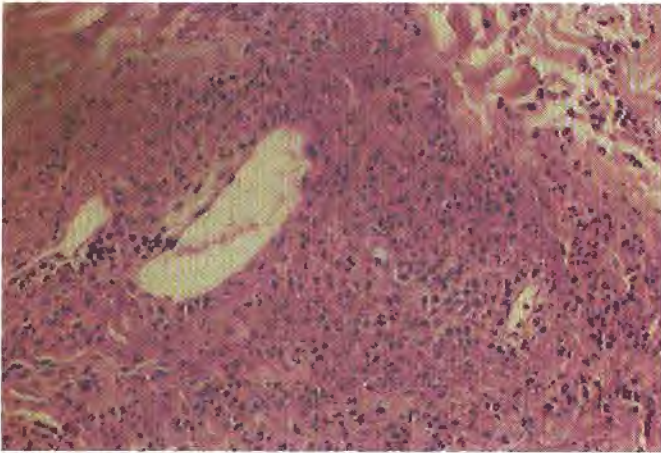


Figura 12-22

Vasculitis leucocitoclástica en una biopsia cutánea donde se observa la fragmentación de los núcleos de los neutrófilos alrededor y dentro de paredes vasculares. (Cortesía de Scott Granter, MD, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

mente eliminando al agente nocivo, pero quienes presentan la forma generalizada de la enfermedad pueden sufrir un fracaso funcional de órganos salvo que sean tratados.

La vasculitis de pequeños vasos se ve también en diversas enfermedades, como la púrpura de Henoch-Schönlein, la crioglobulinemia mixta esencial, y algún proceso del tejido conjuntivo, así como en las neoplasias malignas. Se estudian dentro de cada entidad en otra parte de este libro. No suelen cursar con ANCA.

En la angéit y granulomatosis alérgica (síndrome de Churg-Strauss), las lesiones vasculares pueden ser idénticas a las de la poliarteritis nudosa clásica y la poliangéit microscópica. Sin embargo, suele existir rinitis alérgica, asma bronquial y eosinofilia. Los vasos del pulmón, corazón, bazo, nervios periféricos y la piel suelen estar afectados por granulomas intra y extravasculares, y destaca mucho la infiltración vascular y de los tejidos perivasculares por eosinófilos. Es rara la afectación renal grave. Las principales causas de morbilidad y mortalidad son la arteritis coronaria y la miocarditis. Un 70 % de los pacientes tienen ANCA.

## GRANULOMATOSIS DE WEGENER

La granulomatosis de Wegener es una vasculitis necrotizante caracterizada por la tríada de: 1) granulomas necrotizante agudos de las vías respiratorias superiores (oídos, nariz, senos, garganta), e inferiores (pulmón), o de ambas; 2) una vasculitis granulomatosa o necrotizante focal, que afecta a los vasos medianos o pequeños (p. ej., capilares, vénulas, arteriolas y arterias), más acusada en los pulmones y en las vías respiratorias superiores, pero afectando a otros sitios también; y 3) una nefropatía que consiste en una glomerulitis focal o necrotizante, a menudo con formación de semilunas<sup>67</sup>. Algunos pacientes no presentan la tríada completa y se dice que tienen una forma limitada de la granulomatosis de Wegener, pues los riñones no están afectados y el proceso se circunscribe a las vías respiratorias. Los varones se afectan más que las mujeres y el promedio de edad es de alrededor de los 40 años.

**Patogenia.** El gran parecido de la poliarteritis nudosa con la enfermedad del suero permite sospechar que la granulomatosis de Wegener puede constituir alguna forma de hipersensibilidad, posiblemente dirigida contra un agente infeccioso o ambiental inhalado, pero no está comprobado. En algún que otro paciente se han encontrado inmunocomplejos en las paredes de los vasos. La existencia de granulomas y la respuesta espectacular a los inmunosupresores sugieren también fundamentalmente la presencia de un mecanismo inmunitario, quizá mediado por células. En el suero del 90 % de los pacientes con formas activas y generalizadas de la enfermedad se encuentran c-ANCA, que parecen ser un buen marcador de la actividad de la enfermedad. Durante el tratamiento, la elevación del título de los c-ANCA indica una recaída; en la mayoría de los pacientes en remisión esta prueba es negativa, o su título desciende considerablemente.

**MORFOLOGÍA.** Las lesiones de las vías respiratorias superiores varían morfológicamente desde una sinusitis inflamatoria secundaria a la formación de granulomas de la mucosa hasta la aparición de lesiones ulcerosas de la nariz, paladar o faringe, bordeadas por granulomas necrotizantes y acompañadas de vasculitis. En los pulmones, los focos dispersos de granulomas necrotizantes pueden confluir y formar nódulos que a veces se cavitan. Microscópicamente, los granulomas ofrecen un dibujo geográfico de necrosis rodeada por linfocitos, células plasmáticas, macrófagos y por un número variable de células gigantes. Acompañando a estas lesiones existe una vasculitis necrotizante o granulomatosa de arterias y venas pequeñas y a veces de mayor tamaño (Fig. 12-23). Estas lesiones, que son casi idénticas a las de la fase agu-

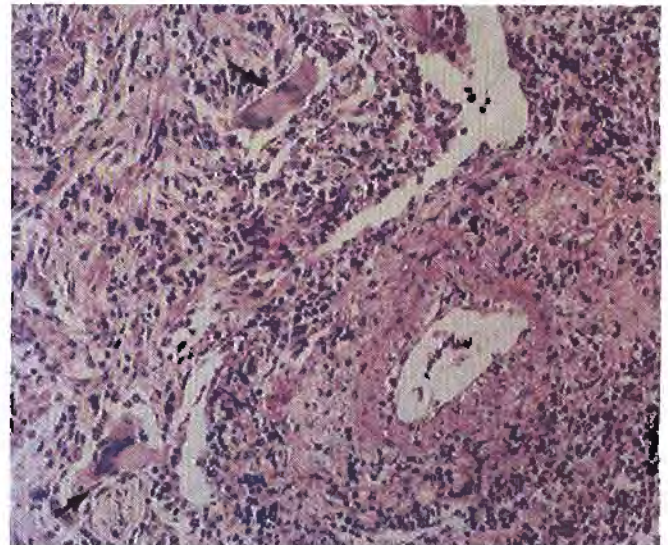


Figura 12-23

Granulomatosis de Wegener. Inflamación (vasculitis) de una arteria pequeña e inflamación granulomatosa adyacente, donde pueden observarse células epitelioides y células gigantes (flechas). (Cortesía de Sid Murphree, MD, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

da de la PAN, contienen con frecuencia granulomas que pueden estar dentro de la pared vascular, en sus proximidades, o claramente separados de ella. Estas zonas están generalmente rodeadas por un área de proliferación fibroblástica con células gigantes e infiltrados leucocitarios que pueden cavitarse y dar una imagen parecida más que superficialmente a la de un tubérculo. Por eso, el principal diagnóstico diferencial anatomopatológico debe hacerse con una infección micobacteriana o por hongos. En último término, las lesiones pueden sufrir fibrosis progresiva y organización.

Las lesiones renales son de dos clases (Capítulo 21). En las formas más leves o más precoces, hay proliferación focal aguda y necrosis de los glomérulos, con trombosis aisladas de algunas asas glomerulares (glomerulonefritis necrotizante focal). Las lesiones glomerulares más avanzadas se caracterizan por necrosis difusa, proliferación y formación de semilunas (glomerulonefritis con semilunas). Los pacientes con lesiones focales pueden tener únicamente hematuria y proteinuria, que mejoran con el tratamiento, mientras que los que tienen una nefropatía difusa pueden evolucionar rápidamente hacia la insuficiencia renal progresiva.

**Manifestaciones clínicas.** La incidencia máxima del proceso se sitúa en el quinto decenio de la vida. Las manifestaciones clínicas habituales consisten en una neumonitis persistente con infiltrados bilaterales nodulares y cavitados (95 %), sinusitis crónica (90 %), úlceras de la mucosa nasofaríngea (75 %) y signos de nefropatía (80 %). También se observan erupciones cutáneas, dolores musculares, afectación articular, mononeuritis o polineuritis, y fiebre. El curso de la enfermedad no tratada es maligno: un 80 % de los pacientes muere en el plazo de un año. Cuando se realiza el diagnóstico, la administración de un tratamiento adecuado (es decir, fármacos inmunosupresores, ciclofosfamida, posiblemente prednisona, y a veces agentes antibacterianos) produce una respuesta satisfactoria en la mayoría de los pacientes, con recaídas solamente ocasionales.

A veces es difícil distinguir de la granulomatosis de Wegener a un proceso llamado *granulomatosis linfomatoide*, que se caracteriza por la infiltración del pulmón por nódulos de células linfoides y plasmacitoides que a menudo muestran atipias celulares. Aunque estos infiltrados invaden los vasos y ofrecen el aspecto histológico de una vasculitis, no constituyen una auténtica vasculitis. Al final, un tercio aproximadamente de los pacientes presenta lesiones parecidas en los riñones, hígado, cerebro, y otros órganos. Probablemente, la granulomatosis linfomatoide es un proceso linfoproliferativo en evolución, porque hasta un 50 % de los casos desarrolla una neoplasia maligna del sistema linfóide que con mucha frecuencia es un linfoma no hodgkiniano.

### TROMBOANGEÍTIS OBLITERANTE (ENFERMEDAD DE BUERGER)

La *tromboangiitis obliterante (enfermedad de Buerger)* es una enfermedad peculiar caracterizada por una inflamación aguda y crónica, segmentaria y trombosante de las arterias de pe-

queño y mediano tamaño, que afecta principalmente a las arterias tibiales y radiales y que, a veces, se extiende secundariamente a las venas y a los nervios de los miembros<sup>68</sup>. Este proceso ha afectado casi exclusivamente a los varones que eran grandes fumadores de cigarrillos, pero su incidencia ha aumentado en la mujer, probablemente por el mayor número de mujeres que han sido fumadoras durante los últimos decenios. La enfermedad de Buerger comienza casi siempre antes de los 35 años y a veces antes de los 20 años, y es muy frecuente que produzca insuficiencia vascular.

La relación con el consumo de cigarrillos es uno de los aspectos más constantes de este proceso, y la mayoría de los pacientes muestra hipersensibilidad a la inyección intradérmica de extractos de tabaco. Se han propuesto varias posibles explicaciones de esta asociación, como la hipersensibilidad o la acción tóxica directa de algún producto del tabaco sobre las células endoteliales. Estos pacientes tienen mayor prevalencia de los antígenos leucocitarios humanos A9 y HLA-B5, y es un proceso mucho más frecuente en Israel, Japón e India que en EE.UU. o en Europa, todo lo cual apunta a la existencia de influencias genéticas.

**MORFOLOGÍA.** La tromboangiitis obliterante es una **vasculitis marcadamente segmentaria aguda y crónica de las arterias de mediano y pequeño tamaño** con diseminación secundaria a las venas y nervios contiguos. Con frecuencia se altera el riego sanguíneo de los miembros superiores e inferiores. En cambio, la aterosclerosis afecta preferentemente a arterias más gruesas, más frecuentemente las de los miembros inferiores. Microscópicamente, la inflamación aguda y crónica penetra en las paredes arteriales y se acompaña de trombosis de la luz que puede sufrir organización y recanalización. Es característico que el trombo contenga pequeños microabscesos marcados por un foco central de neutrófilos y rodeados por una inflamación granulomatosa (Fig. 12-24).

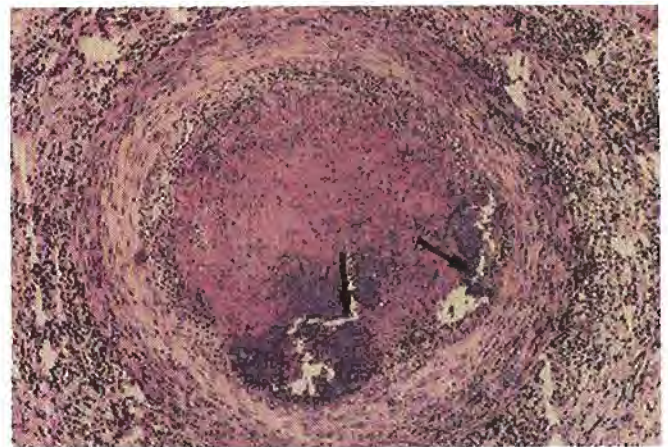


Figura 12-24

Tromboangiitis obliterante (enfermedad de Buerger). La luz está obstruida por un trombo que contiene dos abscesos (*fleets*). La pared del vaso está infiltrada por leucocitos.

**Manifestaciones clínicas.** Las primeras manifestaciones consisten en una flebitis nodular superficial, sensibilidad al frío de tipo Raynaud (véase más adelante) en las manos, y dolor en el empeine del pie inducido por el ejercicio (la llamada claudicación del empeine). A diferencia de la claudicación causada por la aterosclerosis, la insuficiencia de la enfermedad de Buerger tiende a acompañarse de dolor intenso, incluso en reposo, relacionado indudablemente con la afectación de los nervios. Pueden verse úlceras crónicas en los pies, dedo gordo, o dedos de las manos, seguidos quizá con el tiempo de una franca gangrena. Si se abandona el tabaco en las primeras etapas de la enfermedad, es frecuente que se consiga aliviar espectacularmente la repetición de nuevos ataques.

## VASCULITIS ASOCIADAS A OTROS PROCESOS

Algunas veces, las vasculitis se asocian a algún proceso subyacente, como una enfermedad inmunitaria del tejido conjuntivo, una neoplasia maligna o una enfermedad general como la crioglobulinemia mixta o la púrpura de Henoch-Schönlein. Habitualmente adoptan la forma de una angitis de hipersensibilidad, pero existen casos que se parecen a la poliarteritis nudosa clásica. Algunas enfermedades del tejido conjuntivo, como la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico, suelen manifestarse, como se señaló anteriormente, por una vasculitis (Fig. 12-25). La vasculitis reumatoide suele afectar a las arterias de pequeño y mediano tamaño de muchos órganos, y da lugar por tanto a infartos viscerales capaces de comprometer la vida, pero también puede causar una aortitis clínicamente significativa<sup>69</sup>. Aparece preferentemente después de una artritis reumatoide de larga duración en pacientes que presentan también nódulos reumatoides, hipocomplementemia y títulos elevados del factor reumatoide. Los procesos malignos asociados a vasculitis suelen ser de tipo linfoproliferativo.

## ARTERITIS INFECCIOSA

La arteritis localizada se debe casi siempre a la invasión vascular directa por los agentes infecciosos, generalmente

bacterias u hongos, sobre todo la aspergilosis y la mucormicosis. Muchas veces, las lesiones vasculares acompañan a una neumonía o se encuentran próximas a una reacción tuberculosa caseosa, a abscesos de la vecindad, o afectan a los vasos de la superficie cerebral en los casos de meningitis. Con mucha menos frecuencia, proceden de una diseminación hematogena de las bacterias (en casos de septicemia o de embolias secundarias a una endocarditis infecciosa). Las infecciones vasculares pueden debilitar la pared arterial y dar lugar a la formación de un aneurisma micótico (véase más adelante).

Clínicamente, la arteritis infecciosa puede ser importante en varios aspectos. Al favorecer la trombosis, añade la posibilidad de que se produzca un infarto en los tejidos que ya son asiento de una reacción inflamatoria, y con ello empeora la infección inicial. En la meningitis bacteriana, por ejemplo, la inflamación de los vasos superficiales del cerebro predispone a las trombosis vasculares, con el consiguiente infarto de la sustancia cerebral y la propagación de la infección subaracnoidea al tejido cerebral.

## Enfermedad de Raynaud

La enfermedad de Raynaud consiste en un cuadro de paliidez o cianosis paroxística de los dedos de las manos o los pies, y, raras veces, de la punta de la nariz o las orejas (partes acras). Se debe a un intenso vasoespasmo de las pequeñas arterias o arteriolas locales, que afecta principalmente a mujeres jóvenes y sanas por lo demás. Característicamente, los dedos cambian de color siguiendo este orden: blanco, azul, rojo. No existen lesiones orgánicas de la pared arterial, salvo en fases tardías, en que puede aparecer proliferación de la íntima. La enfermedad de Raynaud, de etiología dudosa, refleja una exageración de la respuesta vasomotora normal, central y local, al frío y a la emoción. El curso de la enfermedad de Raynaud suele ser benigno, pero los casos muy crónicos pueden presentar atrofia de la piel, del tejido subcutáneo y de los músculos. Son raras las úlceras y la gangrena isquémica.

En cambio, el fenómeno de Raynaud designa a una insuficiencia arterial de los miembros secundaria a la estrechez arterial inducida por varios procesos, como el lupus eritematoso sistémico, la esclerosis sistémica progresiva (esclerodermia), la ateroesclerosis o la enfermedad de Buerger. El fenómeno de Raynaud puede ser la primera manifestación de cualquiera de estos procesos.

## Aneurismas y disección

Un aneurisma es una dilatación localizada anormal de un vaso sanguíneo que aparece principalmente en la aorta o el corazón. Los aneurismas pueden ser verdaderos o falsos. Un aneurisma verdadero está formado, en general, por todos los elementos de la pared arterial, aunque a menudo debilitados. La sangre alojada en un aneurisma verdadero se mantiene dentro de los límites del aparato circulatorio. A este tipo pertenecen los aneurismas ateroscleróticos, sifilíticos y congénitos, así como el típico aneurisma ventricular izquierdo que puede aparecer después de un infarto de miocardio. Por el contrario, un aneurisma falso (llamado también pseudoaneurisma) es un hematoma ex-

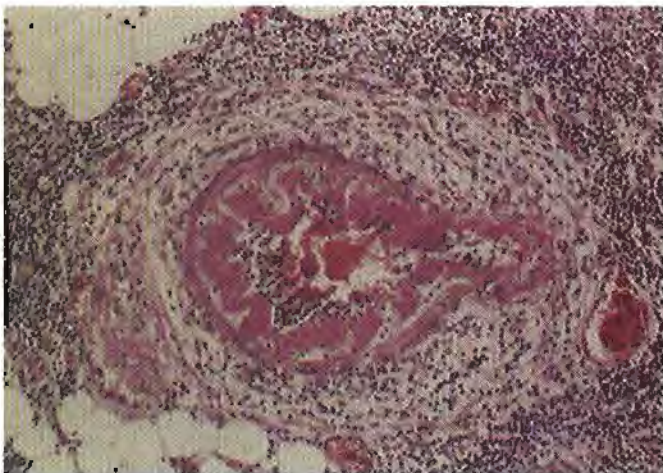


Figura 12-25

Vasculitis con necrosis fibrinoide en un paciente de lupus sistémico activo.



travascular que comunica con el espacio intravascular, formando así un hematoma pulsátil. La pared vascular está rota, y la pared externa del saco aneurismático está formada sólo por las capas externas de la arteria, tejido perivascular o el coágulo de sangre. Este tipo de lesión ocurre al producirse una fuga en la unión (anastomosis) de un injerto vascular con una arteria nativa. Las disecciones arteriales, de la aorta generalmente (llamadas a veces aneurismas disecantes), aparecen cuando la sangre penetra en la pared de la arteria disecando sus capas y formando una cavidad dentro de la propia pared del vaso.

Las dos causas más importantes de aneurismas aórticos verdaderos son la aterosclerosis y la degeneración quística de la media, pero cualquier vaso puede resultar afectado por muchos procesos que debilitan las paredes arteriales, sean defectos congénitos, infecciones (aneurismas micóticos), sífilis, traumatismos (aneurismas traumáticos o fístulas arteriovenosas) o enfermedades generales. Los aneurismas arteriales también pueden deberse a lesiones inmunitarias de los vasos, como ocurre en la poliarteritis nudosa, el síndrome de Kawasaki, y otras vasculitis; a traumatismos que producen aneurismas arteriovenosos; o a defectos congénitos, que producen los aneurismas saculares (Capítulo 30).

La infección de una arteria importante cuya pared se debilita se llama aneurisma micótico. Un aneurisma micótico puede ser verdadero o falso y puede complicarse con trombosis y rotura. Los aneurismas micóticos pueden formarse: 1) en el sitio donde un émbolo séptico ha quedado enclavado dentro de un vaso, generalmente como complicación de una endocarditis infecciosa; 2) constituyendo la extensión de un proceso supurado vecino, y 3) por microorganismos circulantes que infectan directamente la pared arterial.

Los aneurismas suelen clasificarse macroscópicamente por su forma y su tamaño. Los aneurismas saculares son fundamentalmente esféricos (afectando sólo a una parte de la pared vascular), y su tamaño oscila entre 5 y 20 cm de diámetro, estando a menudo llenos parcial o completamente por un trombo. Un aneurisma fusiforme es una dilatación progresiva, gradual de toda la circunferencia del vaso. Los aneurismas fusiformes varían de diámetro (hasta 20 cm) y de longitud; pueden afectar a toda la porción ascendente y transversa del cayado aórtico, mientras que otros pueden afectar a grandes segmentos de la aorta abdominal o incluso a las ilíacas. Sin embargo, estas formas no son específicas de ninguna enfermedad ni de determinadas manifestaciones clínicas.

## ANEURISMAS DE LA AORTA ABDOMINAL

La aterosclerosis, la causa más frecuente de aneurismas, produce adelgazamiento de la pared arterial debido a la destrucción secundaria de la media por la placa que se forma en la íntima. Los aneurismas ateroscleróticos aparecen sobre todo en la aorta abdominal (aneurisma de la aorta abdominal), pero también pueden afectar a las arterias ilíacas comunes, al cayado y a la porción descendente de la aorta torácica.

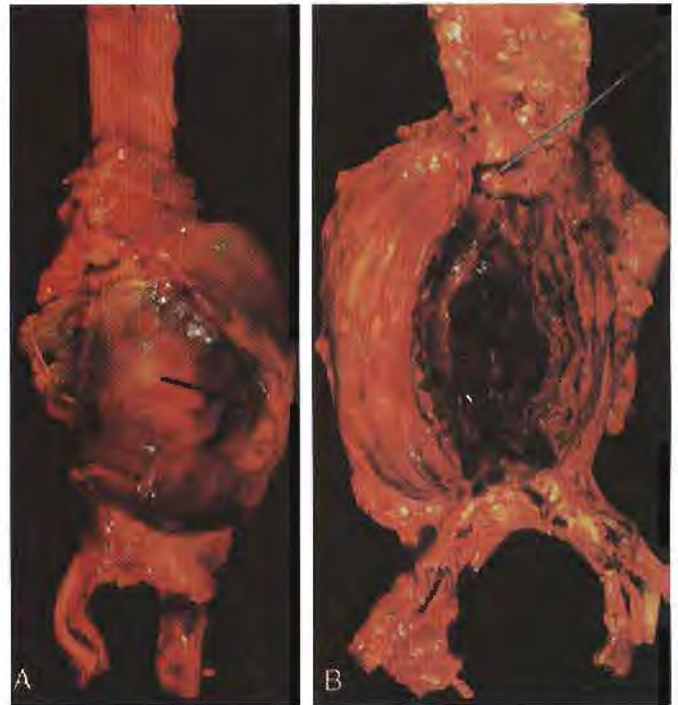


Figura 12-26

Fotografías a tamaño real de un aneurisma de aorta abdominal que se rompió. A. Aspecto exterior del gran aneurisma con el sitio de la rotura señalado por una flecha. B. Lesión abierta y expuesta, estando indicada con una sonda el trayecto de la rotura. La pared del aneurisma es sumamente delgada y la luz está llena de gran cantidad de trombos laminados pero, en gran parte, desorganizados.

americano), cilíndrico o fusiforme, alcanzando a veces 15 cm de diámetro máximo y una longitud variable, de hasta 25 cm. Como es de suponer, en estas partes suele existir una aterosclerosis complicada grave que destruye la túnica media subyacente y debilita por tanto la pared aórtica. A menudo se encuentra un trombo mural dentro del saco aneurismático. En las formas saculares, el trombo puede estar llenando completamente la cavidad. Las formas alargadas, fusiformes o cilíndricas es más frecuente que contengan capas de trombos murales que rellenan sólo una parte de la zona dilatada. En ocasiones, el aneurisma puede afectar al origen de las arterias renales, y mesentéricas superior e inferior, bien afectando directamente a estos vasos o bien estrechándolos u ocluyendo sus bocas con trombos murales. No es raro que se acompañen de pequeñas dilataciones saculares o fusiformes de las arterias ilíacas. En el aneurisma, es frecuente que haya úlceras ateromatosas cubiertas por trombos murales junto con adelgazamiento y destrucción secundaria de la media, sitio predilecto para que se formen ateroembolias capaces de enclavarse en los vasos del riñón o de los miembros inferiores.

Hay dos variedades de aneurismas de la aorta abdominal que merecen especial mención. Los aneurismas abdominales inflamatorios se caracterizan por una densa fibrosis periaórtica que contiene una

**MORFOLOGÍA.** Los aneurismas de la aorta abdominal suelen formarse por debajo de las arterias renales y por encima de la bifurcación de la aorta (Fig. 12-26). Tienen la forma de una hinchazón sacular (de balón

abundante reacción inflamatoria linfoplasmocitaria con muchos macrófagos y con frecuentes células gigantes<sup>70</sup>. Se desconoce su causa. Los **aneurismas abdominales micóticos** son aneurismas ateroscleróticos de la aorta abdominal que se han infectado porque los microorganismos circulantes han anidado en sus paredes, especialmente en las bacteriemias debidas a una gastroenteritis primaria por *Salmonella*. En esos casos, la supuración destruye aún más la media, favoreciendo la dilatación rápida y la rotura.

**Patogenia.** La aterosclerosis es una causa destacada de los aneurismas de la aorta abdominal, pero hay otros factores que contribuyen a la formación de aneurismas en éste y otros sitios<sup>71</sup>. Los aneurismas de la aorta abdominal rara vez aparecen antes de los 50 años de edad y son mucho más frecuentes en el varón. Se ha observado que los aneurismas aórticos son familiares, y que su aparición supera a la predisposición familiar y genética hacia la aterosclerosis y la hipertensión. Como se verá seguidamente, en la sección sobre el síndrome de Marfan y los aneurismas disecantes, los defectos genéticos de los componentes estructurales de la aorta pueden producir por sí mismos aneurismas y disecciones. Se ha sostenido que puede haber defectos sutiles del tejido conjuntivo responsables de la resistencia de los vasos sanguíneos que podrían ser un sustrato especialmente vulnerable sobre el cual la aterosclerosis, la hipertensión, o ambos procesos, podrían actuar debilitando la pared de la aorta<sup>72, 73</sup>.

También hay pruebas de que las metaloproteinasas de la matriz (MMP) y los activadores del plasminógeno, que degradan la matriz extracelular (ECM) (Capítulo 4) contribuyen a la formación de los aneurismas<sup>74</sup>.

**Evolución clínica.** Las consecuencias clínicas de los aneurismas de la aorta abdominal dependen principalmente de su localización y su tamaño. Producen sus manifestaciones clínicas y permiten su diagnóstico a través de varios efectos<sup>75</sup>:

- Rotura en la cavidad peritoneal o en los tejidos retroperitoneales produciendo una hemorragia masiva o mortal.
- Oclusión de ramas vasculares, bien por compresión directa, o bien por la formación de un trombo mural, especialmente en las ilíacas, renales, mesentéricas, o las ramas vertebrales que riegan la médula espinal.
- Producción de embolias de material ateromatoso o del trombo mural.
- Afectación de una estructura vecina, como la compresión de un uréter o la erosión de una vértebra.
- Aparición de una masa abdominal (palpable y pulsátil con frecuencia) que simula un tumor.

La rotura es la consecuencia más temida, y el riesgo depende principalmente del tamaño del aneurisma. Supone un 2 % en los pequeños aneurismas de la aorta abdominal (< 4 cm), y un 5 al 10 % anual en los aneurismas mayores de 5 cm. Por tanto, los grandes aneurismas suelen operarse sustituyéndolos por un injerto artificial. El momento oportuno de la intervención es algo esencial; la mortalidad quirúrgica de un aneurisma antes de romperse es del 5 %, mientras que la cirugía de urgencia de un aneurisma roto tiene una mortalidad superior al 50 %. Los pacientes con aneurismas están también expuestos a sufrir otras complicaciones de la aterosclerosis, como la cardiopatía isquémica y otras enfermedades cardiovasculares.

## ANEURISMAS SIFILÍTICOS (LUÉTICOS)

El período terciario de la sífilis tiene predilección por el sistema cardiovascular y el sistema nervioso. Gracias al mejor control y tratamiento de la sífilis en sus primeras fases, estas lesiones se están volviendo menos frecuentes. La *endarteritis obliterante* característica de la sífilis terciaria puede afectar a los pequeños vasos de cualquier parte del cuerpo, pero sus efectos clínicos son más devastadores cuando afecta a los vasa vasorum de la aorta. Esta complicación, la aortitis torácica, puede producir una dilatación aneurismática de la aorta y el anillo aórtico, que es característica de la sífilis cardiovascular plenamente desarrollada.

**MORFOLOGÍA.** La aparición del aneurisma depende de la destrucción de la media, algo característica de la sífilis terciaria. La afectación inflamatoria comienza por la adventicia aórtica, afectando especialmente a los vasa vasorum y produciendo una *endarteritis obliterante*, bordeada por un infiltrado formado por linfocitos y células plasmáticas. El estrechamiento de la luz de los vasa vasorum provoca una lesión isquémica de la capa media de la aorta, acompañada de la pérdida, en parcelas desiguales, de las fibras elásticas y las fibras musculares de la media, seguida de inflamación y cicatrización. Con la destrucción de la media, la aorta pierde su soporte elástico, y tiende a dilatarse y a producir el aneurisma sífilítico. La disección aórtica es poco frecuente gracias a la cicatrización de la media. La retracción de las cicatrices fibrosas puede causar la formación de pliegues o arrugas de los segmentos intermedios de la íntima de la aorta, llamada en corteza de árbol. La afectación luética de la aorta estimula el desarrollo de aterosclerosis sobreañadida favoreciendo a veces una ateromatosis florida de la raíz de la aorta (una localización poco frecuente de la variedad común de la aterosclerosis), que puede rodear y ocluir las bocas coronarias. Incluso cuando estos aneurismas se complican con aterosclerosis, su localización en el tórax ayuda a distinguirlos de los aneurismas propiamente ateroscleróticos, que raramente afectan al cayado aórtico y que nunca interesan a la raíz de la aorta.

La aortitis luética también puede producir dilatación del anillo de la válvula aórtica, y causar insuficiencia valvular al separar circunferencialmente las hojuelas valvulares y ampliar las comisuras que quedan entre las valvas. Con el tiempo, las turbulencias de la regurgitación producen engrosamiento y arrollamiento de los bordes libres de las valvas, empeorando la incompetencia valvular. Como consecuencia de ello, la pared ventricular izquierda sufre una hipertrofia por sobrecarga de volumen que, a veces, produce un aumento masivo del tamaño del corazón (que puede llegar a pesar 1000 g, tres veces más de lo normal), y al que se ha dado el nombre descriptivo de cor bovinum (corazón de buey).

**Manifestaciones clínicas.** Sea de origen luético o aterosclerótico, el aumento de tamaño de la aorta torácica puede dar lugar a síntomas y signos referibles a: 1) invasión de las estructuras mediastínicas; 2) dificultades respiratorias por invasión de los pulmones y las vías respiratorias; 3) dificultades

para deglutir por compresión del esófago, 4) los persistente por irritación o compresión de los nervios laríngeos recurrentes. 5) dolor secundario a erosiones óseas (p. ej., de las costillas y los cuerpos vertebrales), 6) afectación cardíaca cuando el aneurisma produce dilatación de la válvula aórtica, seguida de insuficiencia valvular o estrechez de las bocas coronarias que provoca isquemia miocárdica, y 7) rotura del aneurisma. La mayoría de los pacientes con aneurismas sifilíticos mueren de insuficiencia cardíaca secundaria a incompetencia de la válvula aórtica.

## DISECCIÓN AÓRTICA (HEMATOMA DISECANTE)

La *disección aórtica* es un cuadro catastrófico caracterizado porque la sangre penetra y separa los planos laminares de la media, formando un nuevo conducto lleno de sangre dentro de la pared de la aorta (hematoma disecante intramural) (Fig. 12-27), que suele romperse y producir una hemorragia masiva. A diferencia de los aneurismas ateroscleróticos y sifilíticos, la *disección aórtica* no suele asociarse a gran dilatación de la aorta. Por eso se desaconseja el viejo término de *aneurisma disecante*. La disección aórtica ocurre principalmente en dos grupos de pacientes: uno, el más frecuente, está formado por varones de 40 a 60 años con antecedentes casi constantes de hipertensión (> 90% de los casos de disección); el otro comprende a pacientes más jóvenes que padecen una alteración generalizada o localizada del tejido conjuntivo de la aorta (p. ej., *síndrome de Marfan*, que se expone más adelante y en el Capítulo 6). La disección también puede ser una compli-

cación del cateterismo arterial (p. ej., durante un cateterismo con fines diagnósticos o en las derivaciones cardiopulmonares). Raras veces, y por razones desconocidas, se observan casos de disección aórtica, coronaria, o de otros vasos, durante el embarazo. La disección es rara en el seno de una aterosclerosis importante, debido probablemente a la obstrucción de un hematoma disecante progresivo causado por cicatrización de la media.

**MORFOLOGÍA.** No siempre, pero en los 10 cm siguientes a la válvula aórtica suele haber un **desgarro de la íntima** que se extiende por la capa media de la aorta ascendente, sin atravesarla (Fig. 12-27A). Posiblemente, ese desgarro es el origen de la disección. Suele ser transversal u oblicuo, de 1 a 5 cm de longitud, con bordes irregulares cortados a pico. La disección puede extenderse proximalmente, hacia el corazón, y distalmente, a lo largo de la aorta, hasta una distancia variable, llegando a veces hasta las arterias ilíacas y femorales. El hematoma disecante se extiende característicamente por los planos laminares de la aorta, aproximadamente entre el tercio medio y externo (Fig. 12-27B). En algunos casos, lo sangre vuelve a penetrar en la luz de la aorta, causando un segundo desgarro más distal de la íntima y un nuevo conducto vascular dentro de la media de la pared aórtica, que pone en comunicación los desgarros proximal y distal de la íntima. Se supone que en estas aortas «doblemente tunelizadas», los dos desgarros de la íntima han permitido que se es-

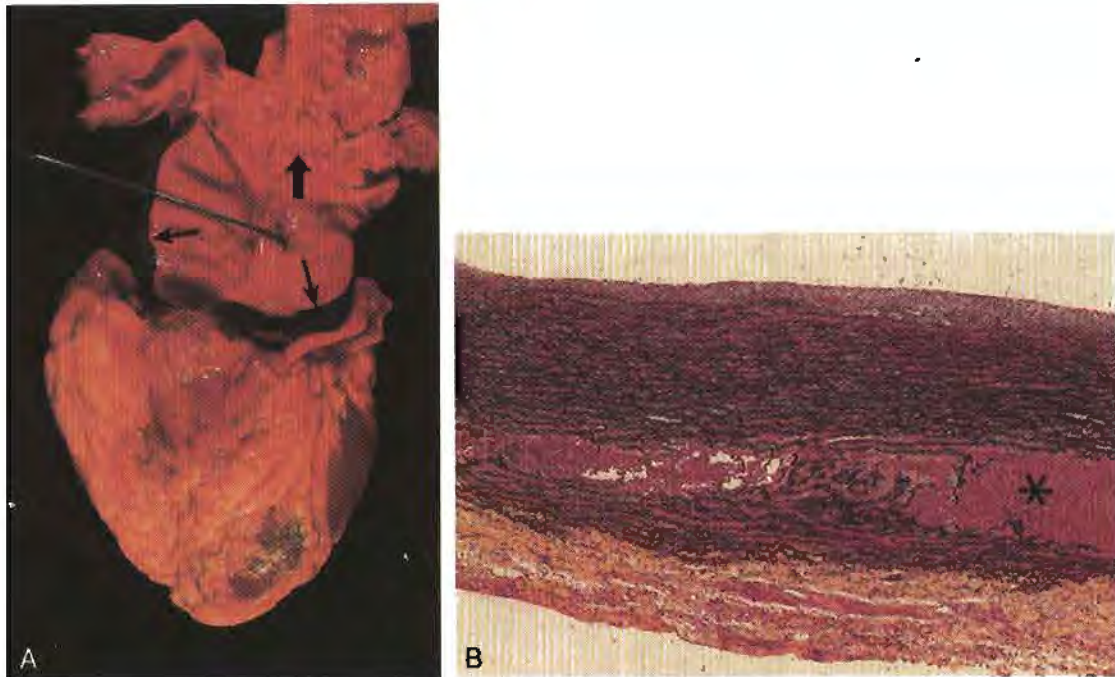


Figura 12-27

A. Imagen macroscópica de una disección de la aorta proximal mostrando un pequeño desgarro oblicuo de la íntima (marcado por la sonda), que permite a la sangre penetrar en la media y formar un hematoma intramural (*flechas delgadas*). Obsérvese que el desgarro de la íntima se ha producido en una región que en gran parte no tiene placa aterosclerótica, y que el avance del hematoma intramural se detiene distalmente al sitio donde comienza la aterosclerosis (*flecha ancha*). B. Imagen histológica de la disección mostrando un hematoma intramural aórtico (*arteriolo*). En este corte de la aorta, las capas elásticas están en negro y la sangre en color rojo, usando la tinción de Movat.

tablezca una corriente sanguínea de entrada y otra de salida en la pared aórtica, evitándose así una hemorragia fuera de la aorta que habría sido mortal. Con el tiempo, estos falsos conductos pueden estar revestidos de endotelio.

**La causa más frecuente de la muerte es la rotura de la disección en el interior de cualquiera de las tres principales cavidades del cuerpo (es decir, pericárdica, pleural o peritoneal).** Otras complicaciones vasculares que suelen guardar correlación con las manifestaciones clínicas son: la extensión de la disección a las grandes arterias del cuello o a las arterias coronarias, renales, mesentéricas o ilíacas, provocando obstrucciones vasculares críticas. La disección retrógrada hacia la raíz de la aorta puede causar la rotura del aparato valvular aórtica. Por tanto, las manifestaciones clínicas suelen ser las siguientes: taponamiento cardíaco, insuficiencia aórtica e infarto de miocardio; la compresión de las arterias espinales puede ocasionar una mielitis transversa.

La lesión histológica que se descubre más frecuentemente es la **degeneración quística de la media (DQM)**. Las lesiones de la llamada a veces **necrosis quística de la media** (término impropia porque no hay verdadera necrosis) consisten en fragmentación del tejido elástico y en la separación de los elementos elásticos y fibromusculares de la túnica media por pequeñas rendijas o espacios quísticos llenos de matriz extracelular amorfa. Finalmente, puede haber pérdida de láminas elásticas a gran escala (Fig. 12-28). No existe inflamación. La degeneración quística de la media se encuentra con frecuencia en la aorta de los pacientes con síndrome de Marfan, pero los enfermos hipertensos tienen cambios inespecíficos variables de la histología de la pared aórtica, que van desde una ligera fragmentación del tejido elástico (la alteración más frecuente y más fácil de reconocer) hasta una franca DQM. **La DQM se descubre casualmente en la necropsia de los pacientes sin disección**, aumentando su intensidad con la edad y posiblemente con la presencia de hipertensión.

**Patogenia.** La hipertensión es sin duda el principal factor de riesgo en general, pero su contribución a la DQM es dudosa. Efectivamente, no hay buena correlación entre la disección y la presencia de DQM, y ésta no es esencial para el desarrollo de la disección.

Algunas disecciones están relacionadas con procesos hereditarios del tejido conjuntivo, sobre todo con el síndrome de Marfan, una enfermedad autosómica dominante debida a mutaciones del gen de la fibrilina y que se caracteriza por manifestaciones esqueléticas, cardiovasculares y oculares (Capítulo 6). Las complicaciones cardiovasculares graves del síndrome de Marfan son la disección aórtica, la dilatación de la raíz de la aorta (llamada *ectasia anuloaórtica*) y el prolapso de la válvula mitral, siendo frecuente que las personas que padecen este proceso fallezcan prematuramente. A menudo se desconoce la etiología de las disecciones que no se acompañan de hipertensión ni de procesos hereditarios.

Independientemente de la causa subyacente, se desconoce también casi siempre el factor que desencadena el desgarramiento de la íntima y la hemorragia intramural de la aorta. Pero una vez aparece el desgarramiento, la hipertensión acentúa el empeoramiento progresivo del hematoma dentro de la pared vascular. Por tanto, un tratamiento enérgico con hipotensores resulta eficaz para reducir el desarrollo de la disección.

**Evolución clínica.** El riesgo y la naturaleza de las graves complicaciones de la disección dependen mucho del lugar de la aorta afectado. Así, se distinguen dos clases de disección aórtica en general:

- Las lesiones *proximales*, más frecuentes (y peligrosas), son las que afectan a la porción ascendente únicamente, o a ambas porciones: ascendente y descendente de la aorta (tipos I y II de la clasificación de DeBakey, llamadas en conjunto de tipo A)
- Lesiones *distales*, que no afectan a la porción ascendente de la aorta, y que suelen comenzar más allá de la arteria subclavia (tipo III de DeBakey, que suelen llamarse de tipo B) (Fig. 12-29).



Figura 12-28

Degeneración quística de la media. A, Corte transversal de la capa media de la aorta con intensa fragmentación de la elastina y formación de áreas desprovistas de elastina que parecen espacios quísticos, en un paciente con síndrome de Marfan. B, Compárese con la imagen normal de la capa media de la aorta, donde existen capas de tejido elástico que forman un dibujo homogéneo. Los dos cortes histológicos, A y B, están teñidos para que destaque la elastina en color negro

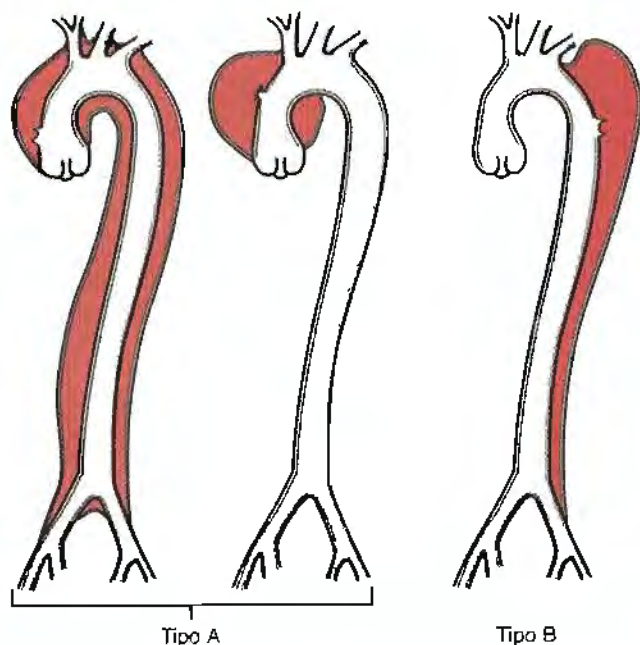


Figura 12-29

Clasificación de la disección aórtica en dos formas, tipo A y tipo B. El tipo A (proximal) afecta a la aorta ascendente, mientras que el tipo B es más distal.

Los síntomas clásicos de la disección aórtica consisten en un dolor desgarrador de comienzo brusco, localizado habitualmente en la parte anterior del tórax, con irradiación a la espalda, y que se desplaza hacia abajo conforme avanza la disección. Este violento dolor puede confundirse fácilmente con el del infarto agudo de miocardio. El diagnóstico en vida de la disección aórtica y la distinción de los diversos tipos de la misma se basan en gran parte en la angiografía aórtica, pero cada vez son más útiles otras técnicas no invasoras, como la ecocardiografía bidimensional (especialmente con la técnica transesofágica), la tomografía computadorizada, y la resonancia magnética<sup>76</sup>.

Anteriormente, la disección aórtica era un proceso casi constantemente mortal, pero el pronóstico ha mejorado mucho. El desarrollo de técnicas quirúrgicas con plicadura de la pared aórtica y la administración precoz de un tratamiento intensivo con hipotensores permiten salvar la vida de un 65 a un 75 % de los pacientes con disección.

## Venas y linfáticos

Las venas varicosas, y las flebotrombosis y tromboflebitis dan cuenta, en conjunto, de un 90 % como mínimo de las enfermedades de las venas asociadas a manifestaciones clínicas. En general, las venas varicosas presentan estrechamientos o dilataciones anormales, acompañadas secundariamente de incompetencia de las válvulas venosas, lo que produce estasis venosa. Puede haber trombosis, pero la embolia es rara. Por el contrario, la embolia y el infarto pulmonar son secuelas potencialmente graves de la tromboflebitis.

## VENAS VARICOSAS

Las venas varicosas son venas tortuosas, anormalmente dilatadas, que aparecen por un aumento prolongado de la presión intraluminal y, hasta cierto punto, por la pérdida del sostén de la pared vascular. El sitio afectado preferentemente son las venas superficiales de las piernas (Fig. 12-30). El factor más importante que influye en la presión intraluminal de la sangre venosa es la postura; cuando las piernas permanecen en declive durante mucho tiempo, la presión venosa se eleva considerablemente (hasta diez veces lo normal). Por tanto es frecuente que las tareas que requieren una bipedestación prolongada y los viajes largos en automóvil o en avión produzcan estasis venosa y edema intenso de los pies, incluso en personas normales con venas prácticamente normales (*edema ortostático simple*).

Se calcula que un 15 a 20 % de la población general acaba presentando venas varicosas en los miembros inferiores<sup>77</sup>. Este proceso es mucho más frecuente pasados los 50 años, en obesos, y en las mujeres, como consecuencia del aumento de la presión venosa que sufren los miembros inferiores durante el embarazo. Se afirma que existe una *tendencia familiar* para la aparición de varices en fases más tempranas de la vida, debido al desarrollo defectuoso de las paredes de las venas.

**MORFOLOGÍA.** Las venas afectadas por varices están dilatadas, tortuosas, alargadas y con cicatrices. Varía mucho el espesor de la pared, que está adelgazado en los puntos de máxima dilatación. Al abrir estos vasos, es frecuente encontrar en su interior trombos intraluminales y deformidades de las válvulas (engrosamientos, ondulaciones, y retracción de las válvulas). Microscópicamente, las lesiones consis-



Figura 12-30

Venas varicosas de las piernas. (Cortesía de Magruder C. Donaldson, MD, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

ten en variaciones del espesor de la pared venosa debidas a dilatación, por un lado, y a hipertrofia compensadora de la musculatura lisa y fibrosis de la subíntima, por otro. Muchas veces hay degeneración del tejido elástico y calcificaciones irregulares de la media (**fleboesclerosis**).

**Evolución clínica.** La dilatación varicosa de las venas hace que las válvulas se vuelvan incompetentes y que aparezcan estasis venosa, congestión, edema y trombosis. A pesar de la trombosis de las venas varicosas superficiales, las embolias son raras. Esto contrasta fuertemente con las tromboembolias relativamente frecuentes que se originan en las venas profundas trombadas (véase seguidamente); en este caso, la contracción de los músculos circundantes tiende a exprimir el contenido de las venas, despegándolo de su pared. La distensión de las venas superficiales de las piernas suele ser dolorosa, pero la mayoría de los pacientes no tiene síntomas hasta que aparecen estasis venosa y edema intensos. Las secuelas más incapacitantes son la aparición de edema persistente en el miembro y los cambios tróficos de la piel que dan lugar a dermatitis y úlceras de estasis. Debido al deterioro de la circulación, los tejidos de la parte afectada son muy vulnerables a las lesiones. Las heridas y las infecciones curan lentamente o tienden a convertirse en úlceras varicosas crónicas.

Conviene prestar atención a la formación de varices en dos sitios especiales. En los pacientes con cirrosis hepática y la correspondiente hipertensión portal, se desarrollan varices esofágicas (Capítulo 19). La rotura de una variz esofágica, seguida de una hemorragia digestiva alta, puede ser más grave que la propia hepatopatía primaria. Las hemorroides se deben a dilatación varicosa del plexo hemorroidal de las venas de la unión anorrectal. Se supone que el mecanismo causal es una congestión pelviana prolongada secundaria, por ejemplo, a embarazos repetidos o al estreñimiento crónico que exige esfuerzos prolongados para la defecación. Las hemorroides no sólo resultan molestas, sino que también pueden acarrear hemorragias. A veces se trombosan, y al distenderse están predisuestas a sufrir úlceras dolorosas.

## TROMBOFLEBITIS Y FLEBOTROMBOSIS

La tromboflebitis y la flebotrombosis son dos denominaciones de la trombosis venosa. Los factores predisponentes ya se comentaron en el estudio general de la trombosis (Capítulo 5). Aquí basta con insistir en que los factores favorecedores más importantes son la insuficiencia cardíaca, neoplasias, embarazo, obesidad, estado postoperatorio e inmovilización o reposo en cama prolongados. Los síndromes hereditarios de hipercoagulabilidad también pueden asociarse a trombosis venosa<sup>78</sup>.

Más del 90 % de los casos de tromboflebitis asientan en las venas profundas de las piernas<sup>79</sup>. El plexo venoso periprostático en el varón y las venas pelvianas en la mujer son otros lugares predisuestos a la aparición de trombos. Las trombosis pueden localizarse también en las grandes venas del cráneo y los senos de la duramadre, cuando estos conductos se inflaman ante una infección bacteriana de las meninges, oído medio o la mastoides. Igualmente, las infecciones de la cavidad

abdominal como peritonitis, apendicitis aguda, salpingitis aguda y abscesos pelvianos pueden causar inflamación y trombosis de la porta o de sus venas tributarias.

Los trombos de las piernas tienden en general a aparecer insidiosamente y a producir en sus primeras fases escasos o nulos signos o síntomas. En los pacientes postrados en cama pueden faltar las manifestaciones locales, como edema distal a la vena ocluida, cianosis oscura, dilatación de las venas superficiales, calor, enrojecimiento, dolor local espontáneo y al contacto, e hinchazón. Sin embargo, en algunos casos se puede despertar dolor al comprimir las venas afectadas, al exprimir los músculos de las pantorrillas o al realizar una dorsiflexión forzada del pie (signo de Homan). Hay varios métodos no invasivos (fibrinógeno marcado con yodo, ecografía, ple-tismografía) que ayudan al diagnóstico, pero en algunos casos es necesario realizar una angiografía venosa para confirmar la existencia de una trombosis venosa profunda.

No es raro que la primera manifestación de una tromboflebitis sea la aparición de una embolia. La embolia pulmonar es un problema clínico frecuente y grave. En los pacientes con cáncer, especialmente con adenocarcinomas de páncreas, colon o pulmones, la hipercoagulabilidad aparece como un síndrome paraneoplásico (Capítulo 8). Las trombosis venosas tienen tendencia a aparecer espontáneamente en un sitio, a desaparecer luego y reaparecer en otras venas, dando lugar a la entidad llamada tromboflebitis migratoria (signo de Trousseau). Dadas las circunstancias clínicas en que aparece la flebotrombosis, es frecuente que la embolia pulmonar constituya el último accidente mortal de quienes ya están gravemente enfermos. Para evitar los trombos venosos en los pacientes cardíacos, cancerosos, en el posparto o en el postoperatorio, es necesario que estas personas se muevan constantemente en la cama, que realicen ejercicios musculares para favorecer el retorno venoso en las piernas y que deambulen lo más pronto posible. A las personas especialmente vulnerables se les puede administrar anticoagulantes cuando tengan que guardar reposo prolongado en cama.

Una variedad especial de flebotrombosis primaria es la flegmasia alba dolens (pierna blanca y dolorosa), consecutiva a una trombosis de las venas iliofemorales que aparece habitualmente en el tercer trimestre del embarazo o inmediatamente después del parto (llamada también acertadamente pierna de leche). Se sostiene que el trombo inicia una flebitis, y que la respuesta inflamatoria perivenosa provoca un bloqueo linfático con hinchazón dolorosa. La predisposición a la trombosis se atribuye aquí al estancamiento de la sangre causado por la presión del útero grávido y a la aparición de un estado de hipercoagulabilidad durante el embarazo.

## OBSTRUCCIÓN DE LA VENA CAVA SUPERIOR (SÍNDROME DE LA VENA CAVA SUPERIOR)

El síndrome de la vena cava superior lo suelen causar neoplasias que comprimen o invaden la vena cava superior, sobre todo el carcinoma broncogénico primario o un linfoma del mediastino. En ocasiones, otras lesiones, como un aneurisma aórtico, pueden invadir la vena cava superior. Independientemente de la causa, la obstrucción consecutiva produce un cuadro clínico peculiar que se manifiesta por cianosis oscura y una intensa dilatación de las venas de cabeza, cuello, y brazos. Habitualmente hay compresión de los vasos pulmonares también, y por tanto puede aparecer un cuadro de dificultad respiratoria.

## OBSTRUCCIÓN DE LA VENA CAVA INFERIOR (SÍNDROME DE LA VENA CAVA INFERIOR)

Análogo al síndrome de la vena cava superior, el síndrome de la vena cava inferior puede deberse a las mismas causas. Las neoplasias pueden comprimir o penetrar en las paredes de la vena cava inferior, o bien un trombo originado en las venas femorales o ilíacas puede propagarse hacia arriba. Además, ciertas neoplasias, especialmente el carcinoma hepatocelular y el carcinoma renal, muestran una llamativa tendencia a crecer en la luz de las venas, y acaban extendiéndose a la vena cava inferior. Como es de suponer, la obstrucción de la vena cava inferior provoca intenso edema de las piernas, distensión de las venas colaterales superficiales de la parte inferior del abdomen y, cuando se afectan las venas renales, aparece proteinuria masiva.

## LINFANGITIS Y LINFEDEMA

Los procesos linfáticos se dividen en dos grandes grupos: enfermedades primarias, que son sumamente raras, y procesos secundarios, que aparecen asociados a las inflamaciones o al cáncer. Las infecciones bacterianas pueden propagarse al interior y a lo largo de los linfáticos, provocando la inflamación aguda de estos conductos (*linfangitis*). Los agentes etiológicos más habituales son los estreptococos  $\beta$ -hemolíticos del grupo A, aunque cualquier patógeno virulento puede ser responsable de una linfangitis aguda. Anatómicamente, los linfáticos afectados están dilatados y llenos de un exudado formado principalmente por neutrófilos e histiocitos, que suele extenderse por las paredes hasta los tejidos perilinfáticos y, en casos graves, llegan a producir celulitis o abscesos locales. Clínicamente, la linfangitis se diagnostica por los regueros subcutáneos, rojos y dolorosos, que se extienden siguiendo el trayecto de los linfáticos, junto con el aumento de tamaño y el dolor de los ganglios regionales, afectados con frecuencia por una adenitis aguda. Si los ganglios no detienen la diseminación de las bacterias, su paso al sistema venoso puede ser el comienzo de una bacteriemia o septicemia.

La oclusión del drenaje linfático va seguida de la acumulación anormal de líquido intersticial en la zona afectada, lo que se conoce como *linfedema obstructivo*. Casi siempre, el bloqueo linfático es secundario a: 1) propagación de tumores malignos, que obstruyen los conductos o los ganglios linfáticos regionales, 2) técnicas quirúrgicas de resección radical de grupos ganglionares (p. ej., disección axilar en la mastectomía radical), 3) fibrosis postirradiación, 4) filariasis, y 5) trombosis y cicatrices postinflamatorias. La ascitis quillosa, el quilotórax y el quilopericardio se deben a la rotura de linfáticos obstruidos y dilatados en el peritoneo, en la cavidad pleural y en el pericardio. Esto se debe casi siempre a la obstrucción de los linfáticos por una masa tumoral infiltrante.

Por el contrario, el *linfedema primario* puede aparecer como un defecto congénito aislado (linfedema congénito simple) o puede ser familiar, en cuyo caso se conoce como *enfermedad de Milby* o *linfedema congénito heredofamiliar*. Una tercera forma de linfedema primario, conocida como *linfedema precoz*, aparece entre los 10 y 25 años de edad, generalmente en mujeres. Es de etiología desconocida y comienza afectando a ambos pies; el edema se acumula lentamente durante toda la vida, de modo que el miembro afectado puede hincharse hasta alcanzar varias veces su tamaño normal; el

proceso puede extenderse hacia arriba y llegar al tronco. Aunque el tamaño del miembro puede producir cierta incapacidad, también pueden aparecer complicaciones serias, como una infección sobreañadida o la aparición de úlceras crónicas.

Los cambios morfológicos del linfedema consisten en dilatación de los linfáticos hasta el sitio obstruido, y aumento del líquido intersticial. La persistencia del edema produce aumento del tejido fibroso intersticial subcutáneo, con el consiguiente aumento de tamaño de la parte afectada, induración, aspecto de *piel de naranja* de la superficie cutánea y úlceras de la piel.

## Tumores

Los tumores de los vasos sanguíneos y linfáticos forman un espectro que comprende desde los hemangiomas benignos (algunos de los cuales se consideran hamartomatosos), pasando por lesiones intermedias que son localmente agresivas pero que rara vez metastatizan, hasta los angiosarcomas muy malignos y relativamente raros (Tabla 12-8)<sup>40</sup>. Además, las malformaciones congénitas o del desarrollo, como las que producen el síndrome de Sturge-Weber, pueden manifestarse como lesiones de tipo tumoral, lo mismo que algunas proliferaciones vasculares reactivas no neoplásicas, como la *angiomatosis bacilar*. Por estas razones, las masas vasculares son difíciles de clasificar clínica e histológicamente. Las neoplasias de este grupo muestran una diferenciación endotelial de sus células (p. ej., hemangioma, linfangioma, angiosarcoma) o derivan al parecer de células que sirven de apoyo o que forman parte de los vasos sanguíneos (p. ej., tumor glómico, hemangiopericitoma). Aquí se describirán solamente aquellas lesiones que son frecuentes o clínicamente importantes. Éstas aparecen fuera del propio sistema vascular, en los tejidos blandos y las vísceras. Los tumores primarios de los grandes vasos, como la

**Tabla 12-8. TUMORES Y PROCESOS DE TIPO TUMORAL DE LOS VASOS SANGUÍNEOS**

<b>Neoplasias benignas, alteraciones adquiridas y del desarrollo</b>	
Hemangioma	
Hemangioma capilar	
Hemangioma cavernoso	
Granuloma piógeno (hemangioma capilar lobular)	
Linfangioma	
Linfangioma simple (capilar)	
Linfangioma cavernoso (linfangioma quístico)	
Tumor glómico	
Ectasias vasculares	
<i>Nevus flammeus</i>	
Telangiectasias en araña (arañas arteriales)	
Telangiectasia hemorrágica hereditaria (enfermedad de Osler-Weber-Rendu)	
Proliferaciones vasculares reactivas	
Angiomas bacilar	
<b>Neoplasias de grado intermedio de malignidad</b>	
Sarcoma de Kaposi	
Hemangiopericitoma	
<b>Neoplasias malignas</b>	
Angiosarcoma	
Hemangiopericitoma	

aorta, la arteria pulmonar y la vena cava, son sumamente raros, siendo la mayoría de ellos sarcomas del tejido conjuntivo.

En la mayoría de los casos, el hemangioma benigno bien diferenciado se puede distinguir fácilmente del angiosarcoma anaplásico de alto grado de malignidad, pero la línea divisoria entre tumores vasculares benignos y malignos está mal delimitada, si bien se siguen en general los siguientes criterios:

- Los tumores benignos forman conductos vasculares fácilmente reconocibles y llenos de células sanguíneas o, si son linfáticos, llenos de un líquido trasudado. Además, los conductos suelen estar revestidos por una sola capa de células endoteliales normales, sin atipias.
- Los tumores malignos, más sólidos y ricos en células, presentan anaplasia citológica, con figuras mitóticas, y no suelen formar vasos bien organizados.

El origen endotelial de las proliferaciones neoplásicas que no forman luces vasculares separadas se puede confirmar habitualmente demostrando con técnicas inmunohistoquímicas la presencia de ciertos marcadores específicos de las células endoteliales, como el CD31 o el vWF.

El análisis de las lesiones de tipo tumoral y de las malformaciones vasculares hereditarias ha aportado ideas sobre los mecanismos subyacentes de estos procesos. Por ejemplo, se

ha comprobado que la telangiectasia hemorrágica hereditaria (síndrome de Osler-Redu-Weber, descrito más adelante), en el que la dilatación localizada de los capilares hace que la sangre arterial se desvíe, pasando directamente a las vénulas poscapilares, se debe a mutaciones de dos proteínas de unión al TGF- $\beta$ , incluida la proteína endotelial endoglina<sup>81</sup>, indicando que las vías de señalización del TGF- $\beta$  son esenciales para el desarrollo de los lechos capilares normales. Además, las alteraciones del desarrollo de las venas están asociadas a mutaciones genéticas del TIE2, que es el receptor de la tirosina cinasa para la angiopectina que interviene en la vasculogénesis (estudiada en el Capítulo 4)<sup>82</sup>.

## TUMORES BENIGNOS Y PROCESOS DE TIPO TUMORAL

### Hemangioma

Los hemangiomas (angiomas) son neoplasias caracterizadas por gran número de vasos normales o anormales, siendo por ello difíciles de distinguir con seguridad de las malformaciones o hamartomas (Fig. 12-31). Los hemangiomas casi siempre son localizados, pero algunos se extienden a un gran segmento del cuerpo, por ejemplo a todo un miembro, en cuyo caso se usa el término de angiomatosis. La mayoría son lesio-

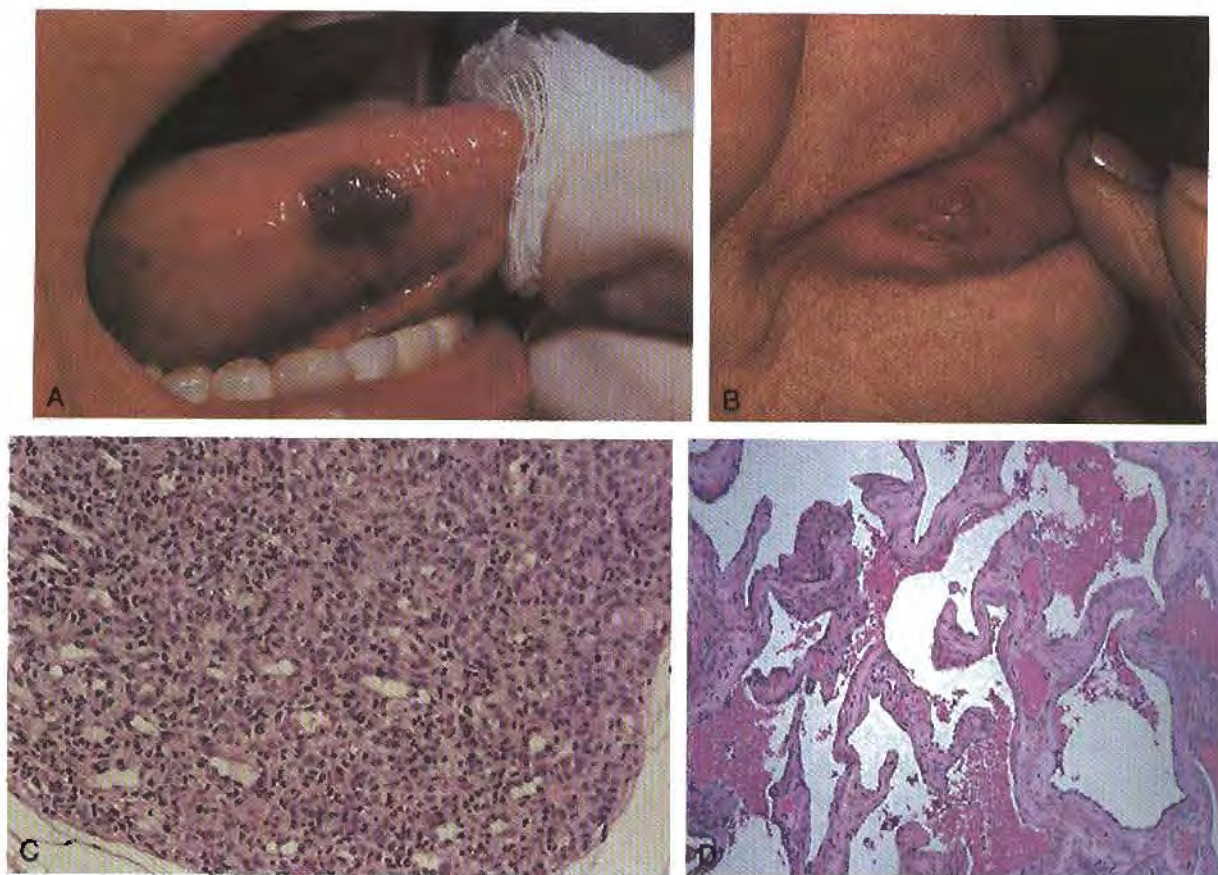


Figura 12-31

Hemangiomas. A, Hemangioma de la lengua. B, Granuloma piógeno del labio. C, Hemangioma capilar juvenil. D, Hemangioma cavernoso. (A y B por cortesía de John Sexton, MD, Beth Israel Hospital, Boston, MA; C por cortesía de Christopher D. M. Fletcher, MD, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA; D por cortesía de Thomas Rogers, MD, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)



nes superficiales que afectan a la cabeza o al cuello, pero pueden aparecer en órganos internos, localizándose casi un tercio de ellos en el hígado. Es rara la transformación maligna, si es que ocurre alguna vez.

Los hemangiomas son sumamente frecuentes, especialmente en la lactancia y en la niñez, constituyendo un 7 % de todos los tumores benignos. La mayoría de los angiomias pediátricos benignos (capilares y cavernosos) se descubren al nacer y se extienden al crecer el niño. Sin embargo, muchas de estas lesiones capilares retroceden espontáneamente en la pubertad o antes incluso. Hay algunas variedades histológicas y clínicas.

**Hemangioma capilar.** Los *hemangiomas capilares* son el grupo más numeroso y están formados por vasos sanguíneos parecidos a los capilares: finos, de pared delgada y tapizados por un endotelio bastante plano. Suelen aparecer en la piel, tejido subcutáneo, en la mucosa de los labios y la cavidad bucal, pero también pueden hacerlo en las vísceras, como el hígado, bazo y riñones. La *variedad fresca* del hemangioma capilar (hemangioma juvenil) de la piel de los recién nacidos es muy frecuente (1 por cada 200 nacimientos) y puede ser múltiple. Crecen rápidamente durante los primeros meses, empiezan a detenerse cuando el niño tiene de 1 a 3 años y retroceden hacia los 7 años en el 75 al 90 % de los casos.

**MORFOLOGÍA.** Son lesiones de tamaño variable, entre unos milímetros a varios centímetros de diámetro, de color rojo a azulado vivo, poco o nada elevadas sobre la superficie de la piel, y cubiertas generalmente por un epitelio íntegro (Fig. 12-31 A). En ocasiones, se forman lesiones pediculadas unidas por un tallo ancho en la base que se adelgaza progresivamente. Histológicamente, los hemangiomas capilares suelen estar formados por conglomerados lobulados, pero no encapsulados, de capilares de pared fina densamente apiñados, llenos generalmente de sangre y revestidos por un epitelio plano separado por un escaso estroma de tejido conjuntivo (Fig. 12-31 C). Las luces pueden haber sufrido trombosis y organización parcial o completa. La rotura de los vasos produce cicatrices y explica el pigmento de hemosiderina que a veces se encuentra.

**Hemangioma cavernoso.** Menos frecuentes que la variedad capilar, los *hemangiomas cavernosos* se distinguen por formar grandes conductos vasculares dilatados. Aunque su distribución anatómica y su edad de aparición pueden coincidir con las de los hemangiomas capilares, estos tumores suelen ser más grandes, menos circunscritos y afectan con más frecuencia a las estructuras profundas.

**MORFOLOGÍA.** Macroscópicamente, el hemangioma cavernoso típico es una masa esponjosa, blanda, rojo azulada, de 1 a 2 cm de diámetro. Existen formas gigantes, bastante raras, que afectan a grandes áreas subcutáneas de la cara, los miembros u otras regiones del cuerpo. Histológicamente, la masa está bien delimitada pero no tiene cápsula, y está formada por grandes espacios vasculares cavernosos llenos, parcial o completamente, de sangre y separados por un escaso estroma de tejido conjuntivo (Fig. 12-31 D). Es frecuente la trombosis intravascular asociada a calcificaciones distróficas.

En la mayoría de los casos, los hemangiomas tienen poca importancia clínica; sin embargo, pueden constituir un defecto estético, aparte de su tendencia a ulcerarse por un traumatismo y a sangrar. Además cuando se les descubre en órganos internos, durante una tomografía computadorizada o una resonancia magnética, hay que distinguirlos de otras lesiones más graves. Los más peligrosos son los situados en el cerebro, pues pueden romperse o producir síntomas de compresión. En una rara entidad generalizada, la *enfermedad de Hippel-Lindau* (estudiada en los Capítulos 21 y 30), aparecen hemangiomas cavernosos en el cerebelo o en el tronco del encéfalo y en el fondo del ojo, además de lesiones angiomasosas parecidas o de neoplasias quísticas en el páncreas, hígado y otras vísceras.

**Granuloma piógeno (hemangioma capilar lobulado).** El granuloma piógeno es una forma polipoide del hemangioma capilar que se manifiesta por un nódulo exofítico, rojo, de crecimiento rápido, que está unido por un tallo a la piel y a la mucosa de las encías o la boca, que sangra fácilmente y que se ulcera con frecuencia (Fig. 12-31 B). Quizá un tercio de las lesiones aparecen después de un traumatismo y crecen rápidamente hasta alcanzar su tamaño máximo de 1 a 2 cm en unas semanas. La proliferación capilar se acompaña con frecuencia de intenso edema y de un infiltrado inflamatorio agudo y crónico, especialmente cuando la lesión se ulcera, mostrando en el examen histológico gran semejanza con un tejido de granulación exuberante, que a veces hace pensar incluso en una etiología infecciosa. Son raras las recidivas en forma de un nódulo solitario o varios nódulos satélites. El *tumor del embarazo* (granuloma gravidarum) es un granuloma piógeno que aparece en las encías de un 1 % de las embarazadas y que regresa después del parto. Estas lesiones, parecidas a las arañas vasculares que se exponen seguidamente, destacan el papel todavía mal conocido de los estrógenos en el crecimiento y la proliferación vascular en ciertas circunstancias.

### Linfangioma

Los linfangiomas son la versión linfática de los hemangiomas de los vasos sanguíneos.

**Linfangioma simple (capilar).** Los linfangiomas simples o capilares son masas formadas por pequeños vasos linfáticos, que suelen aparecer subcutáneamente en las regiones de la cabeza y cuello y en las axilas. Es raro encontrarlos en el tronco, en órganos internos o en el tejido conjuntivo de la cavidad abdominal o torácica. En la superficie del cuerpo, forman lesiones algo elevadas, o pediculadas a veces, de 1 a 2 cm de diámetro. Histológicamente están formados por una red de espacios linfáticos revestidos de endotelio, que *únicamente pueden distinguirse de los capilares por la ausencia de células sanguíneas*. Estos tumores son benignos clínicamente.

**Linfangioma cavernoso (higroma quístico).** Estos tumores linfáticos benignos están formados por espacios linfáticos cavernosos y, por tanto, son análogos al hemangioma cavernoso. Aparecen casi siempre en niños, localizándose en el cuello, las axilas y sólo raras veces son retroperitoneales; en ocasiones alcanzan un tamaño considerable, de hasta 15 cm de diámetro, ocupando toda la axila o produciendo una gran deformidad en el cuello. Estos tumores están formados por espacios quísticos enormemente dilatados, tapizados por células endoteliales y separados por un escaso estroma intermedio de

tejido conjuntivo que, a menudo, contiene conglomerados linfoides. Los bordes del tumor no están separados, ni la lesión está encapsulada. Por tanto, su extirpación puede ser difícil.

### Tumor glómico (glomangioma)

El tumor glómico es un tumor benigno biológicamente, aunque suele ser exquisitamente doloroso; procede de las células musculares lisas modificadas del glomus, una anastomosis arteriovenosa especializada que interviene en la termorregulación. Los tumores glómicos pueden aparecer en cualquier sitio de la piel (o de los tejidos blandos y a veces en el tubo digestivo), pero se localizan casi siempre en la parte distal de los dedos, especialmente bajo las uñas de los dedos de la mano. Pueden curarse por extirpación.

**MORFOLOGÍA.** Macroscópicamente, las lesiones suelen ser nódulos firmes, pequeños (< 1 cm de diámetro), algo elevados, redondos, rojo azulados, que por su aspecto se parecen a diminutos facos de hemorragias recientes situadas bajo la uña. Histológicamente, constan de dos elementos: conductos vasculares ramificados separados por un estroma de tejido conjuntivo que contiene al otro elemento: conglomerados, nidos y masas de células especializadas del glomus que normalmente están dispuestas alrededor de los vasos. Cada una de las células suelen ser redondas o cúbicas, de tamaño pequeño y homogéneo, con escaso citoplasma y con rasgos parecidos a los de las fibras musculares lisas en el microscopio electrónico. Los glomangiomas constituyen un grupo separado que se parece a los hemangiomas cavernosos.

### Ectasias vasculares

Las ectasias vasculares constituyen un grupo frecuente de lesiones que se caracterizan por la dilatación localizada de vasos preformados. El término telangiectasias designa a un grupo de capilares, vénulas y arteriolas que sobresalen anormalmente y que forman una pequeña lesión focal roja, generalmente en la piel o en las mucosas. Las telangiectasias son anomalías congénitas o exageraciones adquiridas de vasos preexistentes y no son verdaderas neoplasias.

Nevus flammeus, el nevus flammeus, la forma más frecuente de ectasia, conocida también como mancha salmón, es la vulgar mancha de nacimiento («antojo»). Suelen localizarse en la cabeza o el cuello, variando su color del rosa pálido al púrpura oscuro y, con frecuencia, son planos. Histológicamente, muestran sólo una dilatación de los vasos de la dermis. La inmensa mayoría dejan de crecer y finalmente regresan.

Una forma especial de nevus flammeus, la llamada mancha de vino de Oporto, puede aumentar de tamaño proporcionalmente al crecimiento del niño, engrosar la superficie cutánea, volverse antiestética y no mostrar ninguna tendencia a menguar. Estas manchas vinosas, situadas en la distribución del nervio trigémino, pueden asociarse al síndrome de Sturge-Weber (llamado también angiomatosis encefalotrigeminal). Este proceso congénito y extraordinariamente raro, atribuido a un defecto del desarrollo de ciertos elementos mesodérmicos y ectodérmicos, se caracteriza por masas angiomasas venosas de la leptomeninges que cubren la corteza cerebral y por ne-

vos faciales ipsilaterales de color vino de Oporto, que suelen asociarse a retraso mental, convulsiones, hemiplejía y opacidades radiológicas del cráneo. De ahí que una gran malformación vascular de la cara pueda indicar la existencia de una malformación vascular más extensa en un niño que presenta signos de déficit mental.

Telangiectasias en araña (arañas vasculares). Otra lesión vascular claramente no neoplásica es la telangiectasia en araña. De morfología más o menos radiada y con frecuencia pulsátil, consta de arterias o arteriolas subcutáneas dilatadas que rodean a una zona central, cuya compresión hace palidecer a toda la lesión. Tienden a aparecer en la cara, cuello o parte superior del tórax, y son más frecuentes en las mujeres embarazadas y en los pacientes con cirrosis hepática. Se supone que el hiperestrogenismo existente en estas dos situaciones interviene de alguna manera en la génesis de estas telangiectasias.

Telangiectasia hemorrágica hereditaria (enfermedad de Osler-Weber-Rendu). En la enfermedad de Osler-Weber-Rendu, un proceso autosómico dominante, las telangiectasias son malformaciones hereditarias formadas por capilares y venas dilatadas que ya existen al nacer y que se distribuyen ampliamente por la piel y las mucosas de la cavidad bucal, labios y los aparatos respiratorio, digestivo y urinario. Cualquiera de estas innumerables lesiones puede romperse y causar, sólo raras veces, epistaxis, hemorragias digestivas o hematurias graves.

### Angiomatosis bacilar

Descrita por vez primera en los pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), la angiomatosis bacilar es una infección oportunista de las personas inmunodeprimidas, que se manifiesta por proliferaciones vasculares en la piel, hueso, cerebro y otros órganos. Junto con las lesiones vasculares íntimamente relacionadas del hígado y el bazo, llamadas peliosis bacilar, la angiomatosis bacilar se debe a una infección por bacilos gramnegativos del género *Bartonella*, especialmente *Bartonella henselae*, el microorganismo que produce la enfermedad por arañazo del gato en personas inmunodeprimidas, y por *Bartonella quintana*, el agente etiológico de la fiebre de las trincheras que afectó a los soldados durante la Primera Guerra Mundial. Estos microorganismos, difíciles de cultivar en el laboratorio, pueden identificarse utilizando técnicas moleculares (reacción en cadena de la polimerasa y cebadores específicos de la especie)<sup>83</sup>. Se ignora la forma en que estos microorganismos producen las exuberantes lesiones vasculares.

**MORFOLOGÍA.** Macroscópicamente, la angiomatosis bacilar viene caracterizada por una sola o por muchas pápulas y nódulos o masas subcutáneas de color rojo (Fig. 12-32 A). Histológicamente, se observa un crecimiento de tipo tumoral con proliferación de capilares y células endoteliales epitelioideas prominentes que presentan atipias nucleares y mitosis (Fig. 12-32B). Los datos clave para distinguir a esta lesión del granuloma piógeno, del sarcoma de Kaposi y del angiosarcoma, que son lesiones parecidas (véase más adelante) son la presencia de numerosos neutrófilos en el estroma, de polvo nuclear y de una sustancia granulosa que contiene a las bacterias causales (Fig. 12-32C).

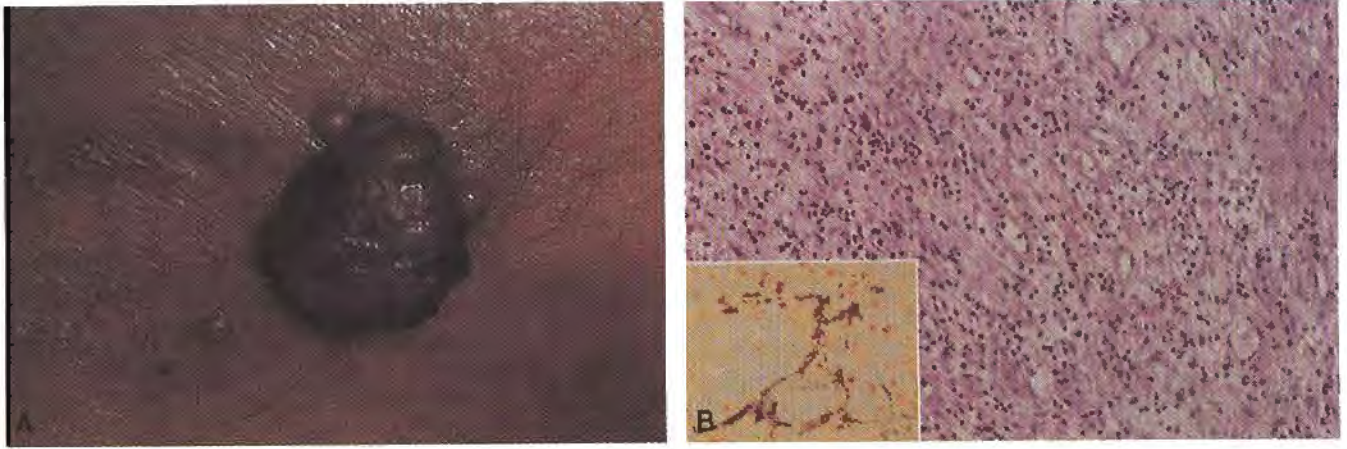


Figura 12-32

Angiomatosis bacilar. A, Fotografía de una lesión cutánea erosiva y húmeda. B, Aspecto histológico con inflamación aguda por neutrófilos y proliferación vascular (capilar). Recuadro. Demostración con la tinción de plata modificada (Warthin-Starry) de racimos de bacilos enmarañados (en negro). (A es cortesía de Richard Johnson, MD, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA; B y el recuadro son cortesía de Scott Granter, MD, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

El gato doméstico es el principal reservorio de *B. henselae* y la mosca del gato su vector, mientras que el piojo humano del cuerpo desempeña un papel importante en las infecciones causadas por *B. quintana*. Las infecciones por cualquiera de esas especies comienzan por el contagio a través de una inoculación traumática de la piel, y se evitan o se curan con antibióticos macrólidos (como eritromicina).<sup>14</sup>

## TUMORES DE GRADO INTERMEDIO (LIMÍTROFES, DE BAJO GRADO DE MALIGNIDAD)

### Sarcoma de Kaposi

Considerado durante mucho tiempo como un tumor raro con una histogénesis desconocida, el sarcoma de Kaposi ha vuelto a situarse en vanguardia por su frecuente aparición en los pacientes de SIDA. Se conocen cuatro formas de esta enfermedad:

- Crónica, llamada también sarcoma de Kaposi clásico o européo, descrito por vez primera por Kaposi en 1872, que aparece principalmente (90 %) en varones de edad avanzada de Europa Oriental (especialmente, judíos ashkenazi) o en descendientes mediterráneos, siendo rara en EE.UU. Esta forma aparece también asociada a un segundo tumor maligno o a un estado de inmunidad alterada, pero sin relación con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Clínicamente, el sarcoma de Kaposi crónico comienza por numerosas placas o nódulos cutáneos rojo púrpúreos, situados principalmente en la parte distal de los miembros inferiores, que aumentan lentamente en tamaño y número para extenderse a zonas más proximales. Las lesiones pueden encontrarse en diferentes estadios al mismo tiempo. Con frecuencia, los tumores permanecen asintomáticos y circunscritos a la piel y al tejido subcutáneo, pero persisten localmente, y ofrecen un curso errático de recaídas y remisiones.
- El sarcoma de Kaposi adenopático, llamado también africano o endémico, que es especialmente prevalente entre los

pequeños niños bantú de Suráfrica (la misma distribución geográfica que el linfoma de Burkitt), se manifiesta por adenopatías localizadas o generalizadas, y es una forma extraordinariamente agresiva. Las lesiones cutáneas son escasas. En ocasiones, la forma virulenta está circunscrita en gran parte a los ganglios linfáticos, respetando la piel, pero afectando de vez en cuando a las vísceras.

- El sarcoma de Kaposi asociado al trasplante aparece en los receptores de un trasplante de órganos (meses a años después de la intervención) que se tratan con dosis altas de inmunosupresores. Las lesiones están localizadas en la piel o muy diseminadas. A veces, las lesiones cutáneas regresan cuando el tratamiento inmunosupresor se reduce mucho, pero los pacientes que presentan lesiones de órganos internos fallecen habitualmente por esta enfermedad.
- El sarcoma de Kaposi asociado al SIDA (epidémico) se encuentra aproximadamente en un 25 % o más de los pacientes de SIDA, sobre todo en varones homosexuales. Alrededor del 40 % de los sujetos de este grupo de riesgo han padecido el sarcoma de Kaposi, frente al 5 % de otros pacientes de SIDA. El diagnóstico del tumor puede precipitar el reconocimiento clínico del síndrome. Las lesiones cutáneas del sarcoma de Kaposi asociado al SIDA no tienen lugares de predilección, pero tienden a afectar a los ganglios linfáticos y al intestino, y a que la enfermedad se disemine ampliamente desde sus primeras fases evolutivas. La mayoría de los pacientes acaba falleciendo de las complicaciones infecciosas oportunistas del SIDA, más que de las consecuencias directas del sarcoma de Kaposi. Sin embargo, alrededor de un tercio de estos pacientes presenta posteriormente una segunda neoplasia maligna que casi siempre es un linfoma.

**MORFOLOGÍA.** En la Figura 12-33 se ofrece la morfología del sarcoma de Kaposi. En la forma clásica y relativamente insidiosa del proceso, propia de varones de edad, y también a veces en otras variedades

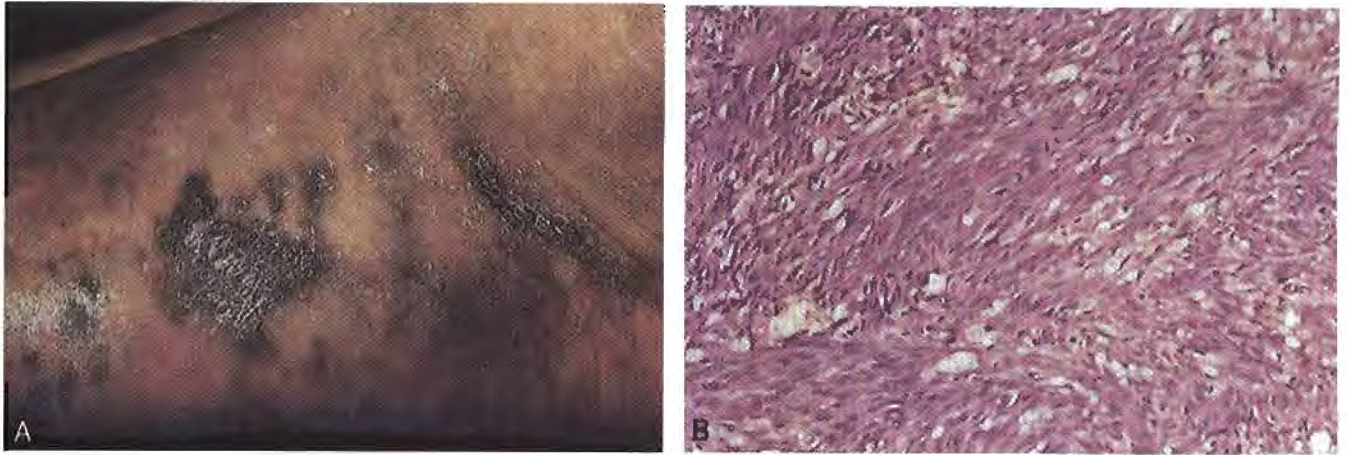


Figura 12-33

Sarcoma de Kaposi. A, Fotografía macroscópica que muestra la presencia en la piel de máculas y placas confluentes de color rojo violáceo. B, Imagen histológica de la forma nodular mostrando láminas de células fusiformes que al proliferar rellenan los espacios vasculares (Cortesía de Christopher D. M. Fletcher, MD, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

des, pueden distinguirse tres períodos: de mácula, placa y nódulo. Las **máculas** son lesiones solitarias o múltiples de color rosa a rojo o purpúreas que, en la forma clásica, suelen circunscribirse a los pies o la parte distal de los miembros inferiores (Fig. 12-33A). El examen microscópico descubre solamente vasos sanguíneos dilatados, quizá irregulares y acodados, revestidos por células endoteliales intercaladas por un infiltrado de linfocitos, células plasmáticas y macrófagos (a veces con hemosiderina), lesiones que son difíciles de distinguir del tejido de granulación. Con el tiempo, las lesiones de la forma clásica se extienden proximalmente y suelen convertirse en **placas elevadas** más grandes, violáceas, que muestran en la dermis conductos vasculares dilatados, con picos irregulares tapizados por células fusiformes algo gruesas, acompañadas por conglomerados perivasculares de células fusiformes parecidas. Entre los conductos vasculares se encuentran dispersamente hematíes, macrófagos cargados de hemosiderina, linfocitos y células plasmáticas. En las células fusiformes y en los macrófagos pueden encontrarse glóbulos hialinos de color rosa de dudosa naturaleza. En ocasiones, se observan figuras mitóticas.

En una fase más avanzada, las lesiones se vuelven **nodulares** y más claramente neoplásicas, pudiendo estar formadas por láminas de células fusiformes gruesas en proliferación, situadas sobre todo en la dermis o el tejido subcutáneo (Fig. 12-33B). Especialmente característicos de este entramado celular son los pequeños vasos esparcidos y los espacios parecidos a rendijas, que con frecuencia contienen hileras de hematíes y gotitas hialinas. En este contexto celular, pueden mezclarse también hemorragias más intensas, pigmento de hemosiderina, linfocitos y algún que otro macrófago. Las figuras mitóticas son frecuentes, al igual que los glóbulos citoplásmicos redondos o rosados. El estadio nodular suele acompañarse de afectación de los ganglios linfáticos y de las vísceras, especialmente en las formas africana y

asociada al SIDA. En la Figura 12-34, se resumen esquemáticamente las fases de la evolución progresiva macroscópica y microscópica del sarcoma de Kaposi.

**Patogenia.** La patogenia del sarcoma de Kaposi sigue siendo dudosa, como lo es la naturaleza de las células tumorales fusiformes indiferenciadas. Sin embargo, hay pruebas actuales que apoyan la asociación, si no el papel etiológico, de un virus en esta neoplasia de células endoteliales o mesenquimatosas primitivas, cuya evolución depende en gran parte del estado inmunitario del individuo. Como se expuso en el Capítulo 6, los productos del VIH y del virus herpético humano tipo 8 pueden desempeñar un papel importante induciendo estos tumores<sup>85</sup>. Además, hay bastantes pruebas de que las citocinas o los factores de crecimiento elaborados localmente, actuando de forma paracrina o autocrina, producen un crecimiento incontrolado de las células tumorales.

**Evolución clínica.** Las manifestaciones y la evolución natural del sarcoma de Kaposi son muy variables y se alteran considerablemente según la situación clínica. Mientras que la forma clásica está al principio circunscrita en gran parte a la superficie del cuerpo, en las formas endémica y epidémica el proceso tiende inicialmente a ser más extenso, especialmente en los sujetos que padecen SIDA. Cuando las manifestaciones cutáneas aparecen suele existir afectación visceral. Mientras que la forma clásica es bastante insidiosa y compatible con una supervivencia prolongada, la evolución de las formas endémica y epidémica puede ser más agresiva.

### Hemangioendoteloma

El término *hemangioendoteloma* se emplea para designar a las neoplasias vasculares que presentan rasgos histológicos y un comportamiento clínico *intermedio entre los hemangiomas benignos, bien diferenciados, y los angiosarcomas francamente anaplásicos* (véase más adelante). Este término abarca

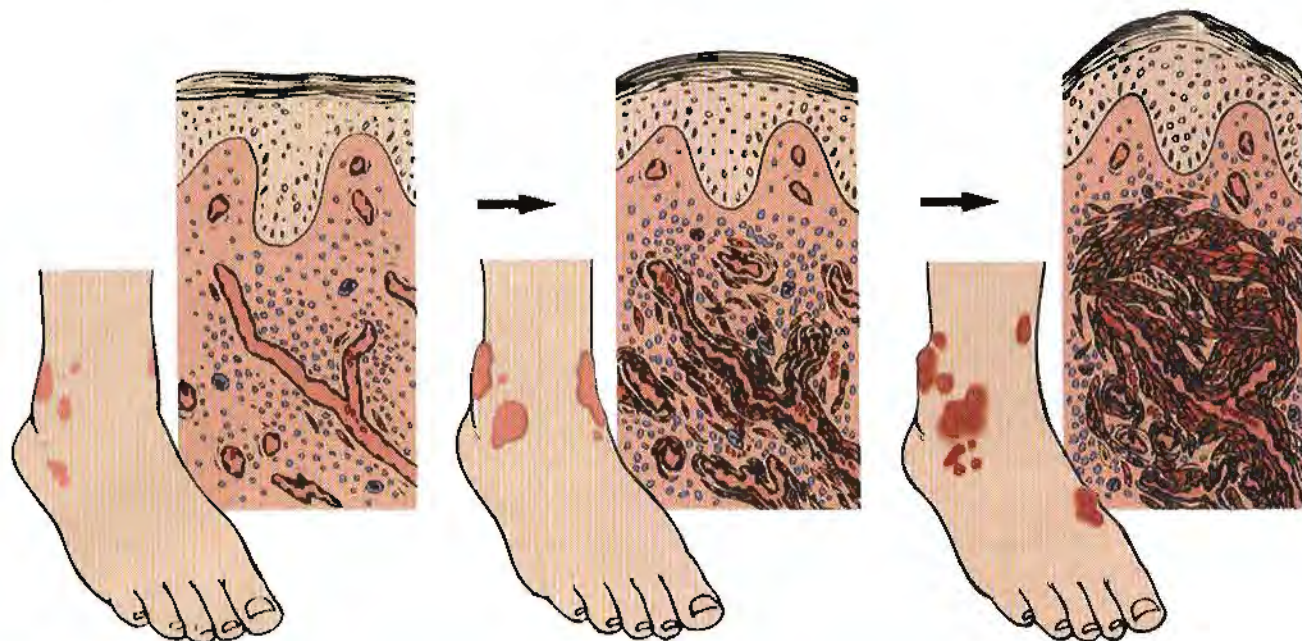


Figura 12-34

Representación esquemática de las etapas progresivas, macroscópica y microscópica, del sarcoma de Kaposi.

a un grupo muy numeroso de lesiones con un cuadro clínico, pronóstico y comportamiento biológico muy diverso.

El representante de este grupo es el *hemangioendotelioma epitelioide*, un tumor exclusivamente vascular que aparece alrededor de las venas de tamaño mediano y grande en los tejidos blandos del adulto. En estos tumores, no hay evidentes conductos vasculares bien definidos, y las células tumorales son gruesas y a menudo cuboideas, asemejándose por tanto a las células epiteliales. El diagnóstico diferencial debe hacerse con el carcinoma metastásico, el melanoma y los sarcomas que adoptan aspecto epitelioide. El comportamiento clínico del hemangioendotelioma epitelioide es variable: la mayoría curan por extirpación, pero hay recidivas hasta en un 40 %; un 20 a 30 % acaban dando metástasis; y quizá un 15 % de los pacientes fallece a causa del tumor. Estas eventualidades desfavorables ponen de relieve la ausencia de una distinción clara entre las formas intermedias y malignas del tumor, así como la existencia de todo un espectro morfológico y clínico entre el hemangioendotelioma y el angiosarcoma.

## TUMORES MALIGNOS

### Angiosarcoma

Los *angiosarcomas* son neoplasias endoteliales malignas (Fig. 12-35) cuya estructura varía mucho, desde tumores muy diferenciados parecidos a los hemangiomas (*hemangiosarcoma*), hasta aquéllos cuya anaplasia hace difícil distinguirlos de las neoplasias epiteliales malignas, como el carcinoma o el melanoma. Aparecen en ambos sexos, con mayor frecuencia en adultos de mayor edad y en cualquier parte del cuerpo, pero sobre todo en la piel, tejidos blandos, mamas e hígado.

Los *angiosarcomas hepáticos* son raros pero importantes, porque se asocian a diversos carcinógenos, como el arsénico

(exposición a plaguicidas arsenicales), el thortrast (un medio de contraste radiactivo muy usado antiguamente en radiología) y el cloruro de polivinilo (PVC), muy utilizado en los plásticos. La mayor frecuencia de angiosarcomas entre los trabajadores de la industria del PVC es uno de los auténticos casos bien comprobados de carcinogénesis por sustancias químicas en el ser humano. Con estos tres agentes existe un largo período de latencia de muchos años entre la exposición y el desarrollo de los tumores.

Los angiosarcomas también pueden aparecer en el seno del linfedema, casi siempre unos 10 años después de la mastectomía radical para el cáncer de mama. En esos casos, el tumor se origina posiblemente en los vasos linfáticos dilatados (*linfangiosarcomas*). Clínicamente, el brazo edematoso puede sufrir una hinchazón aguda sobreañadida, seguida de la aparición de nódulos subcutáneos, hemorragias y úlceras cutáneas. Los nódulos suelen ser múltiples y más adelante se vuelven confluentes, formando grandes masas. Los angiosarcomas también pueden ser desencadenados por la radiación aunque no haya linfedema, si bien pueden existir ambos factores en algunos casos después de tratar un cáncer de mama u otra neoplasia. También hay casos asociados a materiales extraños que fueron introducidos en el cuerpo de forma iatrogénica o accidental.

**MORFOLOGÍA.** Macroscópicamente, el angiosarcoma cutáneo puede comenzar por unos nódulos engañosamente pequeños, bien delimitados, asintomáticos, a menudo múltiples y de color rojo, pero al final, la mayoría de los angiosarcomas se convierten en grandes masas carnosas de tejido blando, de color blanco a gris pálido. Los bordes se mezclan imperceptiblemente con las estructuras vecinas. Con

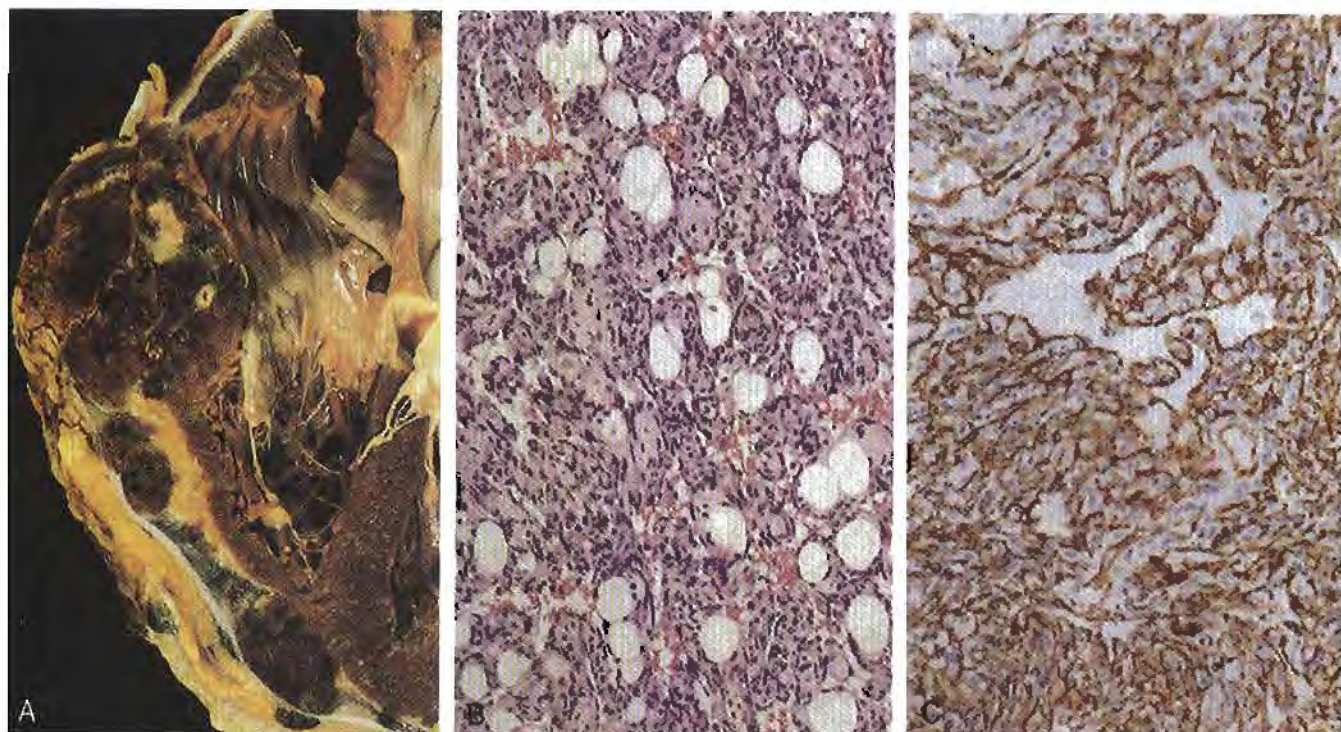


Figura 12-35

Angiosarcoma. A, Fotografía macroscópica de un angiosarcoma del corazón (ventrículo derecho). B, Microfotografía de un angiosarcoma bastante bien diferenciado con masas densas de células moderadamente anaplásicas e irregulares y luces vasculares muy evidentes. C, Tinción inmunohistoquímica positiva del marcador CD31 de las células endoteliales del angiosarcoma, que demuestra el origen endotelial de las células tumorales.

frecuencia se observan reblandecimiento central y áreas de necrosis y hemorragia.

Microscópicamente, **estos tumores pueden ofrecer todos los grados de diferenciación**, desde los que son vasculares en gran parte y contienen células gruesas y anaplásicas pero de estirpe endotelial reconocible, y que forman conductos vasculares, hasta los tumores bastante indiferenciados que no producen vasos sanguíneos bien definidos y presentan atipias marcadas. La forma más maligna de este tumor tiende a presentar unas células sólidas de aspecto fusiforme.

**Manifestaciones clínicas.** Clínicamente, los angiosarcomas muestran todos los rasgos habituales de una neoplasia maligna, con invasión local y diseminación metastásica a distancia. La mayoría de los pacientes tiene mal pronóstico, y sólo unos pocos sobreviven 5 años.

### Hemangiopericitoma

Derivado de los pericitos, con sus células dispuestas a lo largo de los capilares y las vénulas, el hemangiopericitoma es una rara neoplasia que puede aparecer, en forma de masas indoloras de crecimiento lento, en cualquier región anatómica, pero es más frecuente en los miembros inferiores (el muslo, especialmente) y en el retroperitoneo. La mayoría de estas neoplasias tienen 4 a 8 cm al ser extirpadas. Están formadas por

numerosos capilares ramificados y grandes espacios sinusoidales vacíos, circundados por nidos y masas de células fusiformes que, en ocasiones, pueden ser ovoideas o incluso redondas. Se puede utilizar la impregnación argéntica para confirmar que estas células están fuera de la membrana basal del endotelio y que, por tanto, son pericitos y no células endoteliales. Los tumores pueden recidivar y hasta un 50 % metastatizan en los pulmones, huesos e hígado. Como muchos tumores comparten la disposición vascular del hemangiopericitoma, este proceso suele diagnosticarse por exclusión.

## Patología de las intervenciones quirúrgicas de las enfermedades vasculares

Existen lesiones morfológicas cuya aparición está ligada a la introducción de los métodos terapéuticos que actualmente se utilizan para combatir las enfermedades vasculares, como son la angioplastia con balón, las sustituciones vasculares y la cirugía de derivación con injerto de las arterias coronarias. Estudiaremos brevemente algunos aspectos morfológicos esenciales de cada una de estas intervenciones.

### ANGIOPLASTIA CON BALÓN Y TÉCNICAS RELACIONADAS

La angioplastia con balón (dilatación de la estenosis ateromatosa de una arteria mediante un catéter con balón colocado

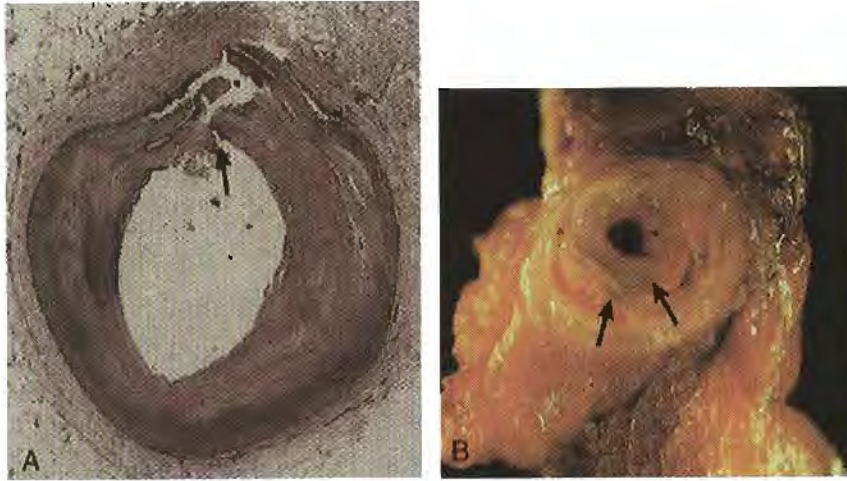


Figura 12-36

Angioplastia con balón. A. Microfotografía a pequeño aumento de una arteria coronaria sometida recientemente a angioplastia con balón, que muestra el desgarro de la íntima y la media (flecha), y la disección de parte de la circunferencia de la pared. B. Fotografía macroscópica de la reestenosis ulterior a la angioplastia con balón mostrando una placa aterosclerótica residual (flecha izquierda) y una nueva lesión proliferativa de aspecto brillante.

por vía percutánea) se está usando cada vez más. Aunque se practica muchas veces sobre arterias periféricas, la angioplastia se ha estudiado más ampliamente después de dilatar las arterias coronarias (*angioplastia coronaria transluminal percutánea*). Los efectos morfológicos de la angioplastia se ofrecen en la Figura 12-36.

El proceso de la dilatación con balón de un vaso aterosclerótico produce habitualmente la rotura de la placa, lo que con frecuencia se acompaña de una disección hemorrágica localizada de la pared arterial adyacente (Fig. 12-36A)<sup>86</sup>. La placa se quiebra por su punto más débil, que no es necesariamente el que causa mayor obstrucción. *Los elementos esenciales de la angioplastia dirigida a ampliar la luz son: la rotura de la placa, la disección de la media y la distensión de la media del segmento diseccionado*, lo que produce alteraciones locales del flujo y la aparición de nuevas superficies de contacto con la sangre que son potencialmente trombógenas. *Por tanto, después de la angioplastia, la placa aterosclerótica es una lesión inestable, con muchos de los atributos de la placa rota que acompaña a los síndromes coronarios agudos y a otras complicaciones de la aterosclerosis* (Capítulo 13).

Raras veces, la angioplastia va seguida de una *brusca reoclusión*. Ésta suele deberse a la compresión de la luz por un trombo o por una disección extensa, circunferencial o longitudinal. Con todo, la mayoría de los pacientes mejora de sus síntomas después de la angioplastia, y eluden así la necesidad de someterse a una cirugía de derivación con injerto aortocoronario en ese momento.

El éxito a largo plazo de la angioplastia está limitado por el desarrollo de una *reestenosis proliferativa*, que aparece aproximadamente en un 30 a 50 % de los pacientes en los 4 a 6 meses siguientes a la angioplastia (Fig. 12-36B)<sup>87</sup>. Los factores responsables de la reestenosis son complejos, pero probablemente están relacionados principalmente con la lesión de las células endoteliales y las fibras musculares lisas, con la elaboración por las células inflamatorias de la placa de citocinas y factores del crecimiento, con la trombosis local y con la elasticidad del segmento dilatado<sup>88</sup>. El resultado final es una lesión fibrosa, oclusiva y rápidamente progresiva, que contiene abundantes fibras musculares lisas y matriz extracel-

ular. Ésta es, lamentablemente, una complicación bastante frecuente de esta técnica tan difundida y posiblemente curativa, que ahora se está complementando con otras muchas estrategias para reducir al mínimo sus resultados desfavorables.

## SUSTITUCIONES VASCULARES

A muchos pacientes se les colocan actualmente injertos autólogos o artificiales, para sustituir un segmento de un vaso o para desviar la corriente sanguínea de arterias que están enfermas. La ejecución de un injerto vascular depende principalmente de su clase y su localización. Los injertos de Dacrón de gran diámetro (10 cm) que se emplean actualmente funcionan bien en lugares de elevado flujo, como la aorta. En cambio, los injertos vasculares artificiales de pequeño diámetro (6 a 8 mm de diámetro) no dan resultados tan buenos.

Las sustituciones de vasos pequeños más utilizadas son los *injertos autólogos de vena safena* (vena tomada del propio paciente, liberada, colocada en posición invertida y trasplantada a un sitio distinto) y el *injerto de politetrafluometileno ampliado* (esencialmente una estructura de esponja de Teflón)<sup>90</sup>. El fracaso de las prótesis vasculares de pequeño diámetro (6 mm de diámetro) se debe sobre todo a: 1) oclusión trombótica; 2) hiperplasia fibrosa de la íntima, bien generalizada (injertos venosos), o bien localizada principalmente en el punto de unión del injerto con el vaso original (en los injertos de material sintético) (Fig. 12-37); y algunas veces, 3) a la aterosclerosis.

La curación de un injerto vascular depende de la emigración y proliferación de las células endoteliales y fibras musculares lisas procedentes de la arteria adyacente a la unión (*anastomosis*). La capacidad de las prótesis cardiovasculares para cubrirse de endotelio es limitada en el ser humano, y la endotelización completa de los injertos es, en realidad, poco frecuente. El revestimiento de la luz se obtiene con bastante lentitud e incompletamente; la formación de la *neointima* (una superficie cubierta por las células endoteliales) suele quedar restringida a una zona de 10 a 15 mm junto a la anastomosis, y el resto de la superficie del injerto constituye la *pseudoíntima* (material trombótico o células distintas a las del endotelio).

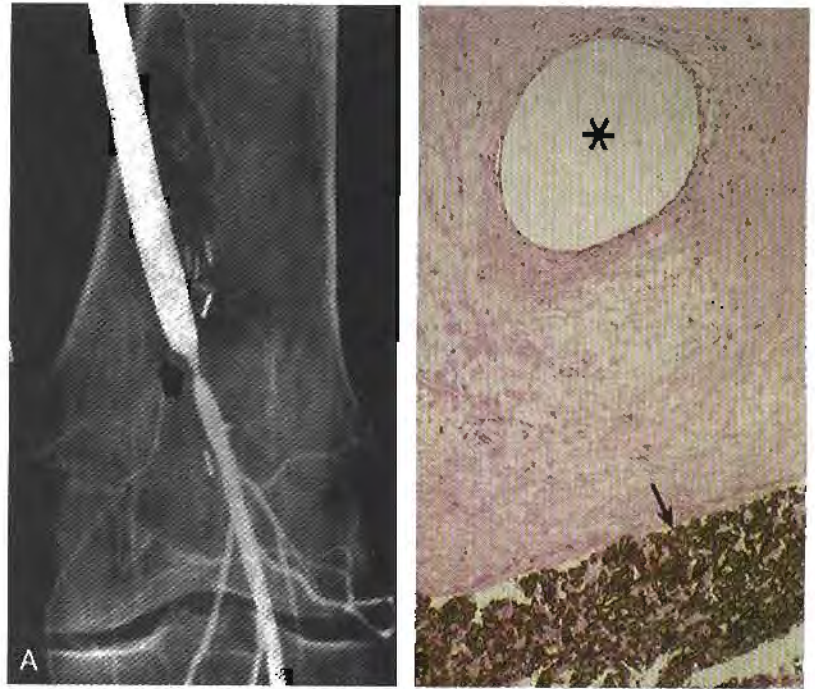


Figura 12-37

Hiperplasia anastomótica en la anastomosis distal de un injerto femoropoplíteo sintético. A. Angiografía mostrando el estrechamiento (flecha). B. Microfotografía mostrando el injerto de politetrafluoroetileno expandido (flecha) con marcada proliferación de la íntima y una luz residual muy pequeña (asterisco). (Cortesía de Anthony D. Whittemore, MD, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

### Cirugía de derivación aortocoronaria con injerto

La cirugía de las coronarias con un injerto de derivación (derivación aortocoronaria) es una de las técnicas quirúrgicas que más se practican en EE.UU. (> 400 000 anuales). Para la derivación se utilizan injertos de vena safena autóloga o la arteria mamaria interna (generalmente se emplea la mamaria izquierda por su proximidad al corazón). Aunque la mayoría de los pacientes evolucionan bien durante bastante tiempo después de la intervención, a veces hay recidivas tardías de los síntomas, debidas a oclusión del injerto o a empeoramiento de la aterosclerosis en las coronarias nativas distales al sitio del injerto. La permeabilidad a largo plazo de los injertos de vena safena es del 50 % a los 10 años, a causa de lesiones anatomopatológicas, como trombosis (que suelen ser precoces), engrosamiento de la íntima (que suele aparecer meses a años después de la intervención) y de aterosclerosis del injerto, acompañada a veces de rotura sobreañadida de la placa, de trombos o aneurismas (después de 2 a 3 años habitualmente)<sup>91</sup>. Por el contrario, la permeabilidad de la arteria mamaria interna se mantiene por encima del 90 % al cabo de 10 años.

### REFERENCIAS

1. Pober J, Cotran RS: Cytokines and endothelial cell biology. *Physiol Rev* 70:427, 1990.
2. Davies MG, Hagen PO: Pathology of intimal hyperplasia. *Br J Surg* 81:1254, 1994.
3. Okamoto E, et al: Diversity of the synthetic-state smooth-muscle cells proliferating in mechanically and hemodynamically injured rabbit arteries. *Lab Invest* 74:120, 1996.
4. Allaire E, Clowes AW: The intimal hyperplastic response. *Ann Thorac Surg* 64:S38, 1997.
5. Schoen FJ: *Interventional and Surgical Cardiovascular Pathology: Clinical Correlations and Basic Principles*. Philadelphia, WB Saunders, 1989, p 33.
6. Braunwald E: Cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med* 337:1360, 1997.
7. Amareco P, et al: Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *N Engl J Med* 331:1474, 1994.
8. Mintz GS, et al: Determinants and correlates of target lesion calcium in coronary artery disease: a clinical, angiographic and intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 29:268, 1997.
9. Rumberger JA, et al: Electron beam computed tomography and coronary artery disease: scanning for coronary artery calcification. *Mayo Clin Proc* 71:369, 1996.
10. Berenson GS, et al: Atherosclerosis of the aorta and coronary arteries and cardiovascular risk factors in persons aged 6 to 30 years and studied at necropsy (The Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol* 70:851, 1992.
11. Stary HO, et al: A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. *Circulation* 92:1355, 1995.
12. Kannel WB, Wilson PWF: An update on coronary risk factors. *Med Clin North Am* 79:951, 1995.
13. Neaton JD, Wentworth D: Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease: overall findings and differences by age for 316 099 white men. *Arch Intern Med* 152:56, 1992.
14. Strong JP: The natural history of atherosclerosis in childhood. *Am N Y Acad Sci* 623:9, 1991.
15. Grodstein F, et al: Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 336:1769, 1997.
16. Liebermann EH, et al: Estrogen improves endothelium-dependent, flow-mediated vasodilation in post-menopausal women. *Ann Intern Med* 121:936, 1994.
17. Dammerman M, Breslow JL: Genetic basis of lipoprotein disorders. *Circulation* 91:505, 1995.
18. Kuivenhoven JA, et al: The role of a common variant of the cholesteryl ester transfer protein gene in the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 338:86, 1998.
19. Gotto AM: Cholesterol management in theory and practice. *Circulation* 96:4424, 1997.
20. Pedersen TR, et al: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 344:1383, 1994.
21. Sacks FM, et al: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 335:1001, 1996.
22. Shepard J, et al: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 333:1301, 1995.



23. Breslow JL: Mouse models of atherosclerosis. *Science* 272:685, 1996.
24. Schmidt EB, Dyerberg J: Omega-3 fatty acids: current status in cardiovascular medicine. *Drugs* 47:405, 1994.
25. Ascherio A, et al: Dietary intake of marine n-3 fatty acids, fish intake, and the risk of coronary disease among men. *N Engl J Med* 332:977, 1995.
26. Hu FB, et al: Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 337:1491, 1997.
27. SHEP Cooperative Research Group: Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *JAMA* 265:3255, 1991.
28. McCully KS: Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of atherosclerosis. *Am J Pathol* 56:111, 1969.
29. Welch GN, Loscalzo J: Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 338:1042, 1998.
30. Rimm EB, et al: Folate and vitamin B<sub>6</sub> from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women. *JAMA* 279:359, 1998.
31. Ridker PM, et al: Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *New Engl J Med* 336:973, 1997.
32. Nachman RL: Lipoprotein(a): molecular mischief in the microvasculature. *Circulation* 96:2485, 1997.
33. Thun F, et al: Alcohol consumption and mortality among middle-aged and elderly U.S. adults. *N Engl J Med* 337:1705, 1997.
34. Ross R: The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 362:801, 1993.
35. Cybulsky MI, Gimbrone MA: Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. *Science* 251:788, 1991.
36. O'Brien KD, et al: Neovascular expression of E-selectin, intercellular adhesion molecule-1, and vascular cell adhesion molecule-1 in human atherosclerosis and their relation to intimal leukocyte content. *Circulation* 93:672, 1996.
37. Gimbrone MA, Nagel T, Topper JN: Biomechanical activation: an emerging paradigm in endothelial adhesion biology. *J Clin Invest* 99:1809, 1997.
38. Steinberg D: Oxidative modification of LDL and atherogenesis. *Circulation* 95:1062, 1997.
39. Treasure CB, et al: Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 332:481, 1995.
40. Anderson TJ, et al: The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med* 332:488, 1995.
41. Murry CE, et al: Monoclonality of smooth muscle cells in human atherosclerosis. *Am J Pathol* 151:697, 1997.
42. Libby P, et al: Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis: an assessment of the evidence and need for future research. *Circulation* 96:4095, 1997.
43. Weck KE, et al: Murine  $\gamma$ herpesvirus 68 causes severe large-vessel arteritis in mice lacking interferon- $\gamma$  responsiveness: a new model for virus-induced vascular disease. *Nat Med* 3:1346, 1997.
44. Buja LM: Does atherosclerosis have an infectious etiology? *Circulation* 94:872, 1996.
45. Grupa S, et al: Elevated *Chlamydia pneumoniae* antibodies, cardiovascular events, and azithromycin in male survivors of myocardial infarction. *Circulation* 96:404, 1997.
46. Berenson GS, et al: Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Engl J Med* 338:1650, 1998.
47. Strong JP: Atherosclerotic lesions: natural history, risk factors, and topography. *Arch Pathol Lab Med* 116:1268, 1992.
48. Antiplatelet Trialists' Collaboration: Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy: 1. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 308:81, 1994.
49. Kaplan NM: Systemic hypertension: mechanism and diagnosis. In Braunwald E, (ed): *Heart Disease*, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1997, p 807.
50. Lijnen P: Alterations in sodium metabolism as an etiological model for hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther* 9:377, 1995.
51. Cowley AW, Roman RJ: The role of the kidney in hypertension. *JAMA* 275:1581, 1996.
52. Hingorani AD, Brown MJ: Identifying the genes for human hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 11:575, 1996.
53. Lifton RP: Molecular genetics of human blood pressure variation. *Science* 272:676, 1996.
54. Thibonnier M, Schork NJ: The genetics of hypertension. *Curr Opin Genet Dev* 5:362, 1995.
55. Jennette JC, Falk RJ: Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 337:1512, 1997.
56. Allen NB, Bressler PB: Diagnosis and treatment of the systemic and cutaneous necrotizing vasculitis syndromes. *Med Clin North Am* 81:243, 1997.
57. Lee WM: Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 337:1733, 1997.
58. Cotran RS, Pober JS: Recent insights into the mechanisms of vascular injury: implications for the pathogenesis of vasculitis. In Simionescu N, Simionescu M (eds): *Endothelial Cell Dysfunctions*. New York, Plenum Press, 1992, p 183.
59. Gross WL: Antineutrophil cytoplasmic autoantibody testing in vasculitides. *Rheum Dis Clin North Am* 21:987, 1995.
60. Jennette JC, Falk RJ: Update on the pathobiology of vasculitis. In Schoen FJ, Gimbrone MA (eds): *Cardiovascular Pathology: Clinicopathologic Correlations and Pathogenetic Mechanism*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1995, p 156.
61. Mayet WJ, Helmreich-Becker I, Buschenfelde KHM: The pathophysiology of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) and their clinical relevance. *Crit Rev Oncol Hematol* 23:151, 1996.
62. Jennette JC, et al: Nomenclature of systemic vasculitides: the proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 37:187, 1994.
63. Brack A, et al: Giant cell vasculitis is a T cell-dependent disease. *Mol Med* 3:350, 1997.
64. Hall S, et al: Takayasu arteritis, a study of 32 North American patients. *Medicine* 64:89, 1985.
65. Rowley AH, et al: Kawasaki syndrome. *Curr Probl Pediatr* 21:387, 1991.
66. Naoe S, et al: Kawasaki disease: with particular emphasis on arterial lesions. *Acta Pathol Jpn* 41:785, 1991.
67. Hoffman GS, et al: Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 116:488, 1992.
68. Joyce JW: Buerger's disease (thromboangiitis obliterans). *Rheum Dis Clin North Am* 16:463, 1990.
69. Gravallesse EM, et al: Rheumatoid arthritis: a rarely recognized but clinically significant entity. *Medicine* 68:95, 1989.
70. Sterperi AV, et al: Inflammatory aneurysms of the abdominal aorta: incidence, pathologic, and etiologic considerations. *J Vasc Surg* 9:643, 1989.
71. Patel MI, et al: Current views of the pathogenesis of abdominal aortic aneurysms. *J Am Coll Surg* 181:371, 1995.
72. Kuivaniemi H, et al: Genetic causes of aortic aneurysms: Unlearning at least part of what the textbooks say. *J Clin Invest* 88:1441, 1991.
73. Prockop DJ: Mutations in collagens as a cause of connective tissue diseases. *N Engl J Med* 326:540, 1992.
74. Knox JB, Sukhova GK, Whittemore AD, Libby P: Evidence for altered balance between matrix metalloproteinases and their inhibitors in human aortic diseases. *Circulation* 95:205, 1997.
75. Ernst CB: Abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 328:1167, 1993.
76. Cigarra JE, et al: Diagnostic imaging in the evaluation of suspected aortic dissection. *N Engl J Med* 328:35, 1993.
77. Callan MJ: Epidemiology of varicose veins. *Br J Surg* 81:167, 1994.
78. Rosen SB, Sturk A: Activated protein C resistance—a major risk factor for thrombosis. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 35:501, 1997.
79. Weinmann EE, Salzman EW: Deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 331:1630, 1994.
80. Calonje E, Fletcher CDM: Tumors of blood vessels and lymphatics. In CDM Fletcher (ed): *Diagnostic Histopathology of Tumors*. New York, Churchill Livingstone, 1995, p 45.
81. Shovlin CL, et al: Characterization of endoglin and identification of novel mutations in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Hum Genet* 61:68, 1997.
82. Folkman J, D'Amore PA: Blood vessel formation: what is its molecular basis? *Cell* 87:1153, 1996.
83. Relman DA, et al: The agent of bacillary angiomatosis: an approach to the identification of uncultured pathogens. *N Engl J Med* 323:1573, 1990.

84. Koehler JE, et al: Molecular epidemiology of bartonella infections in patients with bacillary angiomatosis-peliosis. *N Engl J Med* 337:1876, 1997.
85. Kemény L, et al: Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus/human herpesvirus-8: a new virus in human pathology. *J Am Acad Dermatol* 37:107, 1997.
86. Waller BF, et al: Coronary artery and saphenous vein graft remodeling: a review of histologic findings after various interventional procedures—part IV. *Clin Cardiol* 19:960, 1996.
87. Gottsauner-Wolf M, et al: Restenosis: an open file. *Clin Cardiol* 19:347, 1996.
88. Landberg BR, et al: Pathophysiology and pharmacological approaches for prevention of coronary artery restenosis following coronary artery balloon angioplasty and related procedures. *Prog Cardiovasc Dis* 34:361, 1997.
89. Bittl JA: Advances in coronary angioplasty. *N Engl J Med* 335:1290, 1996.
90. Zdrachala RJ: Small caliber vascular grafts: Part I. state of the art. *J Biomed Mater Appl* 10:309, 1996.
91. Nwasokwa ON: Coronary artery bypass graft disease. *Ann Intern Med* 123:528, 1995.



# El corazón

Frederick J. Schoen

## EL CORAZÓN NORMAL

### EL MIOCARDIO

### RIEGO SANGUÍNEO

### VÁLVULAS

### EFFECTOS DEL ENVEJECIMIENTO SOBRE EL CORAZÓN

### PRINCIPIOS BÁSICOS DE LA DISFUNCIÓN CARDÍACA

### INSUFICIENCIA CARDÍACA

Hipertrofia cardíaca:  
Fisiopatología y evolución  
progresiva hacia la  
insuficiencia

Insuficiencia cardíaca  
izquierda

Insuficiencia cardíaca  
derecha

### TIPOS DE CARDIOPATÍAS

#### CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Angina de pecho

Infarto de miocardio

Cardiopatía isquémica  
crónica

Muerte súbita cardíaca

#### CARDIOPATÍA HIPERTENSIVA

Cardiopatía hipertensiva  
(del lado izquierdo)

Cardiopatía de la  
hipertensión pulmonar  
(cor pulmonale)

#### VALVULOPATÍAS

Degeneración valvular  
debida a calcificación

Estenosis aórtica calcificada

Calcificación de la válvula  
aórtica congénitamente  
bicúspide

Calcificación del anillo  
mitral

Degeneración mixomatosa  
de la válvula mitral  
(prolapso de la válvula  
mitral)

Fiebre reumática y  
cardiopatía reumática

Endocarditis infecciosa

Vegetaciones no infectadas

Endocarditis trombótica no  
bacteriana

Endocarditis del lupus  
eritematoso sistémico  
(enfermedad de Libman-  
Sacks)

#### Cardiopatía del carcinoide

Complicaciones de las  
prótesis valvulares

#### MIOCARDIOPATÍAS

Miocardiopatía dilatada

Miocardiopatía hipertrófica

Miocardiopatía restrictiva

Miocarditis

Otras causas específicas

#### ENFERMEDADES DEL PERICARDIO

Derrame pericárdico  
y hemopericardio

Pericarditis

Pericarditis aguda

Pericarditis curada

Cardiopatía reumatoide

#### NEOPLASIAS CARDÍACAS

Tumores cardíacos primarios

Mixoma

Lipoma

Fibroelastoma papilar

Rabdomioma

Sarcoma

Efectos de los tumores  
no cardíacos sobre  
el corazón

#### CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

Coriocircuitos  
izquierda-derecha:  
cianosis tardía

Comunicación  
interauricular

Comunicación  
interventricular

Conducto arterioso  
permeable

Comunicación  
auriculoventricular

Coriocircuitos  
derecha-izquierda:  
cianosis precoz

Tetralogía de Fallot

Transposición de las grandes  
arterias

Tronco arterioso

Atresia tricuspídea

Conexión anómala total de  
las venas pulmonares

Alteraciones congénitas  
obstructivas

Coartación de aorta

Estenosis y atresia pulmonar

Estenosis y atresia aórtica

#### TRASPLANTE DE CORAZÓN

El corazón humano es una bomba notablemente eficaz, duradera y segura, que durante la vida de una persona impulsa diariamente más de 6000 litros de sangre a través del cuerpo, suministrando constantemente a los tejidos los nutrientes vitales

y favoreciendo la excreción de los productos de desecho. Como podría suponerse, la alteración de la función cardíaca puede acompañarse de consecuencias fisiopatológicas devastadoras. Las cardiopatías son la principal causa de incapacidad y

de muerte en los países industrializados. En EE.UU., suponen actualmente alrededor del 40 % de todas las muertes posnatales, que afectan en total a unas 750 000 personas al año, y suponen casi el doble de las defunciones debidas a todas las clases juntas del cáncer. El tributo económico anual de la cardiopatía isquémica (CI), el subgrupo más prevalente, se calcula que supera los 100 000 millones de dólares. Las principales cardiopatías que se estudian en este capítulo son: la coronariopatía obstructiva (llamada también *CI*), la cardiopatía secundaria a la hipertensión arterial, las cardiopatías debidas a enfermedades pulmonares (cor pulmonale), las valvulopatías, las enfermedades primarias del miocardio y las cardiopatías congénitas. También se estudiarán brevemente las enfermedades del pericardio, las neoplasias cardíacas y el trasplante de corazón. Antes de pasar a detallar cada proceso, se revisarán los rasgos más destacados de la anatomía y función normales del corazón, así como las bases de la hipertrofia y la insuficiencia cardíacas, que son el tema central de muchas cardiopatías de distinta clase.

## EL CORAZÓN NORMAL

El peso normal del corazón varía según la estatura y el peso corporal; por término medio, es de unos 250 a 300 g en las mujeres, y de 300 a 350 g en el varón. El espesor de la pared libre del ventrículo derecho mide de 0.3 a 0.5 cm y el del ventrículo izquierdo de 1.3 a 1.5 cm. Muchas cardiopatías se acompañan de aumento del tamaño y el peso del corazón. El aumento de peso o del espesor de la pared ventricular indica *hipertrofia*, y el aumento de tamaño de las cámaras cardíacas supone la existencia de *dilatación*. El grosor de la pared no es por sí solo un buen parámetro del aumento de la masa cardíaca. Por ejemplo, se puede encontrar un espesor aparentemente normal o menor de lo normal del ventrículo izquierdo en un corazón muy pesado e hipertrofico que se ha dilatado antes de la muerte. El aumento del tamaño o peso del corazón se llama *cardiomegalia*.

## El miocardio

El músculo cardíaco, el casi infatigable *miocardio*, es fundamental para la función cardíaca; está formado principalmente por un conjunto de células musculares estriadas (*miocitos cardíacos*) ramificadas y anastomosadas, que contienen a su vez cinco componentes principales: 1) la membrana celular (sarcolema) y los túbulos T, para la conducción de los impulsos; 2) el retículo sarcoplásmico, un reservorio de calcio necesario para la contracción; 3) los elementos contráctiles; 4) las mitocondrias; y 5) el núcleo. Las miofibrillas de las células musculares cardíacas tienen muchas más mitocondrias que las células del músculo esquelético (un 23 % aproximadamente del volumen celular frente al 2 %), indicando la extraordinaria dependencia del músculo cardíaco del metabolismo aerobio.

La unidad contráctil intracelular del músculo cardíaco es el *sarcómero*, un conjunto ordenado de filamentos gruesos formado principalmente por *miosina*, de filamentos delgados que contienen *actina*, así como las proteínas reguladoras tropomiosina y troponina. Al igual que en el músculo esquelético,

los extremos de cada sarcómero están marcados por una línea Z, a la cual permanecen anclados los filamentos delgados. Sin embargo, en comparación con el músculo esquelético, la estructura del miocardio es más compleja, estando formada por células ramificadas que suelen contener un núcleo fusiforme y muchos miofilamentos paralelos (disposición de los sarcómeros en serie). La contracción del músculo cardíaco se produce gracias a la fuerza que se acumula al deslizarse los filamentos de actina, intercalados con los de miosina, hacia el centro de cada sarcómero. Los sarcómeros miden de 1.6 a 2.2  $\mu\text{m}$  de longitud, según su estado de contracción. En los sarcómeros más cortos hay una considerable superposición de los filamentos de actina y miosina, con la consiguiente disminución de la fuerza contráctil, mientras que cuando los sarcómeros se alargan más, la contractilidad aumenta (mecanismo de Frank-Starling); por eso una dilatación ventricular moderada incrementa la fuerza de contracción. Sin embargo, si la dilatación es progresiva, llega un momento en que la eficacia de la yuxtaposición de los filamentos de actina y miosina disminuye, y entonces desciende bruscamente la fuerza contráctil, como ocurre en la insuficiencia cardíaca.

Como los miocitos cardíacos son mucho mayores que las células intersticiales intermedias, los primeros suponen más del 90 % de la masa del miocardio. Ahora bien, los miocitos sólo representan un 25 % aproximadamente de todas las células del corazón. El resto son células endoteliales, asociadas en su mayoría a la rica red capilar, y células del tejido conjuntivo. Son raras las células inflamatorias y el miocardio normal contiene poco colágeno.

Como consecuencia de sus distintas exigencias funcionales, los miocitos auriculares suelen tener un diámetro menor y están menos estructurados que sus equivalentes ventriculares. Algunas células auriculares se distinguen de las ventriculares porque contienen en su citoplasma densas granulaciones, muy características al microscopio electrónico, llamadas *granulaciones auriculares específicas*. Constituyen el sitio donde se acumula el *péptido natriurético auricular*, un polipéptido sintetizado por los miocitos auriculares y que pasa a la sangre cuando hay distensión y aumento de la presión auricular. El péptido natriurético auricular puede producir varios efectos fisiológicos, como vasodilatación, natriuresis, inhibición del eje renina-angiotensina-aldosterona, y descenso de la presión arterial<sup>1</sup>, acciones que son beneficiosas en circunstancias patológicas tales como la hipertensión y la insuficiencia cardíaca congestiva.

La integración funcional de los miocitos está mediada por unas estructuras especiales del músculo cardíaco, llamadas *discos intercalares*, que conectan a las células entre sí mediante uniones intercelulares especializadas que permiten su acoplamiento mecánico e iónico. Y lo que es más importante, las *uniones laxas*, favorecen la contracción sincrónica de los miocitos al proporcionarles acoplamiento eléctrico con un paso de iones apenas restringido a través de las membranas de las células adyacentes. Las uniones laxas están formadas por conglomerados de conductos de las membranas citoplásmicas que ponen en comunicación directa a los compartimientos citoplásmicos de las células vecinas. Si se producen alteraciones en la distribución espacial de las uniones laxas y en sus correspondientes proteínas, como sucede en la CI y en las miocardiopatías, puede aparecer más fácilmente una disfunción electromecánica (arritmias)<sup>2</sup>.

Además, los miocitos especializados de la excitación y la conducción que forman parte del sistema de conducción cardíaca intervienen regulando la frecuencia y el ritmo del corazón. Este sistema comprende: 1) el marcapasos sinoauricular (SA) del corazón, o *nódulo SA*, situado cerca de la unión de la orejuela auricular izquierda con la vena cava superior; 2) el *nódulo auriculoventricular (AV)*, situado en la aurícula derecha, junto al tabique auricular; 3) el *haz de His*, que discurre por la aurícula derecha hasta la parte superior del tabique ventricular, con su división en ramas, y 4) las ramas derecha e izquierda que seguidamente se ramifican en los ventrículos correspondientes.

## Riego sanguíneo

Como el corazón obtiene casi exclusivamente su energía mediante la oxidación de sustratos, su funcionamiento depende mucho de un aporte suficiente de sangre oxigenada a través de las arterias coronarias. Las arterias coronarias, que nacen de la aorta, inmediatamente después de la válvula aórtica, son unos conductos de 5 a 10 cm de longitud, y 2 a 4 mm de diámetro, que recorren la superficie externa del corazón (*arterias coronarias epicárdicas*) y unos vasos más pequeños que penetran en el miocardio (*arterias intramurales*).

Las tres arterias coronarias epicárdicas principales son: 1) la descendente anterior izquierda (LAD) y 2) la circunfleja izquierda (LCX), que son ramas ambas de una bifurcación de la arteria coronaria izquierda (principal), y 3) la arteria coronaria derecha (RCA). Las ramas de la LAD se llaman *diagonales* y *perforantes del tabique*, y las de la LCX se llaman *marginales obtusas*. La mayor parte del riego coronario del miocardio se produce durante la diástole, cuando la microcirculación no está comprimida por la contracción cardíaca.

Conociendo los territorios de riego (*perfusión*) de las tres coronarias principales se puede encontrar una correlación entre los sitios de obstrucción vascular y las regiones donde aparece un infarto de miocardio. Casi siempre, la LAD riega la mayor parte de la *punta* del corazón (la zona redondeada formada por la parte distal de ambos ventrículos y opuesta a la parte más proximal o *base* del corazón), la pared anterior del ventrículo izquierdo, y los dos tercios anteriores del tabique ventricular. Por acuerdo unánime, cualquier arteria coronaria que emite la rama descendente posterior y que riega, por tanto, el tercio posterior del tabique se llama dominante (aunque la LAD y la LCX juntas riegan la mayor parte del miocardio ventricular izquierdo [la LAD alrededor del 50 %]). Cuando existe una circulación dominante derecha, como ocurre aproximadamente en un 80 % de las personas, la rama circunfleja de la coronaria izquierda riega generalmente sólo la pared lateral del ventrículo izquierdo, y la RCA riega toda la pared libre del ventrículo derecho y la pared posterobasal del ventrículo izquierdo, además del tercio posterior del tabique ventricular. Por tanto, las oclusiones tanto de la arteria coronaria derecha como de la izquierda pueden producir lesiones del ventrículo izquierdo.

Desde el punto de vista funcional, las coronarias derecha e izquierda se comportan como arterias terminales, aunque anatómicamente la mayoría de los corazones tienen muchas anastomosis intercoronarias (conocidas como circulación colateral). Pero en el corazón normal es poca la sangre que circula por esos conductos. Sin embargo, cuando una arteria se estre-

cha mucho, la sangre penetra en las colaterales desde las zonas de mayor presión a las de menos presión, y entonces esos conductos aumentan de tamaño. Esta dilatación progresiva de las colaterales, estimulada por la isquemia (véase más adelante) puede desempeñar un papel proporcionando sangre a zonas del miocardio, privadas por lo demás de riego suficiente. Sin embargo, cuando el flujo sanguíneo está comprometido y el riego de las colaterales es insuficiente, la zona del corazón más sensible a una lesión isquémica es el subendocardio (el miocardio más próximo a las cavidades ventriculares).

## Válvulas

Las cuatro válvulas cardíacas permiten que el flujo sanguíneo sea unidireccional. Al cerrarse, las tres valvas de las válvulas *semilunares* (aórtica y pulmonar) se yuxtaponen en un área (la *lúnula*) situada entre el borde libre y el borde de cierre. La superficie que se crea al quedar adosadas las valvas es fundamental: por ejemplo, en la válvula aórtica, el área total de las valvas es aproximadamente un tercio mayor que la superficie del orificio valvular. Como sólo la parte de las valvas situada por debajo del borde de cierre separa a la sangre de la aorta de la que ocupa la cavidad ventricular izquierda, los defectos o fenestraciones de las valvas que aparecen en ocasiones en la lúnula no suelen impedir el cierre competente de la válvula. Cada valva aórtica tiene en el centro de su borde libre un pequeño nódulo (*nódulo de Arantius*), que favorece el cierre. A simple vista, las hojuelas valvulares normales tienen un aspecto fino y translúcido.

Los bordes libres de las *válvulas AV* (mitral y tricúspide) están sujetos a la pared ventricular por numerosas cuerdas tendinosas (*chordae tendineae*) muy finas, que están unidas a los músculos papilares contiguos a las paredes ventriculares. Los músculos papilares del ventrículo izquierdo están situados debajo de las comisuras y por tanto reciben a las cuerdas de las dos valvas colindantes. Por tanto, la competencia de la válvula mitral normal depende de la acción coordinada del anillo, las valvas, las cuerdas, los músculos papilares y la pared ventricular izquierda (el conjunto llamado *aparato mitral*), que actúa manteniendo adosadas las valvas al anillo. El funcionamiento de la válvula tricúspide depende de unas estructuras análogas, y el de las válvulas semilunares depende también de la integridad y coordinación de movimientos de las valvas y sus estructuras de unión. Por tanto, la dilatación de la raíz de la aorta puede dificultar el adosamiento de las valvas aórticas durante su cierre, lo mismo que la dilatación del ventrículo izquierdo o la rotura de una cuerda o de un músculo papilar pueden impedir el cierre de la mitral y producir un chorro de regurgitación.

Las válvulas cardíacas están cubiertas por endotelio; todas tienen una arquitectura laminar parecida, formada principalmente por un núcleo de colágeno denso (*capa fibrosa*), próximo a la superficie de salida y que se continúa con las estructuras de sostén valvular, y por un tejido conectivo laxo (*capa esponjosa*), próximo a la superficie de entrada<sup>3</sup>. La capa fibrosa mantiene la integridad estructural de la válvula, y la esponjosa actúa absorbiendo los impactos. En general, las hojuelas y cúspides normales tienen pocos vasos sanguíneos, que sólo existen en su porción proximal, porque son lo bastante delgadas para nutrirse por difusión a partir de la sangre de las cavidades cardíacas.

## Efectos del envejecimiento sobre el corazón

Dado el creciente número de personas que llega a los 70 años y a mayor edad, es importante conocer los cambios que suele experimentar el sistema cardiovascular con el envejecimiento. Se observan alteraciones en el pericardio, las cámaras cardíacas, válvulas, arterias coronarias epicárdicas, sistema de conducción, miocardio y aorta (Tabla 13-1)<sup>4</sup>.

A edades avanzadas, aumenta la cantidad de grasa epicárdica, sobre todo en la cara anterior del ventrículo derecho y en el tabique interauricular. Asociado al aumento de la edad y acentuado por la hipertensión arterial, se reduce el tamaño de la cavidad ventricular izquierda, especialmente en la línea base-punta. La alteración de esta cámara, unida a la desviación hacia la derecha y a la tortuosidad de la aorta ascendente dilatada, permite que el tabique ventricular basal se incline hacia la izquierda y sobresalga en el tracto de salida del ventrículo izquierdo (el llamado *tabique sigmoide*), cambios que imitan a los de una obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, como el que suele verse en la miocardiopatía hipertrofica (MH), que se expone más adelante.

En las válvulas se observan varios cambios, como la calcificación del anillo mitral y de la válvula aórtica, esta última seguida con frecuencia de estenosis aórtica (véase más adelante). Además, las válvulas presentan engrosamientos fibrosos, y las valvas mitrales tienden a combarse hacia atrás en dirección a

la aurícula izquierda durante la sístole ventricular, asemejándose al prolapso (mixomatoso) de la válvula mitral (véase más adelante). Muchas personas mayores presentan también pequeñas expansiones filiformes (*excrecencias de Lambi*) en las líneas de cierre de las válvulas aórtica y mitral, que probablemente se forman al organizarse los pequeños trombos que se depositan en los bordes de contacto de las válvulas.

Comparado con el miocardio más joven, el de los ancianos tiene también menos miocitos, más cantidad de tejido conjuntivo rico en colágeno y, en algunas personas, depósito de amiloide. En las células musculares, puede haber depósitos de lipofuscina (Capítulo 1) y *degeneración basófila*, una acumulación de un subproducto del metabolismo del glucógeno de color azulado dentro de los miocitos cardíacos. Un gran depósito de lipofuscina en un corazón pequeño y atrófico se llama *atrofia parda*. Aunque los cambios morfológicos descritos son frecuentes en las necropsias de los ancianos y pueden parecerse a los de alguna enfermedad, sólo una minoría se asocian a una insuficiencia cardíaca manifiesta clínicamente.

## PRINCIPIOS BÁSICOS DE LA DISFUNCIÓN CARDÍACA

Aunque el corazón y los vasos sanguíneos pueden verse afectados por muchas enfermedades<sup>5,6</sup>, la disfunción cardiovascular se debe principalmente a cinco mecanismos:

1. **Fallo de la propia bomba.** En las circunstancias más frecuentes, el miocardio lesionado se contrae débil e insuficientemente, y las cámaras cardíacas no pueden vaciarse del todo. Sin embargo, en ciertos procesos, el músculo no es capaz de relajarse lo suficiente.
2. **Obstrucción a la salida,** debida a alguna lesión que impide la apertura de una válvula o que provoca aumento de presión en una cámara ventricular (p. ej., estenosis aórtica, hipertensión arterial o coartación de aorta). Esto sobrecarga el trabajo de la cámara situada por detrás del obstáculo.
3. **Flujo de regurgitación** (p. ej., regurgitación de las válvulas mitral o aórtica), que hace que parte del volumen de sangre impulsado en cada contracción refluya hacia atrás. Esto produce necesariamente una sobrecarga de volumen para el ventrículo correspondiente.
4. **Trastornos de la conducción cardíaca** (p. ej., bloqueo cardíaco) o arritmias debidas a la formación incoordinada de los impulsos (p. ej., fibrilación ventricular). Así se producen contracciones irregulares e ineficaces de las paredes musculares.
5. **Pérdida de la continuidad del sistema circulatorio** (p. ej., una herida por arma de fuego que atraviesa la aorta torácica), que permite el escape de la sangre.

## Insuficiencia cardíaca

Las alteraciones que acaban de citarse suelen culminar en insuficiencia cardíaca, una consecuencia muy frecuente de muchos tipos de enfermedades cardíacas. En la insuficiencia cardíaca, llamada a menudo *insuficiencia cardíaca congestiva*, el corazón es incapaz de impulsar la sangre en cantidad

**Tabla 13-1. ALTERACIONES CARDÍACAS DURANTE EL ENVEJECIMIENTO**

### • Cámaras cardíacas

Aumento de tamaño de la cavidad auricular izquierda  
Disminución de tamaño de la cavidad ventricular izquierda  
Forma sigmoide del tabique ventricular

### Válvulas

Depósitos de calcio en la válvula aórtica  
Depósitos anulares de calcio en la válvula mitral  
Engrosamiento fibroso de las valvas  
Deformidad en capuchón de las valvas mitrales hacia la aurícula izquierda  
Excrecencias de Lambi

### Arterias coronarias epicárdicas

Trayecto tortuoso  
Mayor superficie de sección de la luz  
Depósitos de calcio  
Placas ateroscleróticas

### Miocardio (paredes)

Aumento de la masa  
Aumento de la grasa subepicárdica  
Atrofia parda  
Depósito de lipofuscina  
Degeneración basófila  
Depósitos de amiloide

### Aorta

Dilatación de la aorta ascendente con desviación a la derecha  
Aorta torácica elongada (tortuosa)  
Depósitos de calcio en la unión sinotubular  
Fragmentación del tejido elástico y acumulación de colágeno  
Placas ateroscleróticas

suficiente para cubrir las necesidades metabólicas de los tejidos y sólo puede hacerlo gracias a una elevada presión de llenado. La insuficiencia cardíaca suele deberse a un déficit de la contracción miocárdica, que se produce lentamente, pero algunos pacientes cuyo fallo de la bomba se debe a procesos donde el corazón se enfrenta bruscamente a una sobrecarga que supera su capacidad, o que tienen un llenado ventricular disminuido, presentan un cuadro clínico parecido. La insuficiencia cardíaca congestiva es un proceso frecuente y a menudo recidivante, de mal pronóstico (mortalidad superior al 50 % en menos de 5 años), que se calcula subyace o contribuye anualmente a la muerte de unas 300 000 personas en EE.UU., y de la cual se están tratando actualmente 2 millones de personas. Es el primer diagnóstico que figura en el alta de los pacientes hospitalizados de más de 65 años de edad.

El sistema cardiovascular actúa manteniendo la presión arterial y el riego sanguíneo de los órganos vitales, y es capaz de responder a una sobrecarga hemodinámica excesiva o a un trastorno de la contractilidad miocárdica poniendo en marcha una serie de mecanismos<sup>7</sup>. Los más importantes son los siguientes:

- **El mecanismo de Frank-Starling**, en el que la mayor pre-carga de la dilatación ayuda a mantener el rendimiento cardíaco potenciando la contractilidad.
- **La hipertrofia miocárdica con o sin dilatación de las cámaras**, que permite que aumente la masa de tejido contráctil.
- **La activación de los sistemas neurohumorales**, especialmente: 1) la liberación de norepinefrina, un neurotransmisor, por los nervios cardíacos adrenérgicos (que aumenta la frecuencia y contractilidad cardíacas), 2) la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, y 3) la liberación del péptido auricular natriurético.

Los mecanismos compensadores pueden ser suficientes para mantener el rendimiento de la bomba cardíaca en niveles relativamente normales, pero al final la capacidad para mantener el trabajo cardíaco puede quedar superada. En la mayoría de los casos, la insuficiencia cardíaca es la consecuencia de un deterioro progresivo de la función contráctil del miocardio (disfunción sistólica), como suele ocurrir en las lesiones isquémicas, en las sobrecargas de presión o de volumen, o en la miocardiopatía dilatada (MD)<sup>8</sup>. Las causas específicas más frecuentes son: la hipertensión arterial y la CI (que se comentará seguidamente). A veces, sin embargo, la insuficiencia cardíaca se debe a la incapacidad de las cámaras cardíacas para relajarse, expandirse y llenarse suficientemente durante la diástole para dar cabida a un volumen sanguíneo ventricular suficiente (disfunción diastólica), como ocurre en las hipertrofias masivas del ventrículo izquierdo, en la fibrosis miocárdica, el depósito de amiloide o en la pericarditis constrictiva<sup>9</sup>. Cualquiera que sea su causa, la insuficiencia cardíaca se caracteriza por un gasto cardíaco disminuido (el llamado a veces fracaso anterógrado) o por el remanso de la sangre en el sistema venoso (el llamado fracaso retrógrado), o por ambos.

## HIPERTROFIA CARDÍACA: FISIOPATOLOGÍA Y EVOLUCIÓN PROGRESIVA HACIA LA INSUFICIENCIA

En muchos estados patológicos, la insuficiencia cardíaca va precedida de hipertrofia cardíaca, que es la respuesta compensadora del miocardio a una mayor exigencia de trabajo

mecánico (véase más adelante) o a la aparición de señales tróficas (p. ej., hipertiroidismo a través del estímulo de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos). Estos estímulos aumentan la síntesis de proteínas, el contenido en proteínas de cada célula, el tamaño de los miocitos, el número de sarcómeros y mitocondrias, y por consiguiente la masa y el tamaño del corazón. Esta respuesta se acompaña también de una regulación selectiva al alza de algunos genes de la respuesta precoz inmediata y de las formas embrionarias de las proteínas contráctiles y algunas otras (Capítulo 2). Como los miocitos cardíacos del adulto no pueden multiplicarse, su número no puede aumentar (*hiperplasia*).

El tipo de hipertrofia es un reflejo de la naturaleza del estímulo. Los ventrículos sometidos a una sobrecarga de presión (p. ej., en la hipertensión y en la estenosis aórtica) presentan una hipertrofia de presión (llamada también concéntrica) del ventrículo izquierdo, con aumento del grosor de la pared y un diámetro normal o disminuido de la cavidad. En cambio, los ventrículos que soportan una sobrecarga de volumen (p. ej., en la regurgitación mitral o aórtica) presentan hipertrofia acompañada de dilatación y aumento del diámetro ventricular (Fig. 13-1). Además, como se pone de relieve en la Figura 13-1, el espesor de la pared no guarda necesariamente correlación con el estado morboso; a pesar del aumento de la masa, un corazón que ha sufrido hipertrofia y dilatación puede tener un espesor de la pared aumentado, disminuido o normal.

El grado de hipertrofia varía según las distintas causas subyacentes. El peso del corazón suele oscilar entre 600 g (dos veces aproximadamente lo normal) en la hipertensión pulmonar y la CI; 800 g (dos a tres veces lo normal) en la hipertensión arterial, estenosis aórtica, regurgitación mitral o en la MD; y hasta 1000 g (tres veces más de lo normal) en la regurgitación aórtica o en la MH. Son raros los corazones que pesan más de 1000 g.

La base estructural, bioquímica y molecular del fracaso contráctil del miocardio es oscura en muchos casos. Con todo, a veces (como en el infarto de miocardio), es evidente que se han destruido muchos miocitos y se han perdido elementos vitales de la bomba; por consiguiente, en un infarto, las regiones respetadas del músculo cardíaco están sobrecargadas. En cambio, en las valvulopatías, el aumento de presión o de volumen afecta al miocardio globalmente. El aumento de tamaño de los miocitos que tiene lugar en la hipertrofia cardíaca suele acompañarse de menor densidad de capilares, de aumento de la distancia intercapilar y del depósito de tejido fibroso.

Los cambios moleculares y celulares de los corazones hipertrofiados que, al principio, favorecen el aumento de su función, pueden contribuir al desarrollo de la insuficiencia cardíaca<sup>7, 10</sup>. Ante una sobrecarga hemodinámica prolongada, la expresión de los genes se altera, produciéndose la reexpresión de un tipo de síntesis de las proteínas análogo al que se observa durante el desarrollo del corazón fetal; hay otros cambios que son análogos a los fenómenos que ocurren durante la mitosis de las células que proliferan normalmente (Capítulo 2). Así pues, es posible que las proteínas relacionadas con los elementos contráctiles, el acoplamiento de la excitación-contracción y la utilización de la energía se alteren considerablemente si aparecen distintas isoformas que quizá sean menos funcionales o se encuentren en cantidades mayores o menores de lo normal. Las alteraciones del manejo intracelular de los iones de calcio también pueden deteriorar la contracción y la relajación<sup>11</sup>. Se afirma que otros mecanismos capaces de po-



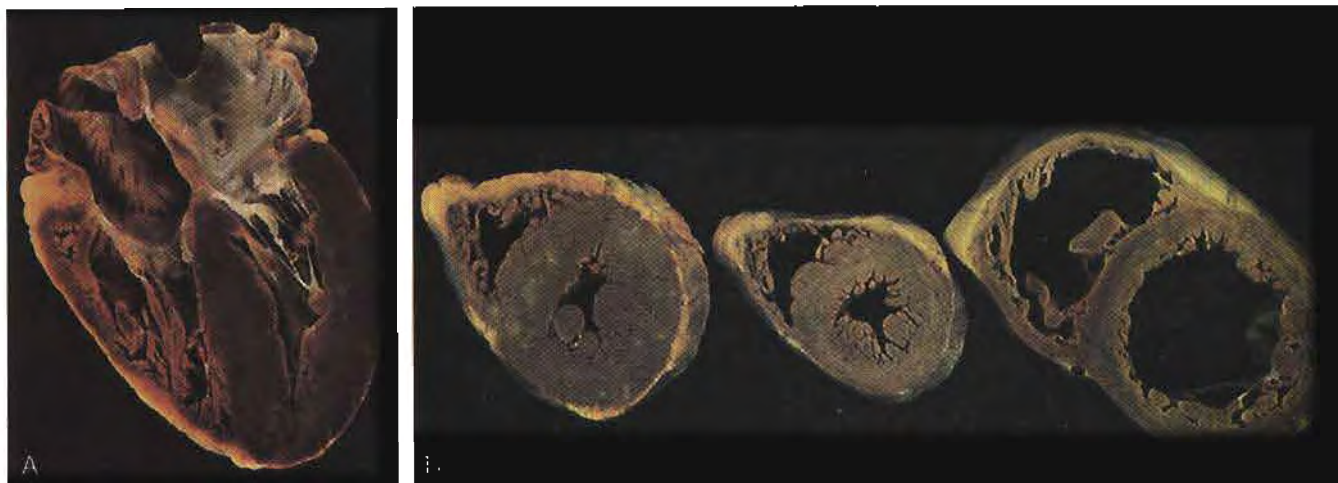


Figura 13-1

Hipertrofia ventricular izquierda. A, Hipertrofia por presión debida a obstrucción a la salida del ventrículo izquierdo. El ventrículo izquierdo se encuentra en la parte inferior derecha de esta fotografía apical de las cuatro cámaras del corazón. B, Morfología cardíaca alterada en la hipertrofia ventricular izquierda, sin dilatación y con ella, observada en unos cortes transversales del corazón. Comparada con un corazón normal (*en el centro*), los corazones hipertroficados por la presión (*a la izquierda y en A*) tienen aumento de la masa y una pared ventricular izquierda gruesa, mientras que el corazón hipertrofico y dilatado (*a la derecha*) tiene aumento de la masa pero un grosor disminuido de la pared. (De Edwards WD: *Cardiac anatomy and examination of cardiac specimens*. En Emmanouilides GC, et al [eds]; Moss and Adams' *Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents: Including the Fetus and Young Adults*, 5th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1995, p 86.)

tenciar la insuficiencia cardíaca son: la disminución de los impulsos adrenérgicos, la menor disponibilidad de calcio, el deterioro de la función mitocondrial y el espasmo de la microcirculación.

Hay pruebas que sugieren que la pérdida de miocitos por apoptosis puede contribuir al fracaso progresivo de la función miocárdica en los casos de hipertrofia<sup>12</sup>. La apoptosis, asociada sobre todo a las células en fase de división, puede representar un fracaso de los estímulos fisiopatológicos que reactivan el programa de crecimiento fetal de los miocitos cardíacos, posiblemente porque esas células ya no son capaces de avanzar a lo largo del ciclo celular hacia la mitosis.

Evidentemente, la geometría, la estructura y la composición (células y matriz extracelular) del corazón hipertrofico no son normales. Por tanto, la hipertrofia cardíaca constituye un sutil equilibrio entre los mecanismos compensadores (incluidos los nuevos sarcómeros) y las alteraciones estructurales, bioquímicas y moleculares posiblemente nocivas (como son: la disminución del cociente capilar/miocito; el aumento de tejido fibroso, y la síntesis de proteínas anormales que probablemente funcionan mal). No debe extrañar por tanto que la hipertrofia cardíaca prolongada evolucione con frecuencia hacia la insuficiencia cardíaca. En la Figura 13-2, se resume la serie de fenómenos, que se supone son primero beneficiosos y después nocivos, que le permiten al corazón responder a un aumento de su trabajo. Además de predisponer a la insuficiencia cardíaca congestiva, la hipertrofia ventricular izquierda es un factor de riesgo independiente de morbilidad y mortalidad cardíacas, especialmente de muerte súbita<sup>13</sup>.

Curiosamente, y en contraste con la hipertrofia patológica recién descrita, la hipertrofia secundaria a un ejercicio físico intenso y regular (*hipertrofia fisiológica*) corresponde al parecer a un grado mayor o más intenso del crecimiento normal, y sus efectos nocivos son mínimos o nulos.

Cualquiera que sea la causa subyacente de la insuficiencia cardíaca congestiva, cuando el corazón hipertrofico ya no puede adaptarse a unas demandas crecientes entran en juego varios mecanismos compensadores. Sin embargo, al final, incluso los mecanismos compensadores constituyen una sobrecarga añadida. La misma hipertrofia miocárdica puede volverse cada vez más nociva debido a que el aumento de las exigencias metabólicas de la masa muscular agrandada y la mayor tensión de la pared son los principales determinantes del consumo de oxígeno por el corazón. Los otros factores importantes son la frecuencia cardíaca y la contractilidad (el estado inotrópico, o fuerza de contracción).

En último término, la cardiopatía primaria y las sobrecargas compensadoras sobreañadidas reducen la reserva miocárdica. Entonces comienza a disminuir el volumen sistólico y el gasto cardíaco, lo que con frecuencia termina en la muerte. En la necropsia, el corazón de los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva se caracteriza generalmente por aumento de peso, dilatación de las cámaras y delgadez de las paredes, además de los cambios microscópicos de la hipertrofia, aunque la intensidad de esos cambios varía de un paciente a otro.

El grado de alteración estructural no siempre se corresponde con la intensidad del trastorno funcional, y el examen morfológico del corazón puede ser incapaz de distinguir entre un corazón lesionado, pero compensado, y otro que está descompensado. Además, muchas de las adaptaciones significativas y de los cambios morfológicos observados en la insuficiencia cardíaca congestiva no asientan en el corazón, sino que se deben a los efectos de la hipoxia y la congestión que el fracaso circulatorio acarrea en otros órganos y tejidos. Por tanto, la insuficiencia cardíaca congestiva constituye un proceso clínico que se caracteriza principalmente por manifestaciones ajenas al sistema cardiovascular, en dos direcciones: hacia delante (p. ej., riego sanguíneo disminuido de los órga-

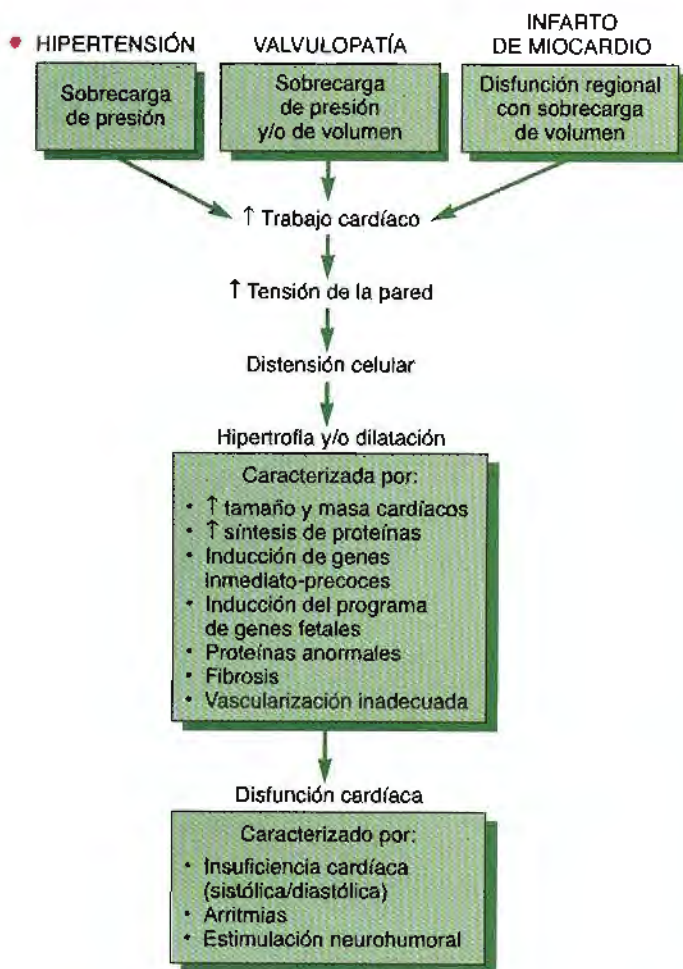


Figura 13-2

Representación esquemática de la secuencia de acontecimientos que llevan a la hipertrofia cardíaca y su evolución progresiva hacia la insuficiencia cardíaca, haciendo hincapié en los cambios celulares y extracelulares.

nos) y hacia atrás (edema pulmonar y periférico), que se expondrán a continuación.

Hasta cierto punto, los lados derecho e izquierdo del corazón actúan como dos unidades anatómicas y funcionales separadas. Por tanto, la insuficiencia cardíaca izquierda y la insuficiencia cardíaca derecha pueden aparecer independientemente. Ahora bien, como el sistema cardiovascular es un circuito cerrado, el fracaso de un solo lado de la circulación no puede existir durante mucho tiempo sin que al final se produzca una sobrecarga excesiva del otro, lo que acaba en una insuficiencia cardíaca global. A pesar de esta interdependencia, los conocimientos más claros de la fisiopatología y anatomía de la insuficiencia cardíaca se obtienen estudiando las dos circulaciones por separado.

## INSUFICIENCIA CARDÍACA IZQUIERDA

Como ya se señaló, la insuficiencia cardíaca izquierda se debe casi siempre a: 1) CI, 2) hipertensión arterial, 3) valvulopatías aórtica y mitral, y 4) enfermedades no isquémicas del

miocardio. Las consecuencias morfológicas y clínicas de la insuficiencia cardíaca izquierda se debe principalmente al remanso progresivo de la sangre en la circulación pulmonar y a los efectos del menor riego sanguíneo de los tejidos periféricos.

**MORFOLOGÍA.** Salvo en la obstrucción de la válvula mitral u otros procesos que reducen el tamaño del ventrículo izquierdo, esta cámara suele hipertrofiarse, y a menudo dilatarse, a veces de forma bastante masiva. El aumento secundario de tamaño de la aurícula izquierda seguido de fibrilación auricular (contracción desordenada y anárquica de la aurícula) puede reducir el volumen de eyección o producir estasis sanguínea y la posible formación de un trombo (especialmente en la orejuela). La fibrilación de la aurícula izquierda implica mayor riesgo de accidentes embólicos. Los efectos extracardíacos de la insuficiencia cardíaca izquierda se manifiestan sobre todo en los pulmones, aunque también se afectan los riñones y el cerebro.

**Pulmones.** La presión en las venas pulmonares se eleva y finalmente se transmite retrógradamente a los capilares y las arterias. Esto va seguido de congestión y edema pulmonar, con unos pulmones pesados y húmedos que se describen con detalle en los Capítulos 5 y 16. Aquí, basta con decir que los cambios del pulmón consisten, por este orden, en: 1) un trasudado perivascular e intersticial, sobre todo de los tabiques interlobulares, que es responsable de las líneas de Kerley B observadas con rayos X; 2) ensanchamiento edematoso progresivo de los tabiques alveolares; y 3) acumulación del líquido de edema en los espacios alveolares. Los macrófagos fagocitan las proteínas del líquido de edema que contienen hierro y la hemoglobina de los hematíes que salen de los capilares congestivos e incorporan ese hierro a la hemosiderina. Los macrófagos alveolares cargados de hemosiderina (llamados siderófagos o células de la insuficiencia cardíaca) son un signo de anteriores episodios de edema pulmonar.

Estos cambios anatómicos producen manifestaciones clínicas muy llamativas. La disnea suele ser la primera y principal molestia de los pacientes con insuficiencia cardíaca izquierda, y es una exageración del jadeo normal que sigue al ejercicio físico. Al empeorar, aparece ortopnea: una disnea en reposo que se alivia al sentarse o ponerse en pie. De ahí que el paciente con ortopnea tenga que dormir medio incorporado. La disnea paroxística nocturna es un empeoramiento de la ortopnea que consiste en ataques de disnea extrema que lindan con la asfixia y que suelen aparecer por la noche. La tos es un acompañante habitual de la insuficiencia cardíaca izquierda.

**Riñones.** El descenso del gasto cardíaco disminuye el riego renal, y esto activa al sistema renina-angiotensino-aldosterona, favoreciendo la retención de sal y agua con la consiguiente expansión del volumen sanguíneo y del líquido intersticial. Esta reacción compensadora puede favorecer el edema de pulmón en la insuficiencia cardíaca izquierda. La retención de sal es contrarrestada por la liberación del

péptido natriurético auricular por la aurícula dilatada, y esto actúa disminuyendo el volumen sanguíneo excesivo. Si el déficit de riego a los riñones es lo suficientemente intenso, la menor excreción de productos nitrogenados puede producir hiperazoemia, que en este caso es una **hiperazoemia prerrenal** (Capítulo 21).

**Cerebro.** En la insuficiencia cardíaca congestiva más avanzada, la hipoxia cerebral puede causar una **encefalopatía hipóxica** (Capítulo 30), con la consiguiente irritabilidad, menor duración de la atención y agitación, que puede empeorar hasta producir incluso estupor y coma.

## INSUFICIENCIA CARDÍACA DERECHA

La insuficiencia cardíaca derecha pura sólo aparece en algunas enfermedades. A menudo, es secundaria a una insuficiencia cardíaca izquierda porque cualquier aumento de presión en la circulación pulmonar causado por la insuficiencia cardíaca izquierda produce inevitablemente mayor sobrecarga sobre el lado derecho del corazón. Por eso, entre las causas de la insuficiencia cardíaca derecha deben incluirse todas las que provocan insuficiencia cardíaca izquierda.

La insuficiencia cardíaca derecha pura se debe sobre todo a una hipertensión pulmonar crónica intensa, y por eso se llama **cor pulmonale** (véase más adelante). En estos casos, el ventrículo derecho está agobiado por una sobrecarga de presión secundaria al aumento de las resistencias en la circulación pulmonar. La hipertrofia y dilatación se limitan generalmente al ventrículo y la aurícula derechas, aunque el abombamiento del tabique interventricular hacia la izquierda puede alterar la forma del corazón y causar insuficiencia del ventrículo izquierdo.

†Las principales consecuencias morfológicas y clínicas de la insuficiencia cardíaca derecha pura se distinguen de las de la insuficiencia cardíaca izquierda en que la congestión pulmonar es mínima, mientras que la ingurgitación de los territorios venosos periféricos y portales puede ser muy intensa.

### MORFOLOGÍA. Drenaje del sistema portohepático.

El hígado suele estar aumentado de peso y tamaño (**hepatomegalia congestiva**) y al corte presenta una intensa **congestión pasiva crónica** (véanse Figs. 5-3 y 19-35). El centro rojo y congestivo de los lobulillos hepáticos está rodeado por una zona periférica más pálida y a veces adiposa. En algunos casos, especialmente cuando existe también insuficiencia cardíaca izquierda, la intensa hipoxia central produce **necrosis centrolobulillar** junto a la congestión sinusoidal. En la insuficiencia cardíaca derecha de larga duración, las zonas centrales se vuelven fibrosas con el tiempo, dando lugar a la llamada **esclerosis o cirrosis cardíaca** (Capítulo 19).

La insuficiencia cardíaca derecha también provoca aumento de presión en la porta y sus venas tributarias. La congestión produce un bazo aumentado de tamaño y tenso (**esplenomegalia congestiva**). Microscópicamente, se observa una acusada

dilatación sinusoidal. Cuando la congestión se prolonga, el bazo puede llegar a pesar de 300 a 500 g (normal, 150 g aproximadamente). También puede aparecer edema crónico de la pared intestinal, y en algunos pacientes puede dificultar la absorción de los nutrientes. Además, la acumulación anormal de trasudado en la cavidad peritoneal puede dar lugar a **ascitis**.

**Riñones.** La congestión renal es más notable en la insuficiencia cardíaca derecha que en la izquierda, produciendo mayor retención de líquidos, edema periférico e hiperazoemia más acusada.

**Cerebro.** Pueden aparecer síntomas prácticamente idénticos a los de la insuficiencia cardíaca izquierda, que corresponden a la congestión venosa y la hipoxia del sistema nervioso central.

**Espacios pleural y pericárdico.** A veces hay derrames en la cavidad pleural (especialmente en el lado derecho) y en el saco pericárdico. En los derrames pleurales puede acumularse desde 100 mL hasta 1 L de líquido. Los grandes derrames pueden causar atelectasia parcial del pulmón correspondiente.

**Tejido subcutáneo.** El edema de las partes declive, especialmente de tobillos y pies, y el edema pretibial es algo característico de la insuficiencia cardíaca derecha. En los pacientes encamados prolongadamente, el edema puede ser preferentemente presacro. El edema masivo y generalizado se llama **anasarca**.

Así pues, los efectos de la insuficiencia cardíaca izquierda pura se deben en gran parte a la congestión y al edema pulmonar. En cambio, los síntomas respiratorios pueden faltar o ser insignificantes en la insuficiencia cardíaca derecha, donde existe un cuadro de congestión venosa periférica (y portar) con hepatomegalia y esplenomegalia, edema periférico, derrame pleural y ascitis. *Sin embargo, en muchos casos de franca descompensación cardíaca crónica, los pacientes presentan el cuadro de la insuficiencia cardíaca congestiva biventricular, que abarca las manifestaciones clínicas del fullo de ambos lados, derecho e izquierdo, del corazón.*

## TIPOS DE CARDIOPATÍAS

Después de esta introducción sobre las bases generales de la anatomía funcional del corazón y de la insuficiencia cardíaca, podemos estudiar ahora los principales tipos de cardiopatías. Hay cinco clases de enfermedades que justifican casi por completo la mortalidad causada por las cardiopatías:

1. La CI.
2. La cardiopatía hipertensiva (sistémica y pulmonar).
3. Las cardiopatías valvulares.
4. Las miocardiopatías no isquémicas (primarias).
5. Las cardiopatías congénitas.

Como la CI provoca un 80 a 90 % de esas muertes, se comentará en primer lugar.

## Cardiopatía isquémica

La CI es la denominación genérica de un grupo de síndromes íntimamente relacionados que producen *isquemia* miocárdica, es decir, un desequilibrio entre el aporte (riego sanguíneo) y las demandas de sangre oxigenada por el corazón. La isquemia se caracteriza no sólo por el déficit de oxígeno, sino también por una menor disponibilidad de nutrientes y una eliminación insuficiente de los metabolitos de desecho (Capítulo 1). La hipoxemia sola (es decir, el transporte disminuido de oxígeno por la sangre), desencadenada por una cardiopatía congénita cianótica, una anemia intensa o una neuropatía avanzada, es menos nociva que la isquemia, porque en la hipoxemia se mantiene el riego sanguíneo y también, por tanto, el aporte de sustratos metabólicos y la eliminación de los residuos.

En más del 90 % de los casos, la causa de la isquemia miocárdica es la disminución del riego coronario debido a obstrucción aterosclerótica de las arterias coronarias. Por tanto, es frecuente llamar a la CI coronariopatía o cardiopatía coronaria. En la mayoría de los casos, hay un largo período (decenios) de aterosclerosis coronaria silenciosa y lentamente progresiva antes de que los trastornos se manifiesten. Así pues, los síndromes de la CI son solamente las manifestaciones tardías de una aterosclerosis coronaria que, probablemente, comenzaron durante la infancia o la adolescencia (Capítulo 12).

Ciertos procesos agravan la isquemia al aumentar las exigencias de energía por parte del corazón (p. ej., en la hipertrofia), el descenso de la presión arterial (p. ej., en el shock) o la hipoxemia. Es más, la elevación de la frecuencia cardíaca no sólo incrementa las demandas al aumentar el número de contracciones por unidad de tiempo, sino que además disminuye el riego sanguíneo al abreviar la duración de la diástole (que es cuando se produce la perfusión coronaria) con respecto a la sístole.

El riesgo de que una persona presente una CI manifiesta depende en parte del número, distribución e intensidad de las estrecheces causadas por las placas ateroscleróticas. Con todo, las manifestaciones clínicas de la CI son poco previsible partiendo de estas observaciones anatómicas. Es más, existe una extraordinaria variación en la forma de expresión de la enfermedad: desde el anciano que padece una aterosclerosis coronaria intensa y que nunca ha tenido síntomas, hasta el adulto joven previamente asintomático a quien una moderada obstrucción coronaria le lleva inesperadamente a consultar a causa de un infarto agudo de miocardio (IM) o que sufre una muerte cardíaca súbita. Las razones de la heterogeneidad de este proceso son complejas. Sin embargo, el comienzo frecuentemente brusco y variable depende en gran parte del sustrato anatómico-patológico de los llamados síndromes coronarios agudos de la CI (que son la angina inestable, el IM agudo y, para lo que nos interesa, dada su base fisiopatológica a menudo muy parecida, la muerte súbita), sustrato que depende de la imprevisible y brusca transformación de una placa aterosclerótica estable en una lesión aterotrombótica inestable, y potencialmente amenazadora para la vida, que sufre erosión superficial, ulceración, fisurización, rotura o hemorragia profunda, y a menudo una trombosis sabreadañada. En aras de la sencillez, esta serie de cambios de las lesiones ateroscleróticas se llama rotura o cambio brusco de la placa. Pero, en general, las manifestaciones clínicas de la CI pueden dividirse en cuatro síndromes:

1. *IM*, la forma más importante de CI, en el que la duración e intensidad de la isquemia es suficiente para producir la muerte del músculo cardíaco.
2. *Angina de pecho*, de la que existen tres variedades: angina estable, angina de Prinzmetal y angina inestable (esta última es la más peligrosa, pues suele preceder a un IM).
3. *Cardiopatía isquémica crónica* con insuficiencia cardíaca.
4. *Muerte súbita cardíaca*.

**Epidemiología.** La CI, en sus distintas formas, es la primera causa de muerte en ambos sexos en EE.UU. y otros países industrializados. Cada año fallecen por CI casi 500 000 estadounidenses. Por impresionantes que sean estos datos, son mejores que los que predominaron hace algunos decenios. Desde 1980, la mortalidad global por CI ha descendido en EE.UU. en cerca de un tercio, debido a: 1) la prevención lograda al eliminar los factores de riesgo, como fumar, elevación del colesterol en sangre, la hipertensión arterial y la vida sedentaria<sup>14, 15</sup>, y 2) los progresos terapéuticos, entre ellos nuevos medicamentos, unidades de cuidados coronarios, trombólisis del IM, angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), endoprótesis (*stent*) intravasculares, cirugía de derivación coronaria y tratamiento más correcto de las arritmias<sup>16, 17</sup>. Para reducir más los riesgos quizá sea necesario el mantenimiento de una glucemia normal en los diabéticos, el tratamiento sustitutivo con estrógenos después de la menopausia, el descenso de los lípidos y el empleo de antioxidantes, y la profilaxis con aspirina de los varones de mediana edad (véase Capítulo 12). Sin embargo, las tasas de mortalidad por enfermedades cardiovasculares siguen elevándose actualmente en EE.UU. y en todo el mundo.

**Patogenia.** El factor dominante en la etiología de los síndromes de la CI es la disminución relativa del riego coronario con respecto a las demandas del miocardio, debida en gran parte a una compleja interacción entre un estrechamiento aterosclerótico fijo de las arterias coronarias epicárdicas, la trombosis intraluminal superpuesta a una placa aterosclerótica rota, la agregación plaquetaria y el espasmo. A continuación, se detallan estos factores y sus interacciones.

**Papel de la obstrucción coronaria fija.** Más del 90 % de los pacientes con CI tienen aterosclerosis coronaria, que compromete el riego sanguíneo (obstrucciones *fijas*). La mayoría, aunque no todos, tiene una o más lesiones que producen una reducción del 75 %, como mínimo, de la superficie de sección de una por lo menos de las arterias epicárdicas principales, un umbral de obstrucción donde el aumento del flujo coronario proporcionado por la vasodilatación compensadora ya no basta para cubrir ni siquiera un aumento moderado de las demandas del miocardio.

Aunque puede estar afectado únicamente un tronco coronario epicárdico principal, es más frecuente la lesión de dos vasos o de los tres: LAD, LCX y RCA. Las placas estenosantes de importancia clínica pueden situarse en cualquier punto de estos vasos, pero predominan en los primeros centímetros de la LAD y la LCX y a lo largo de la RCA. A veces, las principales ramas epicárdicas secundarias también están afectadas (es decir, las ramas diagonales de la LAD, las ramas marginales obusas de la LCX, o la rama descendente posterior de la RCA, aunque la aterosclerosis de las ramas intramurales es rara). No obstante, el comienzo de los síntomas y el pronóstico dependen no sólo de la extensión e intensidad de la lesión

anatómica fija y crónica, sino también y sobre todo de los cambios dinámicos que experimenta la morfología de la placa coronaria (que se va a estudiar).

**Importancia del cambio brusco de la placa.** En la mayoría de los pacientes, la isquemia coronaria que subyace en los síndromes coronarios agudos (angina inestable, IM agudo y [en muchos casos] la muerte cardíaca brusca) es desencadenada por un cambio brusco de la placa, seguido de trombosis (Figs. 13-3 y 13-4)<sup>18, 19</sup>. El fenómeno iniciador es casi siempre la rotura de placas preexistentes que son sólo parcialmente estenosantes, junto con:

- **Hemorragia en el seno del ateroma**, que aumenta su volumen.
- **Rotura o fisurización**, que deja al descubierto los constituyentes sumamente trombógenos de la placa.
- **Erosión o ulceración**, que pone en contacto a la membrana basal subendotelial trombogénica con la sangre.

Aunque los factores que desencadenan estas alteraciones agudas de la morfología de la placa son dudosos, la rotura implica una incapacidad de la placa para resistir a los estrés mecánicos excesivos. Quizá sean importantes algunos factores extrínsecos e intrínsecos. Los estímulos adrenérgicos pueden acentuar los estrés físicos que sufre la placa a consecuencia de la hipertensión arterial o de un vasoespasma local. Los estímulos adrenérgicos asociados al despertar favorecen una acusada periodicidad circadiana cuando comienza el IM agudo, cuya máxima incidencia entre las 6 de la mañana y las 12 de mediodía coincide con un ascenso, en oleada, de la presión arterial e, inmediatamente después, con una reactividad plaquetaria más intensa<sup>20</sup>. La aspirina, un fármaco que se sabe que interfiere la función plaquetaria, reduce la mayor incidencia matutina del IM agudo. Curiosamente, el inesperado aumento de individuos que sufrieron muerte súbita cardíaca durante el terremoto de 1994 en Northridge (Los Ángeles) se ha atribuido a los estímulos adrenérgicos relacionados con el estrés emocional<sup>21</sup>.

La estructura y composición de la placa son dinámicas y pueden favorecer la tendencia a romperse<sup>22, 23</sup>. Las lesiones rotas tienen típicamente una morfología claramente excéntrica (la placa no rodea la circunferencia del vaso de modo uniforme), y un gran núcleo central blando de residuos necróticos y lípidos, abundantes macrófagos y sólo una fina envoltura fibrosa. La degradación del colágeno, que es el principal componente de la envoltura fibrosa, puede ser un factor importante que favorezca la rotura de la placa. La rotura supone la intervención de las metaloproteinasas expresadas por los macrófagos en el ateroma. Es más, a menudo existen fisuras en la unión entre la envoltura fibrosa y el segmento arterial inmediato normal que no contiene placa, un lugar donde se producen los máximos estrés mecánicos inducidos por el flujo sanguíneo dentro de la placa.

Se sabe ahora que la lesión previa responsable del IM y otros síndromes coronarios agudos no suele ser una lesión muy estenótica ni importante hemodinámicamente antes de que aparezcan los cambios bruscos de la placa. Las lesiones más peligrosas son las estenosis moderadas (del 50 al 75 %) y los ateromas ricos en lípidos, incapaces por sí mismos de provocar una angina estable antes de romperse. Por tanto, muchos adultos actualmente asintomáticos del mundo industrial soportan un riesgo real, aunque imprevisible, de sufrir un acci-

dente coronario catastrófico. Esta afirmación se apoya en algunos datos inquietantes. Primero, un ateroma de tamaño moderado tiene con frecuencia una morfología compleja, con un núcleo blando bien desarrollado capaz de romperse. Segundo, las placas que producen una obstrucción suficiente para reducir el flujo intensamente sólo son capaces de soportar estrés mecánicos igualmente disminuidos en sus paredes, convirtiendo la rotura en un fenómeno más probable. Tercero, las oclusiones intensas pero de desarrollo lento estimulan la formación de vasos colaterales capaces de proteger contra el infarto. Finalmente, la isquemia miocárdica repetida pero no mortal puede tener un papel protector frente al infarto por algún mecanismo (llamado de *preacondicionamiento*, véase más adelante) que todavía no conocemos.

Se han reunido pruebas que indican que la rotura de la placa y las consiguientes agregación plaquetaria y trombosis intraluminal son complicaciones frecuentes, repetidas, y a menudo silenciosas del ateroma. Además, la curación sin síntomas de las placas rotas y de la trombosis sobreañadida es un importante mecanismo favorecedor del crecimiento de las lesiones ateroscleróticas.

**Importancia del trombo coronario.** Como ya se mencionó, la trombosis parcial o completa que acompaña a la rotura de una placa es esencial en la patogenia de los síndromes coronarios agudos. En el IM transmural agudo, el trombo sobreañadido a una placa previa, pero sólo parcialmente estenosante, lo ha convertido en una masa totalmente obstructiva (véase más adelante el estudio del infarto transmural frente al infarto subendocárdico). En cambio, en la angina inestable, en el infarto subendocárdico agudo, o en la muerte súbita cardíaca, la obstrucción de la luz por el trombo suele ser incompleta. Además, en la angina inestable existe una relación temporal entre el dolor torácico y la formación, en la circulación coronaria, de tromboxano A<sub>2</sub> y de otros factores plaquetarios, sugiriendo que estos mediadores se encuentran en los sitios de rotura de la placa y de trombosis mural transitoria dispuestos a acentuar la agregación plaquetaria y la vasoconstricción<sup>24</sup>. Existen factores ajenos a las plaquetas que aumentan el poder trombótico, como el fibrinógeno en concentraciones elevadas, la disminución del inhibidor I del activador del plasminógeno (un inhibidor de la fibrinólisis) y los niveles elevados de lipoproteína (a) (una forma de lipoproteínas de baja densidad que inhibe la fibrinólisis).

El trombo mural también puede causar embolias. En la necropsia de los pacientes que padecieron angina inestable pueden encontrarse microinfartos o pequeños fragmentos de material trombótico en la circulación intramiocárdica distal. Finalmente, el trombo es un potente activador de numerosas señales relacionadas con el crecimiento de las fibras musculares lisas que puede favorecer al aumento de tamaño de las lesiones ateroscleróticas (Capítulo 12).

**Papel de la vasoconstricción.** La vasoconstricción compromete el tamaño de la luz y es capaz de incrementar las fuerzas mecánicas locales que favorecen la rotura de la placa. En las lesiones de ateroma, la vasoconstricción es estimulada por: 1) los agonistas adrenérgicos circulantes, 2) la cantidad de plaquetas liberadas localmente, 3) la menor secreción de factores de relajación de las células endoteliales (p. ej., óxido nítrico) con respecto a los factores de constricción vascular (p. ej., la endotelina), debido al trastorno funcional del endotelio que se asocia al ateroma, y posiblemente 4) los mediadores

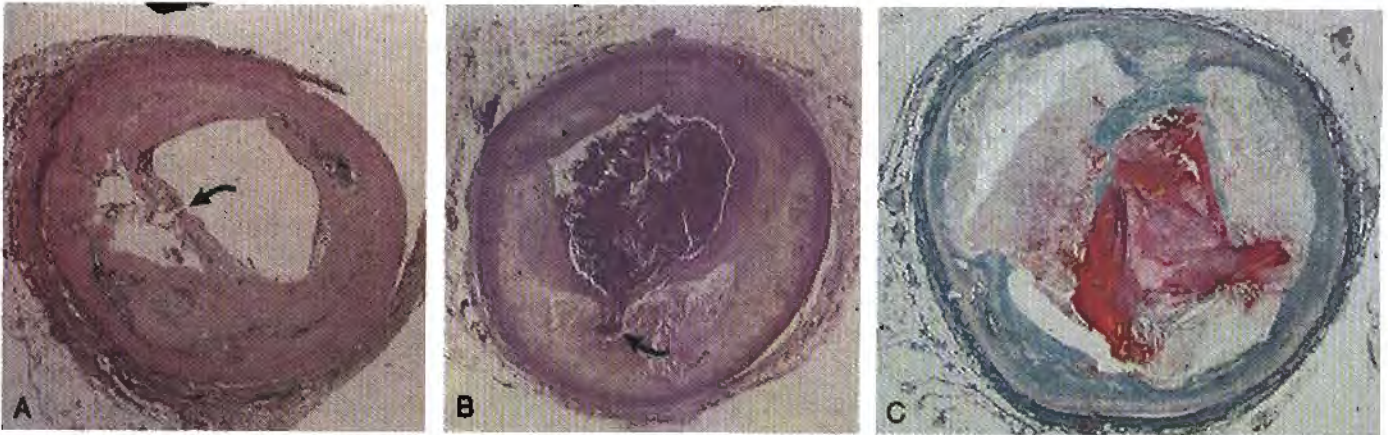


Figura 13-3

Rotura de una placa aterosclerótica. A, Rotura de la placa sin trombo sobreañadido en un paciente que falleció bruscamente. B, Trombosis coronaria aguda sobreañadida a una placa aterosclerótica con rotura focal de la envoltura fibrosa, que desencadena un infarto de miocardio mortal. C, Rotura masiva de una placa con trombo sobreañadido, que precipita también un infarto de miocardio (tinción especial para destacar la fibrina en rojo). En A y B hay una flecha que señala el sitio de rotura de la placa. (B de Schoen FJ: *Interventional and Surgical Cardiovascular Pathology: Clinical Correlations and Basic Principles*. Philadelphia, WB Saunders, 1989, p 61.)

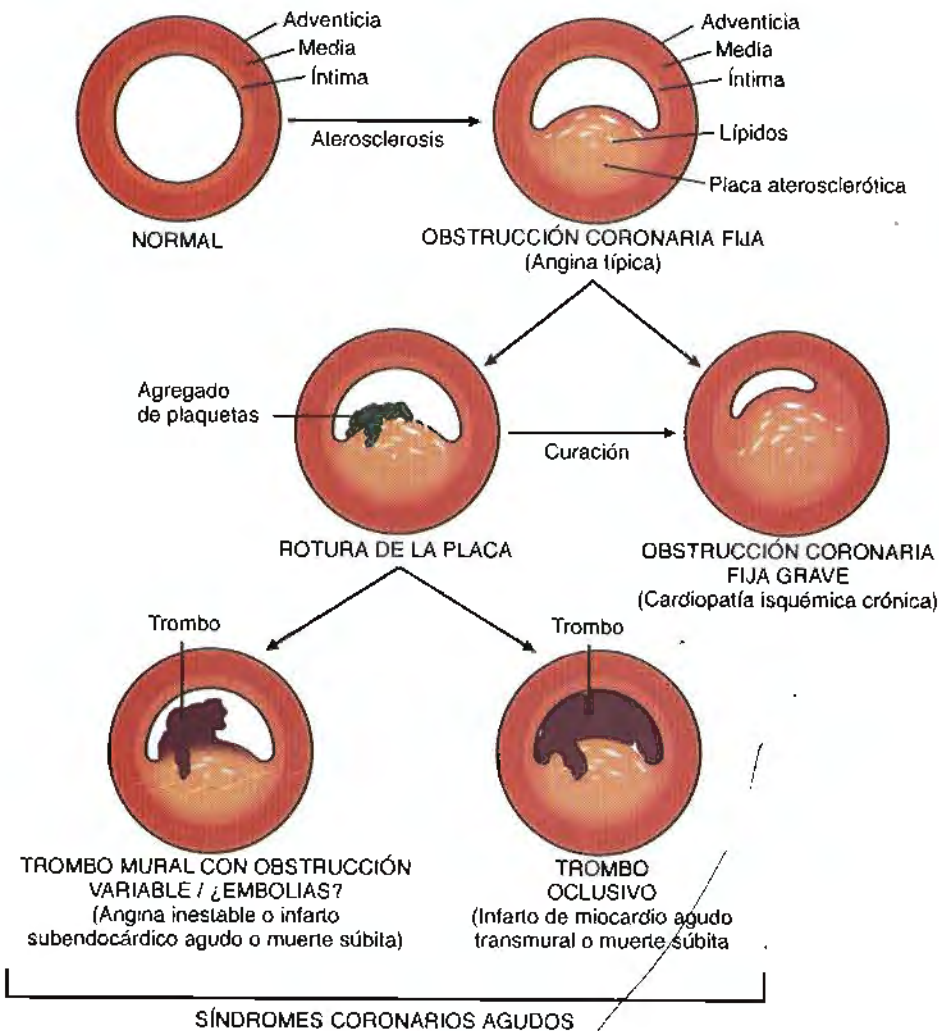


Figura 13-4

Representación esquemática del avance sucesivo de una lesión de la arteria coronaria, comenzando por una placa crónica estable causante de angina típica y que da lugar a varios síndromes coronarios agudos. (Modificado y rediseñado de Schoen FJ: *Interventional and Surgical Cardiovascular Pathology: Clinical Correlations and Basic Principles*, Philadelphia, WB Saunders, 1989, p 63.)

liberados por las células inflamatorias perivasculares (p. ej., los mastocitos).

★ *En resumen, los síndromes coronarios agudos (IM agudo, angina inestable y, a menudo, la muerte súbita) tienen la misma base fisiopatológica: la rotura de una placa aterosclerótica de las coronarias acompañada de la formación de un trombo intraluminal de plaquetas-fibrina (Cuadro 13-2). La angina estable se debe a unas demandas de oxígeno por el miocardio que superan la capacidad de unas arterias coronarias muy estenosadas para atenderlas, pero no suele asociarse a la rotura de una placa. La angina inestable aparece tras un cambio brusco de la morfología de la placa, que provoca un trombo mural o una agregación plaquetaria parcialmente oclusivas, y una vasocanstricción que da lugar a descensos acusados pero transitorios del riego coronario. En algunos casos aparecen microinfartos distales secundarios a tromboembolias. En el IM, el cambio brusco de la placa provoca una oclusión trombótica completa. Finalmente, la muerte súbita suele deberse a una lesión coronaria donde la placa rota y, a menudo, un trombo parcial producen isquemia miocárdica regional seguida de una arritmia ventricular mortal.*

## ANGINA DE PECHO

La angina de pecho es una manifestación compleja de la CI caracterizada por crisis paroxísticas, habitualmente repetidas, de dolor o molestia torácica subesternal o precordial (variablemente descrita como constrictiva, opresiva, sofocante o incisiva) causada por una isquemia miocárdica transitoria (de 15 segundos a 15 minutos de duración) que no llega a provocar la necrosis celular característica del infarto. Hay tres clases, parcialmente coincidentes, de angina de pecho: 1) la angina estable o típica, 2) la angina de Prinzmetal o variante, y 3) la angina inestable o in crescendo. Las tres se deben a diversas combinaciones de mayor demanda miocárdica y menor perfusión miocárdica, como consecuencia de placas estenosadas fijas, placas rotas, vasoespasmos, trombosis, agregación plaquetaria y embolias. Además, cada vez se sabe con más claridad que no todos los accidentes isquémicos son percibidos por los pacientes, aunque esos accidentes tengan implicaciones pronósticas desfavorables (*isquemia silente*).

La angina estable, la forma más frecuente y llamada por ello angina de pecho típica, parece deberse a una reducción del riego coronario hasta un nivel crítico como consecuencia de una aterosclerosis crónica y estenosante de las coronarias; el corazón se vuelve vulnerable a cualquier nueva isquemia

cada vez que aumentan las demandas, como las producidas por el ejercicio físico, la excitación emocional y cualquier otro factor que aumente el trabajo cardíaco. La angina de pecho típica suele aliviarse con el reposo (que disminuye las demandas) o la nitroglicerina, un potente vasodilatador (pues aunque las coronarias suelen estar dilatadas al máximo por factores reguladores intrínsecos, también reduce el trabajo cardíaco al producir vasodilatación periférica). En casos especiales, el vasoespasmos local puede contribuir al desequilibrio entre aporte y demandas.

La angina inestable de Prinzmetal es una forma poco frecuente de angina episódica que aparece en reposo; se ha comprobado que se debe a un espasmo coronario. El segmento ST suele estar elevado en el electrocardiograma (ECG), y es un signo de isquemia transmural. Aunque las personas con esta forma de angina pueden tener una aterosclerosis coronaria bastante significativa, las crisis anginosas no están relacionadas con la actividad física, con la frecuencia cardíaca ni con la tensión arterial. En general, la angina de Prinzmetal responde rápidamente a los vasodilatadores como la nitroglicerina, y a los calcioantagonistas.

La angina inestable o in crescendo se refiere a un tipo de dolor que aparece con una frecuencia cada vez mayor, es desencadenada por esfuerzos cada vez menos intensos, ocurre a menudo en reposo y tiende a ser de mayor duración. Como se señaló antes, en la mayoría de los pacientes, la angina inestable se debe a la rotura de una placa aterosclerótica con trombosis parcial (mural) sobreañadida y, posiblemente, a embolia o a espasmo (o a ambos). Aunque es poco probable que la isquemia de la angina inestable sea capaz de causar un infarto clínicamente detectable, la angina inestable es un anuncio de un próximo IM agudo en muchos pacientes. Por tanto, este síndrome se llama a veces *angina preinfarto*. Dentro del espectro de la CI, la angina inestable ocupa una situación intermedia entre la angina inestable, por un lado, y el IM, por otro.

## INFARTO DE MIOCARDIO

El IM, conocido también como *ataque al corazón* es, con mucha diferencia, la forma más importante de CI y la primera causa de muerte en EE.UU. y en los países industrializados. En EE.UU., alrededor de 1.5 millones de personas sufren al año un IM, y un tercio aproximadamente de ellos muere. Al menos 250 000 personas mueren cada año de un ataque al corazón antes de llegar al hospital.

Tabla 13-2. LESIONES ANATOMOPATOLOGICAS DE LAS ARTERIAS CORONARIAS EN LA CARDIOPATIA ISQUEMICA

Síndrome	Estenosis	Rotura de la placa	Trombo asociado a la placa
Angina estable	> 75 %	No	No
Angina inestable	Variable	Frecuente	No oclusivo, frecuentes tromboembolias
Infarto de miocardio transmural	Variable	Frecuente	Oclusivo
Infarto de miocardio subendocárdico	Variable	Variable	Muy variable, puede faltar, ser parcial/completo, o estar lisado
Muerte súbita	Suele ser intensa	Frecuente	A menudo hay pequeños agregados de plaquetas o trombos y/o tromboembolias

• **Infarto transmural e infarto subendocárdico.** La mayoría de los infartos de miocardio son *transmurales*, en los que la necrosis isquémica afecta a todo o casi todo el espesor de la pared ventricular, siguiendo la distribución de una arteria coronaria. Este tipo de infarto suele asociarse a una aterosclerosis coronaria crónica, a cambios bruscos de la placa y a una trombosis totalmente obstructiva sobreañadida (como se señaló anteriormente). En cambio, un infarto subendocárdico (no transmural) es un área de necrosis isquémica que sólo afecta al tercio o, como mucho, a la mitad interna de la pared ventricular, y que se extiende lateralmente más allá del territorio irrigado por una sola arteria coronaria. Como se indicó antes, la zona subendocárdica es normalmente la región del miocardio menos perfundida y, por tanto, la más vulnerable a cualquier reducción del flujo coronario. En la mayoría de los infartos subendocárdicos hay una aterosclerosis coronaria difusamente estenosante y una disminución del flujo coronario, pero no hay rotura de placa ni trombosis sobreañadida. Ahora bien, estas dos clases de infarto están muy relacionadas porque, en los modelos experimentales, el infarto transmural comienza por una zona de necrosis subendocárdica que poco a poco engloba a todo el espesor de la pared ventricular (véase más adelante). Por tanto, el infarto subendocárdico puede aparecer como consecuencia de la rotura de una placa e ir seguido de un trombo coronario, que llega a lisarse antes de que la necrosis miocárdica se extienda y abarque a casi todo el espesor de la pared. Sin embargo, los infartos subendocárdicos también pueden deberse a un descenso suficientemente intenso y prolongado de la presión arterial, como en el shock; en los casos de hipotensión global, los infartos subendocárdicos resultantes suelen ser circunferenciales, más que limitados al territorio regado por una sola de las principales arterias coronarias.

**Incidencia y factores de riesgo.** Los factores de riesgo de la aterosclerosis, causa principal de la CI en general, se estudian con detalle en el Capítulo 12 y no se repetirán aquí. El IM puede aparecer prácticamente a cualquier edad, pero su frecuencia aumenta progresivamente con la edad y cuando existen factores predisponentes a la aterosclerosis, como la hipertensión, tabaquismo, diabetes mellitus, hipercolesterolemia familiar y otras causas de hiperlipoproteinemia. Casi el 10 % de los infartos de miocardio se producen en personas menores de 40 años, y un 45 % en menores de 65 años. Ambas razas, blanca y negra, se afectan por igual. A lo largo de toda la vida, los varones soportan un riesgo considerablemente mayor de IM que las mujeres, diferencia que disminuye progresivamente en la edad avanzada. Las mujeres están notablemente protegidas frente al IM durante su vida fértil, salvo en el caso de que tengan algún proceso que favorezca la aterogénesis. El descenso de los estrógenos después de la menopausia favorece posiblemente el desarrollo rápido de las coronariopatías. Hay pruebas epidemiológicas muy sugestivas de que la hormonoterapia de sustitución después de la menopausia protege a las mujeres del IM gracias a una corrección favorable de los factores de riesgo, si bien esto se acompaña de un ligero aumento del riesgo del cáncer de mama y de endometrio<sup>25</sup>.

**Patogenia.** A continuación, se expondrán la base y las consecuencias de la isquemia miocárdica, especialmente la relacionada con el infarto transmural.

• **Oclusión coronaria.** En casi todos los infartos transmurales agudos, se ha producido una interacción dinámica de algu-

nos o todos los factores siguientes: aterosclerosis coronaria intensa, cambio brusco de la placa ateromatosa (p. ej., rotura), activación sobreañadida de las plaquetas, trombosis y vasoespasmo, finalizando todo ello en la formación de un trombo coronario oclusivo superpuesto a una placa rota. Además, la situación puede empeorar si aumentan las demandas miocárdicas (como en la hipertrofia o la taquicardia) o si hay compromiso hemodinámico (como al descender la presión arterial). A veces, la circulación colateral permite que siga llegando sangre a las zonas isquémicas por alguna rama apenas obstruida del árbol coronario, esquivando el sitio de la obstrucción y protegiendo así al individuo de las consecuencias de una oclusión coronaria aguda. En los casos típicos de IM, se puede invocar la siguiente secuencia de acontecimientos:

- *El primer fenómeno es un cambio morfológico brusco de la placa ateromatosa (es decir, la rotura), que se manifiesta por hemorragia dentro de la placa, erosión o ulceración, o por rotura o fisurización.*
- Al quedar al descubierto el colágeno subendotelial y el contenido de la placa necrosada, se produce *adhesión, agregación, activación y liberación de potentes factores agregantes de las plaquetas,* como el tromboxano A<sub>2</sub>, serotonina y factores plaquetarios 3 y 4; se estimula el vasoespasmo.
- Otros mediadores activan la vía extrínseca de la coagulación y aumentan el tamaño del trombo.
- *Con frecuencia, el trombo evoluciona y, en cuestión de minutos, obstruye totalmente la luz del vaso coronario responsable.*

Las pruebas que sostienen esta sucesión de hechos son convincentes y proceden de: 1) los estudios de necropsias de pacientes fallecidos de IM agudo, 2) las angiografías demostrativas de la elevada frecuencia de la oclusión trombótica poco después del IM, 3) la elevada eficacia de la trombólisis y la angioplastia primaria, así como la demostración de lesiones ateroscleróticas residuales rotas en las angiografías realizadas después de la trombólisis. Aunque una angiografía coronaria practicada en las 4 horas siguientes al comienzo de un IM evidente descubre una arteria coronaria trombada en casi el 90 % de los casos, este dato se encuentra sólo en un 60 % aproximadamente cuando la angiografía se realiza 12 a 24 horas después del comienzo<sup>26</sup>. Por tanto, algunas oclusiones al menos parece que desaparecen espontáneamente con el paso del tiempo, bien por lisis del trombo, o bien por cese del espasmo, o por ambas cosas. Una lisis espontánea ocurrida más allá de algunas horas después de iniciarse un IM es incapaz de salvar una parte sustancial del miocardio funcionalmente útil.

En un 10 % aproximadamente de los casos, el IM transmural agudo no se acompaña de trombosis de la placa aterosclerótica favorecida por la rotura. Pueden intervenir entonces otros mecanismos, como los siguientes:

- **Vasoespasmo:** aislado, intenso y bastante prolongado, con o sin aterosclerosis coronaria, y acompañado quizá de agregación plaquetaria.
- **Embolia:** procedente de la aurícula izquierda y asociada a fibrilación auricular, causada por un trombo mural del hemicardio izquierdo, una endocarditis vegetante, o bien una *embolia paradójica* procedente del hemicardio derecho o de las venas periféricas, que pasa a la circulación general a



través de un agujero oval permeable, para acabar en una oclusión coronaria.

■ **Inexplicable:** en dos tercios aproximadamente de estos casos no hay signos angiográficos de obstrucción de las coronarias. A veces, esto puede deberse a enfermedades raras de los pequeños vasos coronarios intramurales, a afecciones hematológicas como las hemoglobinopatías, y a otros procesos.

**Respuesta del miocardio.** El resultado final de la obstrucción coronaria es la pérdida del riego sanguíneo esencial para el miocardio (Fig. 13-5), lo que va seguido de profundas consecuencias funcionales, bioquímicas y morfológicas. La oclusión de una arteria coronaria principal da lugar a isquemia y posiblemente a la muerte celular de toda la región anatómica irrigada por esa arteria (llamada área de riesgo), que es más acusada en la región subendocárdica. El pronóstico depende en gran parte de la intensidad y duración del déficit del riego.

La primera consecuencia bioquímica importante de la isquemia miocárdica es la interrupción de la glucólisis aerobia (y el comienzo, por tanto, de la glucólisis anaerobia) en cuestión de segundos, dando lugar a una producción insuficiente de los fosfatos de alta energía (como el fosfato de creatina y el trifosfato de adenosina [ATP]), y a la acumulación de productos de degradación potencialmente nocivos (p. ej., ácido láctico). Como la función miocárdica es sumamente sensible a la isquemia intensa, en los 60 segundos siguientes al comienzo de la misma se produce un descenso acusado de la



Figura 13-5

Angiograma posmortem mostrando la cara posterior del corazón de un paciente fallecido durante la evolución de un infarto agudo de miocardio. La parte distal de la arteria coronaria derecha está totalmente ocluida por un trombo agudo (flecha) y hay una extensa zona de hipoperfusión miocárdica que afecta a la parte posterior de los ventrículos izquierdo y derecho (puntas de flecha). El corazón se ha fijado perfundiendo las arterias coronarias con glutaraldehído y aclarando con metilsalicilato, seguido de la inyección intracoronaria de un polímero de silicona. Fotografía por cortesía de Lewis L. Lainey. (De Schoen FJ. *Interventional and Surgical Cardiovascular Pathology: Clinical Correlations and Basic Principles*. Philadelphia, WB Saunders, 1989, p 60. Cortesía de Lewis L. Lainey.)

Tabla 13-3. TIEMPO APROXIMADO DE COMIENZO DE LOS ACONTECIMIENTOS CLAVE EN LOS MIOCITOS CARDIACOS ISQUEMICOS

Fenómeno	Tiempo
↑ Comienzo del agotamiento del ATP	Segundos
Pérdida de contractilidad	< 2 minutos
Disminución del ATP	
a un 50 % de lo normal	10 minutos
a un 10 % de lo normal	40 minutos
Lesión celular irreversible	20-40 minutos
Lesión de la microcirculación	> 1 hora

ATP, trifosfato de adenosina.

contractilidad capaz de desencadenar una insuficiencia cardíaca aguda. Como se detalla en el Capítulo 1, pocos minutos después de iniciarse la isquemia también se producen cambios ultraestructurales (p. ej., relajación de miofibrillas, agotamiento del glucógeno, hinchazón mitocondrial y celular). Pero estos primeros cambios son potencialmente reversibles, y la muerte celular no es inmediata. Como se ha demostrado experimentalmente en el perro, sólo una isquemia intensa de 20 a 40 minutos o más de duración produce lesiones irreversibles (necrosis) de algunos miocitos cardíacos. Los signos ultraestructurales de lesión irreversible de los miocitos (defectos estructurales primarios de la membrana sarcoplasmática) aparecen al cabo de 10 a 40 minutos en el miocardio sometido a una isquemia intensa (con un riego sanguíneo del 10 % o menos de lo normal)<sup>27</sup>. Entonces aparecen lesiones de la microcirculación. Esta secuencia temporal se resume en la Tabla 13-3.

El IM agudo clásico con lesión extensa se produce cuando el riego sanguíneo del miocardio desciende muy por debajo de sus necesidades durante un intervalo prolongado (de horas generalmente), causando una isquemia intensa y duradera y una pérdida permanente de su capacidad funcional debida a la muerte celular (por necrosis de coagulación habitualmente). En cambio, si el aporte de sangre al miocardio se restablece (la llamada reperfusión) tras breves períodos de falta de riego (menos de 20 minutos en un miocardio sometido a la isquemia más intensa), generalmente no se produce pérdida de la viabilidad celular. Así se explica que el diagnóstico precoz del IM agudo, al permitir un tratamiento precoz, como la trombólisis, y conseguir la reperfusión del área de riesgo, consiga salvar la mayor parte posible del miocardio isquémico, aunque no el miocardio muerto y, en consecuencia, el tamaño del infarto se reduzca al mínimo.

La isquemia miocárdica también favorece las arritmias a través de complejos mecanismos, que en gran parte no conocemos bien<sup>28</sup>. La muerte súbita, una causa destacada de mortalidad de los pacientes con CI, suele deberse a fibrilación ventricular consecutiva a la irritable del miocardio inducida por la isquemia o por un infarto. Curiosamente, los estudios realizados en quienes sobreviven a una muerte súbita demuestran que la mayoría no han tenido un IM agudo; en esos casos, la isquemia debida a una estenosis coronaria crónica e intensa y, en muchos casos, los cambios bruscos de la placa asociados a un trombo minúsculo son los que, supuestamente, provocan directamente la arritmia mortal.

La **apoptosis** es un componente recientemente aceptado de la lesión celular mortal que sigue a una isquemia miocárdica intensa. Existe apoptosis en el IM humano y experimental<sup>29, 30</sup>. La muerte celular por **apoptosis** se produce con rapidez después de comenzar la isquemia, y las modernas medidas terapéuticas que inhiben los fenómenos de la apoptosis podrían verosímelmente favorecer la conservación de los miocitos durante la agresión isquémica. Sin embargo, todavía se duda de la importancia relativa que la apoptosis pueda tener a nivel clínico frente a la típica necrosis por coagulación del IM, y del papel que desempeñan la isquemia, la reperfusión y otros factores inductores de la apoptosis, un tema que se encuentra sometido a un análisis riguroso.

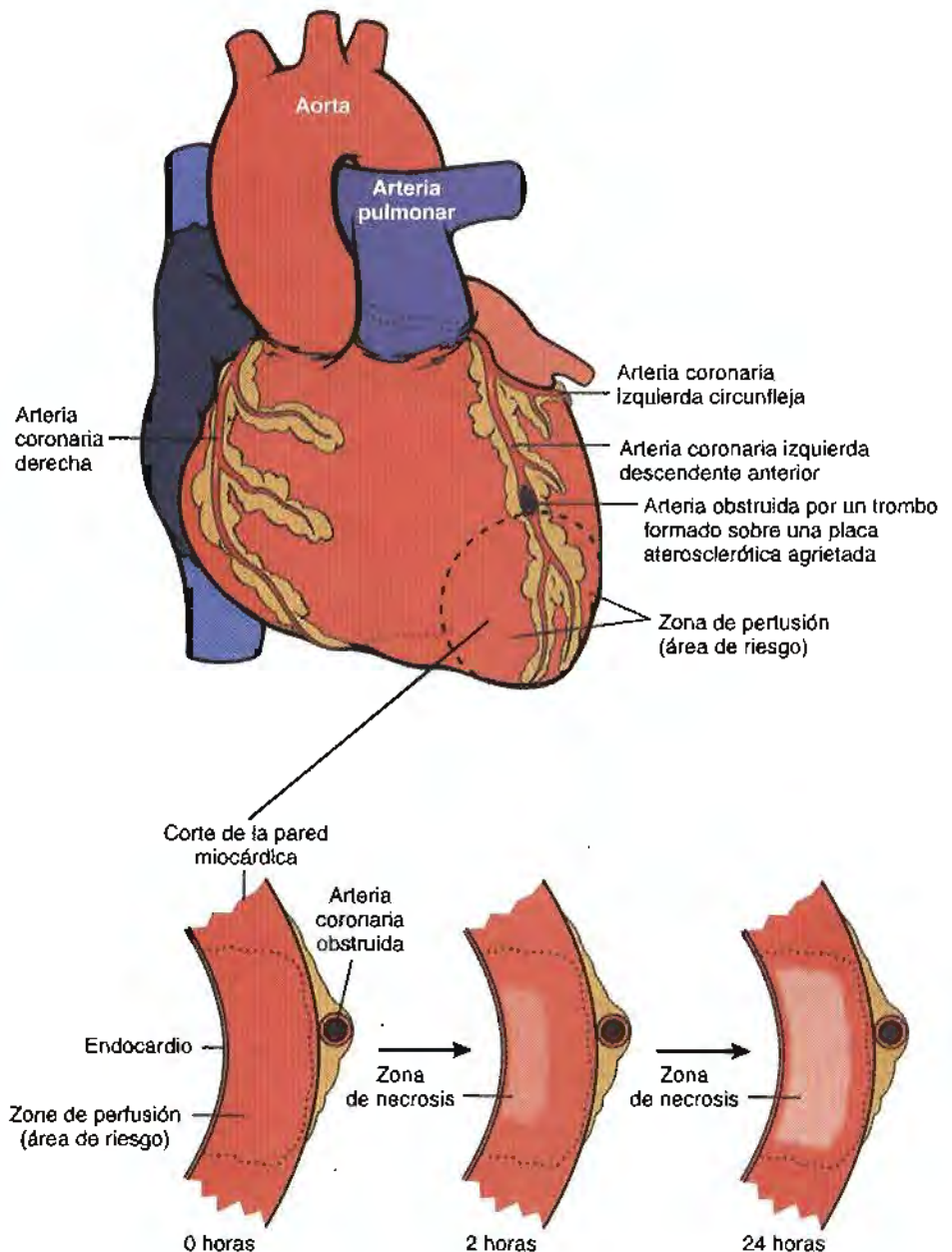
En la Figura 13-6, se resume la evolución progresiva de la necrosis isquémica del miocardio. La lesión irreversible de los miocitos isquémicos se produce en primer lugar en la zona sub-

endocárdica. Al extenderse la isquemia, se inicia una *línea de avance* de destrucción celular, que se desplaza por el miocardio y que aumenta cada vez más el espesor transmural de la zona afectada por la isquemia. La localización exacta, el tamaño y los rasgos morfológicos específicos del infarto agudo de miocardio dependen de los siguientes factores:

- ■ La localización, intensidad y rapidez de aparición de la obstrucción aterosclerótica de las coronarias.
- La masa del lecho vascular irrigado por los vasos obstruidos.
- La duración de la oclusión.
- Las necesidades metabólicas y de oxígeno del miocardio en riesgo.
- La presencia, lugar e intensidad del espasmo coronario.
- Otros factores, como las alteraciones de la presión arterial, de la frecuencia y del ritmo cardíacos.

Figura 13-6

Representación esquemática de la evolución progresiva de la necrosis miocárdica después de una oclusión coronaria. La necrosis comienza por una pequeña zona de miocardio situada bajo la superficie endocárdica, en el centro de la porción isquémica. El riego de toda esta región del miocardio (*línea de puntos*) depende del vaso ocluido y es la región que está en riesgo. Obsérvese que inmediatamente debajo del endocardio hay una zona muy estrecha del miocardio que está respetada por la necrosis porque se puede oxigenar por difusión desde el ventrículo.



En los modelos experimentales, la necrosis alcanza su máxima extensión en 3 a 6 horas, afectando a casi todo el lecho miocárdico en riesgo de isquemia irrigado por la arteria coronaria ocluida. Sin embargo, en el ser humano, el avance de la necrosis tarda más en producirse (posiblemente de 6 a 12 o más horas), porque la circulación colateral coronaria, estimulada a menudo por la isquemia crónica, ha tenido más tiempo para desarrollarse y, por tanto, es más eficaz.

**MORFOLOGÍA.** En la Tabla 13-4, se resume la evolución de los cambios morfológicos en el IM agudo y su curación. Los infartos transmurales afectan al menos prácticamente a una parte del ventrículo izquierdo (incluido el tabique interventricular). Alrededor del 15 al 30 % de los infartos de la pared libre posterior y de la parte posterior del tabique en todo su espesor se extienden a la pared colindante del ventrículo derecho. Pero los infartos exclusivos del ventrículo derecho sólo ocurren en un 1 a 3 % de los casos. En algunos casos, se producen infartos de la pared auricular acompañando a un gran infarto posterior del ventrículo izquierdo.

Los infartos transmurales suelen abarcar casi toda la zona de perfusión de la coronaria ocluida. Pero casi siempre hay una estrecha franja (de unos 0.1 mm) de miocardio subendocárdico que conserva su vitalidad gracias al paso de nutrientes y oxígeno desde

la luz. La frecuencia con que aparece un estrechamiento crítico (con trombosis) en cada una de las tres arterias coronarias principales y la localización de las correspondientes lesiones miocárdicas (en el típico corazón con predominio derecho) son las siguientes:

- LAD (40 a 50 %) Pared anterior del ventrículo izquierdo cerca de la punta; parte anterior del tabique interventricular; la punta, circunferencialmente.
- RCA (30 a 40 %) Pared posteroinferior del ventrículo izquierdo; parte posterior del tabique interventricular; en algunos casos, pared posteroinferior libre del ventrículo derecho.
- LCX (15 al 20 %) Pared lateral del ventrículo izquierdo, excepto la punta.

A veces, las lesiones críticas de las arterias coronarias que producen un infarto se encuentran en otros sitios, como la coronaria principal izquierda o sus ramas secundarias (p. ej., las ramas diagonales de la LAD o las ramas marginales de la LCX). En cambio, casi nunca se encuentra aterosclerosis estenosante o trombosis de una rama penetrante intramiocár-

**Tabla 13-4. EVOLUCIÓN DE LAS LESIONES MORFOLÓGICAS DEL INFARTO DE MIOCARDIO**

Tiempo	Datos macroscópicos	Microscopio óptico	Microscopio electrónico
<b>Lesión reversible</b> 0-1/2 horas	Ninguno	Ninguno	Relajación de miofibrillas; pérdida de glucógeno; hinchazón de mitocondrias
<b>Lesión irreversible</b> 1/2-4 horas	Ninguno	Ninguno habitualmente; ondulación variable de las fibras en el borde	Rotura del sarcolema; densidades amorfas de las mitocondrias
4-12 horas	Moteado oscuro a veces	Comienzo de la necrosis por coagulación; edema; hemorragias	
12-24 horas	Moteado oscuro	Prosigue la necrosis por coagulación; picnosis nuclear; hipereosinofilia de los miocitos; necrosis marginal en bandas de contracción; inicio del infiltrado neutrófilo	
1-3 días	Moteado con color pardo-amarillento del centro del infarto	Necrosis por coagulación, con pérdida de núcleos y estrías; infiltrado intersticial por neutrófilos	
3-7 días	Bordes hiperémicos; reblandecimiento pardo-amarillento del centro	Comienza la desintegración de las miofibrillas muertas, con neutrófilos destruidos; comienza la fagocitosis de las células muertas por los macrófagos en el borde del infarto	
7-10 días	Máxima coloración pardo-amarillenta y reblandecimiento con bordes pardo-rojizos deprimidos	Fagocitosis intensa de las células muertas; formación precoz de tejido de granulación fibrovascular en los bordes	
10-14 días	Bordes del infarto rojo grisáceos deprimidos	Tejido de granulación bien consolidado con vasos sanguíneos nuevos y depósitos de colágeno	
2-8 semanas	Cicatriz blanco-grisácea, que avanza desde el borde hacia el centro del infarto	Aumento del depósito de colágeno, con pérdida de celularidad	
> 2 meses	Cicatrización completa	Cicatriz de colágeno denso	

dica de las arterias coronarias. En ocasiones, se observan estenosis intensas o trombosis múltiples sin lesión miocárdica, lo que sugiere un riego eficaz de los vasos colaterales.

Con frecuencia se descubren varios infartos de distinta antigüedad en un mismo corazón. Las necrosis repetidas de regiones próximas producen infartos que sufren una **extensión** progresiva a lo largo de días o semanas. En esos casos, el examen del corazón suele revelar la existencia de una zona infartada central que es días a semanas más antigua que el borde periférico de la necrosis isquémica más reciente. Un primer infarto puede extenderse si hay propagación retrógrada del trombo, vasoespasmo proximal, deterioro progresivo de la contractilidad que convierte el paso de la sangre a través de una estenosis moderada en un riego sustancialmente insuficiente, o si surgen microembolias de plaquetas-fibrina, o una arritmia que deteriora la función cardíaca.

Las áreas lesionadas sufren una serie de cambios que consisten en la necrosis isquémica de coagulación típica, seguida de inflamación y de reparación que evolucionan paralelamente a las causadas por lesiones de otros sitios fuera del corazón. Por tanto, la aparición de un infarto en la necropsia depende del tiempo que sobreviva el paciente después del IM.

Para los anatomopatólogos puede ser difícil reconocer un infarto agudo en sus primeras fases, especialmente cuando la muerte se produjo pocas horas después de comenzar los síntomas. Los infartos de miocardio de menos de 12 horas de antigüedad no suelen ser evidentes en el examen macroscópico, pero pueden descubrirse pasadas 2 a 3 horas, sumergiendo los cortes del tejido en una solución de **cloruro de trifeniltetrazolio**. Este colorante produce un color rojo vivo en el miocardio íntegro sin infarto al estar conservada la actividad de la deshidrogenasa. Como las deshidrogenasas desaparecen en la zona de necrosis isquémica (es decir, se filtran a través de las membranas celulares lesionadas), el tejido infartado aparece como una zona pálida, sin teñir (Fig. 13-7). Con ello, es frecuente que las lesiones puedan descubrirse a simple vista. A las 12 a 24 horas, la lesión se puede identificar macroscópicamente en los cortes fijados sistemáticamente gracias al color rojo-azulado que ofrece la sangre atrapada y estancada. A partir de entonces, el infarto se convierte cada vez más en un área claramente definida, pardo-amarillenta y algo blanda (con células inflamatorias), que en 10 a 14 días está rodeada de una zona hiperémica de tejido de granulación muy vascularizado. En las semanas posteriores, la lesión evoluciona hasta formar una cicatriz fibrosa.

Las lesiones histopatológicas también evolucionan de una forma más o menos previsible (resumida en la Tabla 13-4 y la Fig. 13-8). En los cortes teñidos y examinados con microscopio óptico, las típicas lesiones microscópicas de la necrosis por coagulación pueden reconocerse en un plazo variable de 4 a 12 horas. Puede haber *fibras onduladas* en la periferia del infarto, cambio que se debe probablemente a los fuertes tirones sistólicos que sufren las fibras viables situadas en la vecindad de las fibras muertas sin poder contráctil, que aparecen entonces distendidas y rizadas. En los bordes del infarto, puede verse otra alteración isquémica insuficiente para causar la

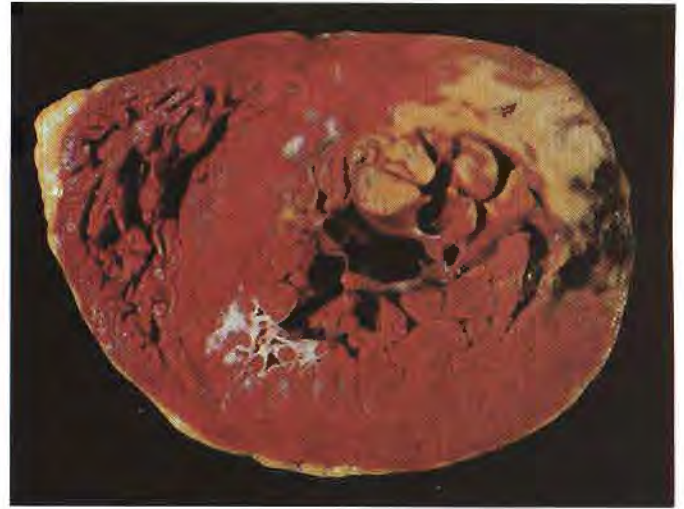


Figura 13-7

Infarto agudo de miocardio, localizado preferentemente en la parte posterolateral del ventrículo izquierdo, visible histoquímicamente por la falta de tinción con cloruro de trifeniltetrazolio (TTC) en las áreas necrosadas. El defecto de tinción se debe al escape de las enzimas que sigue a la muerte celular. Obsérvese la hemorragia miocárdica que existe en un borde del infarto y que se asoció a rotura del corazón, y la cicatriz anterior (abajo y a la izquierda), indicativa de un antiguo infarto. (Pieza colocada con la pared posterior hacia arriba.)

muerte celular; es la llamada degeneración vacuolar o **miocitólisis**, que consiste en la aparición de grandes espacios vacuolares intracelulares que probablemente contienen agua. Esta lesión, posiblemente reversible, es especialmente frecuente en la zona de las células subendocárdicas viables. La vacuolización de los miocitos subendocárdicos en otras circunstancias puede indicar una isquemia crónica grave.

El músculo necrosado despierta una reacción inflamatoria aguda (más acusada en general a los 2 a 3 días). A partir de entonces, los macrófagos eliminan a los miocitos necrosados (más intensamente a los 5 a 10 días), y la zona lesionada es sustituida progresivamente por un tejido de granulación muy vascularizado (más evidente a las 2 a 4 semanas), que paulatinamente se empobrece en vasos y se enriquece en elementos fibrosos. En la mayoría de los casos, la cicatrización está bien desarrollada al final de la sexta semana, pero la eficacia de la reparación depende del tamaño de la lesión inicial. Un infarto extenso quizá no cure tan fácilmente como un infarto pequeño. Además, una vez curada totalmente la lesión, es imposible distinguir su antigüedad (es decir, que una lesión de 8 semanas y otra de 10 años pueden tener aspectos parecidos).

La morfología de los infartos subendocárdicos y transmurales en evolución es cualitativamente similar. Sin embargo, por definición, la necrosis de las lesiones subendocárdicas se limita al tercio o la mitad interna de la pared ventricular izquierda, y puede ser multifocal, abarcar una parte de la circunferencia del ventrículo izquierdo o, a veces, rodearlo por completo.

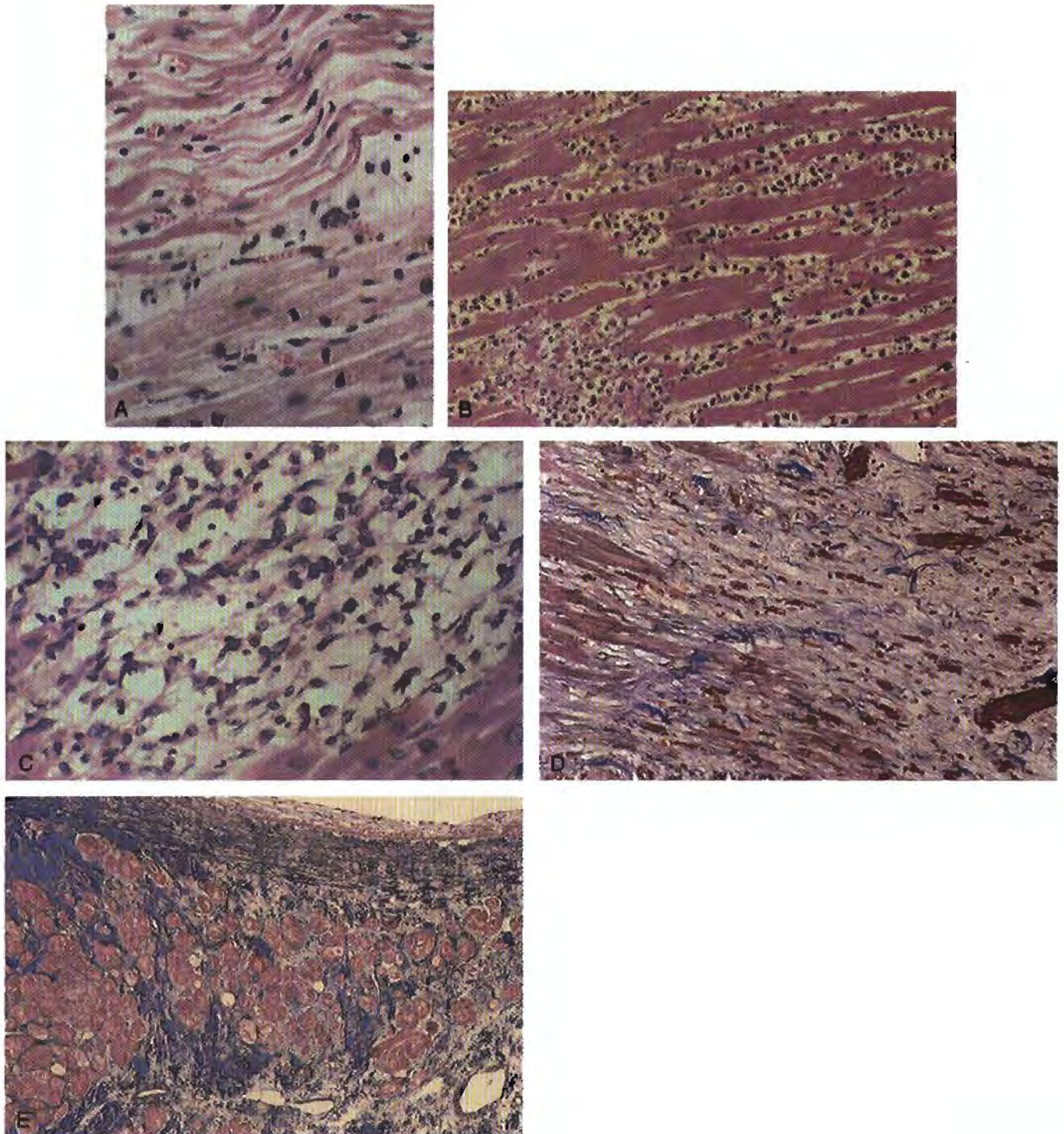


Figura 13-8

Hallazgos microscópicos del infarto de miocardio. *A*, Infarto de un día mostrando necrosis por coagulación, fibras onduladas, alargadas y estrechas en comparación con las fibras vecinas normales (*abajo a la derecha*). Espacios anchos entre las fibras muertas con líquido de edema y neutrófilos dispersos. *B*, Infiltrado denso de polimorfonucleares neutrófilos en una zona de infarto agudo de miocardio de 3 a 4 días de duración. *C*, Eliminación casi completa de los miocitos necróticos por fagocitosis (7 a 10 días aproximadamente). *D*, Tejido de granulación con una rica red vascular y depósito precoz de colágeno, unas 3 semanas después del infarto. *E*, Infarto de miocardio bien curado con sustitución de las fibras necróticas por una cicatriz de colágeno denso. Quedan unas pocas células musculares cardíacas residuales. (En *D* y *E*, el colágeno destaca en color azul en esta tinción tricrómica de Masson.)

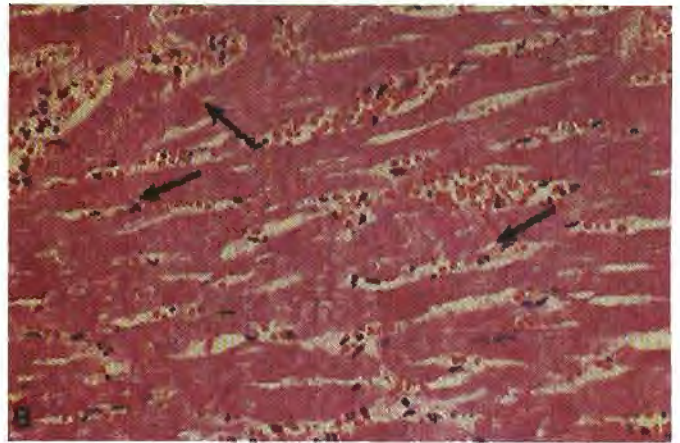
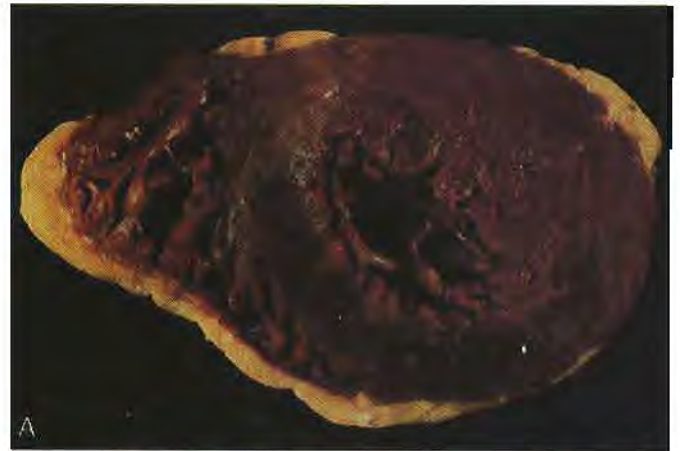
**Modificación del infarto consecutiva a la reperfusión obtenida con la trombolisis, la angioplastia o la cirugía de derivación coronaria con injerto.** La terapéutica trombolítica se utiliza con el fin de disolver el trombo que ha desencadenado el IM agudo, de restablecer el riego sanguíneo en el área amenazada de necrosis y, posiblemente, de rescatar el miocardio (isquémico, pero no el necrótico). La eficacia de la trombolisis con estreptocinasa o con el activador tisular del plasminógeno se basa en la capacidad de estos agentes para activar al sistema fibrinolítico humano.

En la mayoría de los casos, la trombolisis consigue restablecer el flujo sanguíneo a través de la coronaria ocluida; si la reperfusión es precoz, puede salvar al tejido miocárdico y reducir por tanto el tamaño del infarto, con la consiguiente mejoría a corto y a largo plazo para la función y la supervivencia<sup>31</sup>. Como se afirmó anteriormente, la pérdida de viabilidad miocárdica en el infarto es progresiva, produciéndose a lo largo de un plazo mínimo de varias horas. Por tanto, la reperfusión del miocardio amenazado se convierte en un método eficaz para conseguir un equilibrio entre el riego coronario y las necesidades del miocardio. El posible beneficio está relacionado evidentemente con la rapidez con que se alivia la oclusión coronaria, y por eso son decisivas las 3 a 4 primeras horas siguientes a la aparición de los síntomas.

Ahora bien, la trombolisis es capaz, como mucho, de eliminar un trombo oclusivo de las coronarias, pero esto no significa que se modifique la placa aterosclerótica subyacente cuya rotura provocó esa oclusión. En cambio, la PTCA no sólo elimina la oclusión trombótica, sino que también alivia parte de la obstrucción inicial causada por la placa subyacente<sup>32</sup> (véase anteriormente).

La isquemia intensa no produce la muerte inmediata de las células, ni siquiera en las zonas más intensamente afectadas del miocardio, y no todas las regiones del miocardio sufren igualmente la isquemia. Por eso, el pronóstico de las lesiones distales a una oclusión, una vez restablecido el flujo en un miocardio previamente isquémico, puede variar de un sitio a otro. Una reperfusión miocárdica suficientemente precoz (15 a 20 minutos después de comenzar la isquemia) puede impedir totalmente la necrosis. La reperfusión después de un período más largo quizá no evite la necrosis, pero puede salvar (es decir, impedir la necrosis) de parte de los miocitos que habrían muerto con una isquemia más prolongada o permanente.

En la Figura 13-9 se ofrece el aspecto macro y microscópico de un infarto reperfundido. El infarto parcialmente completado y reperfundido después es un infarto hemorrágico porque algunos vasos lesionados durante la fase de isquemia se vuelven permeables al restablecerse el flujo. Además, la desintegración de los miocitos que sufrieron lesiones críticas por la isquemia previa se acentúa o se acelera con la reperfusión. El examen microscópico revela que los miocitos que ya están lesionados irreversiblemente en el momento de la reperfusión presentan con frecuencia necrosis con bandas de contracción. Las bandas de contracción son bandas transversales intensamente eosinófilas formadas por sarcómeros hipercontraídos y fuertemente apiñados. Lo más probable es que se deban a una contracción exagerada de las miofibrillas en el instante en que se restablece la perfusión, en cuyo momento las partes internas de una célula ya muerta cuyas membranas han sido lesionadas por la isquemia se ponen en contacto con la elevada concentración de iones de calcio que contiene el plasma. Por



**Figura 13-9**

Aspecto macroscópico y microscópico del miocardio modificado por la reperfusión. A, Gran infarto hemorrágico agudo de la pared anterior del miocardio de un paciente con un trombo situado en la arteria coronaria izquierda descendente anterior (LAD), que fue tratado por trombolisis intracoronaria con estreptocinasa (muestra de un corte transversal del corazón teñido con TTC). B, Necrosis miocárdica con hemorragia y bandas de contracción, visibles como bandas oscuras que abarcan algunas miofibrillas (flechas). Éste es el aspecto característico de un miocardio intensamente isquémico que ha sido sometido a reperfusión. (La pieza en A está colocada con la pared posterior hacia arriba.)

tanto, *la reperfusión no sólo salva a las células con lesiones reversibles, sino que además altera la morfología del tejido cuyas células ya están mortalmente lesionadas en el momento de la reperfusión.*

Además, a pesar de las posibilidades de salvar tejido miocárdico isquémico con la reperfusión, a veces surge una *nueva* lesión celular que amortigua el efecto beneficioso de la propia reperfusión (*lesión de reperfusión*)<sup>33</sup>. Como se señaló en el Capítulo 1, la lesión de reperfusión está mediada, al menos en parte, por la producción de radicales libres de oxígeno, aunque su origen es dudoso.

En último término, el miocardio viable que existe en el momento de la reperfusión se recupera al aliviarse la isquemia, pero las alteraciones esenciales de la bioquímica y el funcionamiento celular de los miocitos salvados por la reperfusión pueden persistir durante unos días (*disfunción ventricular postisquémica prolongada*, o *miocardio «conmocionado»*). El miocardio sometido a una isquemia persistente, o

que sufre repetidas «conmociones», presenta depresión de su función contráctil y se dice que está *en hibernación*<sup>34</sup>. Paradójicamente, una isquemia intensa, pero transitoria y de reciente aparición, como la que podría producir una angina de pecho repetitiva o una isquemia silente, es capaz de proteger al miocardio frente a un insulto isquémico ulterior más intenso (fenómeno llamado de *preacondicionamiento*) por mecanismos que todavía no se conocen bien<sup>35</sup>.

**Manifestaciones clínicas.** Los pacientes con IM tienen un pulso rápido y débil, y con frecuencia están sudorosos. A menudo hay disnea, debida a deterioro contráctil del miocardio isquémico, que se acompaña de congestión y edema pulmonar. En un 10 a 15 % de los pacientes con IM, el proceso es al principio totalmente asintomático y la enfermedad se descubre sólo tardíamente por los cambios del ECG, que generalmente consisten en ondas Q que no existían antes. Estos IM silentes son especialmente frecuentes en los pacientes con diabetes mellitus y en los ancianos. El estudio de laboratorio se basa en determinar el paso a la circulación de macromoléculas intracelulares que inevitablemente liberan las células miocárdicas lesionadas a través de la membrana sarcolémica comprometida.

La creatina cinasa (CK) es una enzima que está muy concentrada en el cerebro, miocardio y músculos esqueléticos, y se compone de dos dímeros llamados M y B. La isoenzima CK-MM proviene principalmente del músculo esquelético y del corazón; la CK-BB procede del cerebro, pulmón y otros muchos tejidos; y la CK-MB deriva sobre todo del miocardio, aunque también existen cantidades variables de la forma MB en el músculo esquelético. La actividad total de la CK comienza a elevarse 2 a 4 horas después de comenzar el IM, alcanza su máximo a las 24 horas y vuelve a normalizarse en 72 horas aproximadamente. El valor máximo se acelera en los pacientes que han logrado la reperfusión. La actividad total de la CK es sensible pero no específica, porque la CK se eleva también en otros procesos, como las lesiones del músculo esquelético. La especificidad aumenta midiendo la fracción CK-MB. La CK-MB se eleva en un plazo de 4 a 8 horas, es máxima a las 18 horas y suele desaparecer a las 48-72 horas. Si los niveles de CK y de CK-MB no varían en los 2 primeros días de un dolor torácico se puede excluir prácticamente el diagnóstico de IM. Las isoformas de la CK-MB permiten depurar la precocidad y especificidad diagnóstica del IM. La lacto deshidrogenasa (LDH) es liberada por los miocitos cardíacos que han sufrido una lesión (aunque más tardíamente que la CK), y sus isoenzimas se analizaban antiguamente en este contexto, pero probablemente este análisis será reemplazado por los marcadores cardioespecíficos más recientes que se citan a continuación.

El marcador ideal sería una proteína cardioespecífica abundante que pasara al suero en cantidad proporcional a la extensión de la lesión miocárdica, una vez producida, y que fuera persistente, barata, rápida y fácil de determinar<sup>36</sup>. Las troponinas son proteínas que regulan la contracción del miocardio y el músculo esquelético mediada por el calcio. Normalmente, la troponina I (TnI) y la troponina T (TnT) no se detectan en la sangre periférica, y los genes que codifican estas proteínas musculares y miocárdicas son distintos. Por tanto, las elevaciones séricas de estas proteínas son anormales y las formas muscular y cardíaca pueden distinguirse utilizando anticuerpos específicos, que además permiten realizar análisis inmu-

nológicos cuantitativos. Después de un IM agudo, los niveles de TnI y TnT se elevan al mismo tiempo aproximadamente que los de CK-MB. La sensibilidad diagnóstica de las determinaciones de la troponina cardíaca es similar a la que posee la CK-MB en las primeras etapas. Sin embargo, los valores de troponina permanecen elevados durante 7 a 10 días después del episodio agudo, lo que permite diagnosticar el IM mucho después de que los niveles de CK-MB se hayan normalizado<sup>37</sup>. Hay otros recursos diagnósticos que, como la ecocardiografía (para descubrir las alteraciones regionales de la movilidad de la pared), las técnicas gammagráficas (como la angiografía con radioisótopos para demostrar la morfología de las cámaras cardíacas), la gammagrafía de perfusión (para visualizar la perfusión regional) y la resonancia magnética (para precisar la estructura), permiten obtener a veces más datos anatómicos, bioquímicos y funcionales.

**Consecuencias y complicaciones del infarto de miocardio.** Se han logrado avances extraordinarios en el pronóstico de los pacientes con IM. Junto al notable descenso de la mortalidad global por CI desde los años 60, la mortalidad intrahospitalaria ha caído desde alrededor del 30 % hasta el 10 al 13 % en la actualidad (y a cerca del 7 % en los tratados energicamente con técnicas de reperfusión). A pesar de ello, la mitad de las muertes por IM agudo ocurren en el plazo de 1 hora y esas personas nunca llegan al hospital. Son factores de mal pronóstico: la edad avanzada, el sexo femenino, la diabetes mellitus y el antecedente de un IM anterior. Casi el 75 % de los pacientes presenta alguna complicación después de un IM agudo (algunas se ilustran en la Figs. 13-10 y 13-11), como son:

- **Trastornos de la función contráctil.** Los infartos de miocardio producen alteraciones de la función ventricular izquierda, que son proporcionales a su tamaño. Lo más frecuente es que haya cierto grado de insuficiencia ventricular izquierda con hipotensión, congestión pulmonar y trasudación de líquido al intersticio pulmonar, que si empeora produce edema pulmonar y compromiso respiratorio. Un 10 a 15 % de los casos presentan fallo de la bomba (shock cardiogénico) después de un IM agudo, lo que suele indicar un gran infarto (mayor del 40 % del ventrículo izquierdo con mucha frecuencia). El shock cardiogénico tiene una mortalidad cercana al 70 % y es responsable de dos tercios de las muertes de los pacientes que llegan al hospital.
- **Arritmias.** Muchos pacientes tienen trastornos de la conducción o irritabilidad miocárdica después de un IM, que indudablemente son responsables de muchas muertes súbitas. Las arritmias que acompañan al IM son: bradicardia o taquicardia sinusal, extrasístoles ventriculares o taquicardia ventricular, fibrilación ventricular o asistolia. Como hay porciones del sistema de conducción AV (haz de His) que están en el miocardio inferoseptal, los infartos de esta región pueden producir también bloqueos cardíacos. La actuación rápida de las unidades móviles y hospitalarias de cuidados coronarios ha conseguido controlar las arritmias posiblemente mortales de muchos pacientes.
- **Rotura del miocardio.** En la Figura 13-10, se ofrecen imágenes de las roturas cardíacas resultantes de la debilidad mecánica que sufre el miocardio necrosado y posteriormente inflamado. Estas complicaciones son: 1) rotura de la pared libre ventricular (lo más frecuente), con hemoperi-

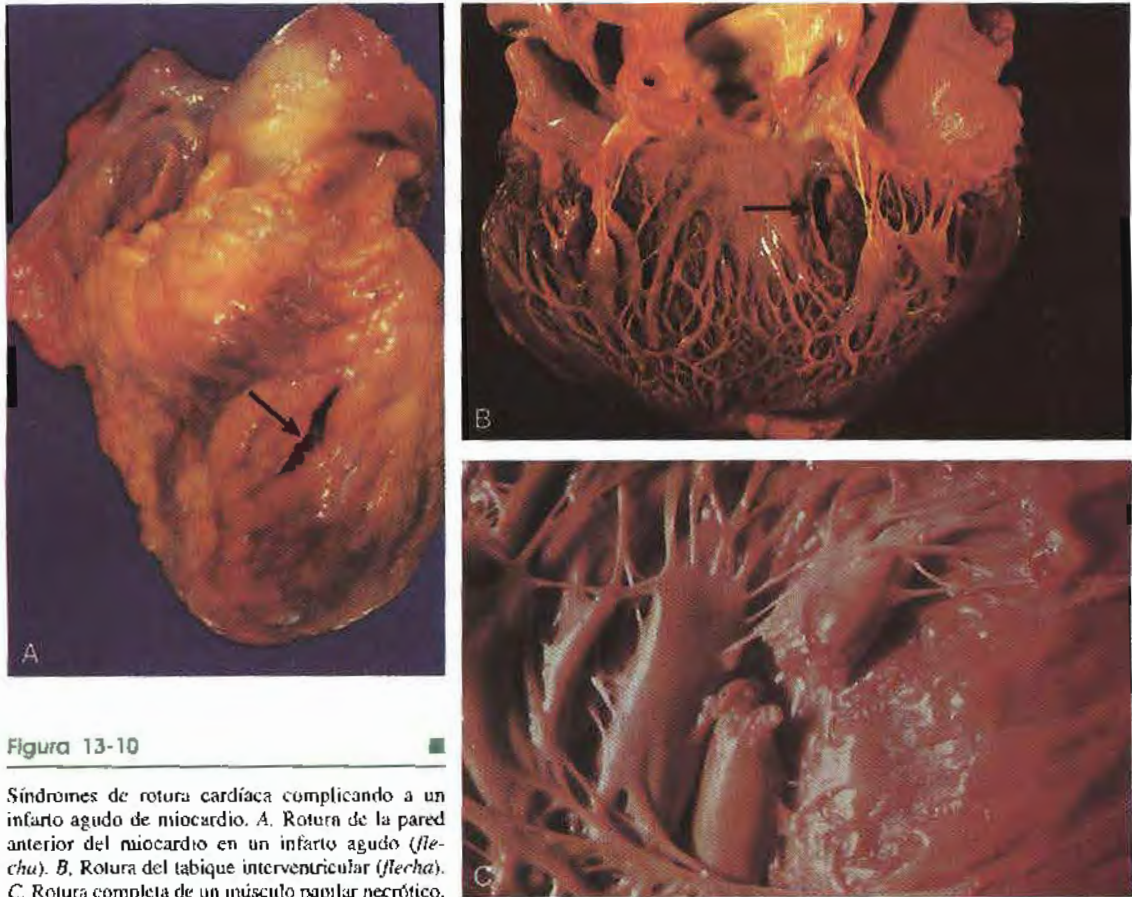


Figura 13-10

Síndromes de rotura cardíaca complicando a un infarto agudo de miocardio. A. Rotura de la pared anterior del miocardio en un infarto agudo (*flecha*). B. Rotura del tabique interventricular (*flecha*). C. Rotura completa de un músculo papilar necrótico.

cardio y taponamiento cardíaco que suele ser mortal; 2) *rotura del tabique interventricular* (menos frecuente), que produce una comunicación izquierda-a-derecha; y 3) *rotura de músculos papilares* (la menos frecuente), seguida de la aparición brusca de una regurgitación mitral intensa. La

rotura de la pared libre puede ocurrir en cualquier momento, pero es más frecuente 3 a 7 días después de comenzar el IM. La rotura incompleta de la pared libre es rara, pero da lugar a la formación de un pseudoaneurisma cuya pared está formada sólo por un trombo.



Figura 13-11

Complicaciones del infarto de miocardio. A. Pericarditis fibrinosa con una superficie oscura y rugosa cubriendo al infarto agudo. B. Extensión precoz de un infarto anteroapical con adelgazamiento de la pared y un trombo mural (*flecha*). (De Schoen FJ: *Interventional and Surgical Cardiovascular Pathology: Clinical Correlations and Basic Principles*. Philadelphia, WB Saunders, 1989.) C. Gran aneurisma apical del ventrículo izquierdo. El ventrículo izquierdo está a la derecha de esta imagen apical de las cuatro cámaras del corazón. (Cortesía de William D. Edwards, MD, Mayo Clinic, Rochester, MN.)



- **Pericarditis.** Dos a tres días después de un infarto transmural suele aparecer una pericarditis fibrinosa o fibrinohemorrágica, que suele desaparecer con el tiempo (Fig. 13-11A). La pericarditis es la manifestación epicárdica de la inflamación del miocardio subyacente.
- **Infarto del ventrículo derecho.** El infarto exclusivo del ventrículo derecho es raro, pero suele acompañar a una lesión isquémica de la parte posterior más próxima del ventrículo izquierdo y el tabique interventricular. Cualquier tipo de infarto del ventrículo derecho puede causar un deterioro funcional grave.
- **Extensión del infarto.** Puede aparecer una nueva necrosis junto al infarto preexistente.
- **Expansión del infarto.** Dada la debilidad del músculo necrosado, la región del infarto puede sufrir distensión, adelgazamiento y dilatación desproporcionadas (especialmente en los infartos anteroseptales) que, a menudo, se asocian a un trombo mural (Fig. 13-11B).
- **Trombo mural.** En cualquier infarto, al combinarse el trastorno local de la contractilidad miocárdica (causante de estasis) con la lesión endocárdica (que genera una superficie trombogénica), se favorece la aparición de *trombosis mural* (Capítulo 5) y de posibles *tromboembolias*.
- **Aneurisma ventricular.** Es una complicación tardía, debida casi siempre a un gran infarto transmural anteroseptal que al curar genera una extensa zona de tejido cicatrizal delgado, que se abomba paradójicamente en la sístole (Fig. 13-11C). Las complicaciones de los aneurismas ventriculares son: trombos murales, arritmias e insuficiencia cardíaca, pero es raro que la pared fibrótica se rompa.
- **Disfunción de los músculos papilares.** La regurgitación mitral postinfarto se debe casi siempre a la disfunción isquémica precoz de un músculo papilar y del miocardio subyacente sin rotura y, más tardíamente, a fibrosis y acortamiento del músculo papilar, o a dilatación ventricular (véase más adelante).
- **Insuficiencia cardíaca tardía progresiva.** Esta eventualidad se ilustra en la Figura 13-11C y se expone más adelante en la cardiopatía isquémica crónica.

La predisposición hacia una determinada complicación y el pronóstico del IM dependen principalmente del tamaño, la localización y la extensión transmural del infarto (es decir, del espesor de la pared miocárdica lesionada: subendocárdico o transmural). En los grandes infartos transmurales, son más probables el shock cardiogénico, las arritmias y la insuficiencia cardíaca congestiva tardía. Los pacientes con infartos transmurales anteriores están más expuestos a sufrir roturas, expansión del infarto, trombos murales y aneurismas, y por tanto tienen una evolución clínica considerablemente peor que quienes padecen infartos inferiores (posteriores). Por el contrario, es más probable que los infartos transmurales posteriores se compliquen con bloqueos graves de la conducción, con afectación ventricular derecha, o con ambas cosas. En la superficie endocárdica de los infartos subendocárdicos pueden formarse trombos murales, pero son raras la pericarditis, las roturas y los aneurismas.

Después de un IM agudo se producen muchos cambios estructurales dinámicos que mantienen el gasto cardíaco. Tanto la zona necrótica como las porciones sanas del ventrículo sufren cambios progresivos del tamaño, forma y espesor, que producen precozmente adelgazamiento parietal, curación, hipertrofia

y dilatación, y formación tardía de un aneurisma, lo que en conjunto se llama *remodelación ventricular*<sup>18</sup>. Verdaderamente, la hipertrofia compensadora inicial del miocardio respetado por el infarto es beneficiosa hemodinámicamente. Pero el efecto compensador de la remodelación puede ser superado por la expansión y el aneurisma ventricular, o por la depresión tardía de la función contráctil regional y global, secundaria a los cambios degenerativos del miocardio viable. La consecuencia de esto puede ser un deterioro tardío de la función ventricular.

El pronóstico del IM a largo plazo depende de muchos factores, siendo el más importante la calidad de la función ventricular izquierda y el grado de obstrucción de los vasos que nutren al miocardio viable. En general, la mortalidad total en el primer año es de alrededor del 30 %, cifra que incluye a quienes fallecen antes de llegar al hospital. A partir de ese momento, los que sobreviven tienen cada año una mortalidad del 3 al 4 %. Están pendientes de estudio los intentos de evitar el infarto en quienes nunca lo han sufrido todavía, procurando modificar los factores de riesgo (*prevención primaria*), o de evitar un nuevo infarto en quienes se han recuperado de un IM agudo (*prevención secundaria*).

## CARDIOPATÍA ISQUÉMICA CRÓNICA

La denominación *CI crónica* se utiliza aquí para describir los fenómenos cardíacos de los pacientes, ancianos muchas veces pero no siempre, que padecen insuficiencia cardíaca progresiva consecutiva a una lesión isquémica del miocardio. Muchos casos han sufrido antes un IM, y a veces se han sometido a una intervención de derivación aortocoronaria con injerto. La CI crónica suele corresponder a una decompensación cardíaca postinfarto tras el agotamiento de la hipertrofia compensadora del miocardio residual viable que está amenazado por la isquemia (véase anteriormente la exposición sobre la hipertrofia cardíaca). En otros casos, sin embargo, puede haber una coronariopatía obstructiva intensa, sin infarto antiguo y curado ni reciente, pero con un trastorno difuso de la función miocárdica.

**MORFOLOGÍA.** El corazón de los pacientes con CI crónica suele tener mayor peso y tamaño de lo normal, como consecuencia de la hipertrofia y dilatación del ventrículo izquierdo (Fig. 13-11C). Siempre existe aterosclerosis coronaria estenosante de grado moderado a intenso y a veces oclusiones totales. Suelen encontrarse cicatrices blancogrisáceas separadas de infartos anteriores curados. En general, el endocardio mural es normal salvo algunos engrosamientos fibrosos dispersos y superficiales. Los principales hallazgos microscópicos consisten en hipertrofia miocárdica, vacuolización subendocárdica difusa y cicatrices de infartos anteriores curados.

El término *miocardiopatía isquémica* suelen usarlo los clínicos para describir la CI crónica. El diagnóstico clínico se basa, en gran parte, en la insuficiencia cardíaca congestiva de comienzo insidioso que se observa en pacientes que anteriormente tuvieron episodios de IM o crisis anginosas. Sin embargo, en algunos individuos, la lesión miocárdica progresiva es completamente silenciosa, y la insuficiencia cardíaca es el primer indicio de la CI crónica. El diagnóstico se basa sobre todo en la exclusión de otras formas de afectación cardíaca.

## MUERTE SÚBITA CARDÍACA

La muerte súbita cardíaca siega cada año la vida de 300 000 a 400 000 personas en EE.UU. La muerte súbita cardíaca se define casi siempre como una muerte inesperada de origen cardíaco, que surge sin síntomas previos o poco tiempo después (al cabo de 1 hora habitualmente) de que aparezcan. En la inmensa mayoría de los casos que se producen en adultos, la muerte súbita cardíaca es una complicación y, muchas veces, la primera manifestación de la CI. Conforme desciende la edad de la víctima, más probables se vuelven otras causas no ateroscleróticas de muerte súbita cardíaca, tales como<sup>39, 40</sup>:

- Alteraciones estructurales congénitas o de las arterias coronarias.
- Estenosis de la válvula aórtica.
- Prolapso de la válvula mitral.
- Miocarditis.
- Miocardiopatía dilatada o hipertrofica.
- Hipertensión pulmonar.
- Alteraciones hereditarias o adquiridas del sistema de conducción cardíaco.
- Hipertrofia aislada, secundaria a hipertensión o de causa desconocida: el aumento de la masa cardíaca es un factor de riesgo independiente de muerte súbita cardíaca; por tanto, algunos pacientes jóvenes que fallecen bruscamente, incluidos los deportistas, tienen hipertrofia hipertensiva o un aumento inexplicable de la masa cardíaca como único hallazgo<sup>13, 39, 40</sup>.

*En último término, el mecanismo de la muerte súbita cardíaca es casi siempre una arritmia mortal (p. ej., asistolia, fibrilación ventricular).* Aunque la lesión isquémica puede afectar al sistema de conducción y producir inestabilidad electromecánica del corazón, en la mayoría de los casos la arritmia mortal es desencadenada por una irritación eléctrica del miocardio ajena al sistema de conducción y provocada por la isquemia u otras alteraciones celulares.

**MORFOLOGÍA.** Un 80 a 90 % de las víctimas muestran una aterosclerosis coronaria intensa causante de estenosis crítica (> del 75 %), que afecta a una o más de las tres coronarias principales; sólo un 10 a 20 % de los casos no son de origen aterosclerótico. La estenosis suele ser intensa (> del 90 %), y es frecuente la rotura brusca de la placa. En un 40 % aproximadamente hay un infarto de miocardio curado, pero sólo se encuentra un nuevo IM en un tercio o menos de quienes han sido reanimados satisfactoriamente de una parada cardíaca brusca. Con frecuencia se observa vacuolización subendocárdica de los miocitos, un signo indicativo de isquemia intensa crónica.

## Cardiopatía hipertensiva

La cardiopatía hipertensiva es la respuesta del corazón a las mayores demandas exigidas por la hipertensión arterial. La hipertensión pulmonar también produce afectación cardíaca y se la conoce como cardiopatía hipertensiva del lado derecho o cor pulmonale.

## CARDIOPATÍA HIPERTENSIVA (DEL LADO IZQUIERDO)

*Los criterios mínimos necesarios para el diagnóstico de cardiopatía hipertensiva son los siguientes: 1) hipertrofia ventricular izquierda (concéntrica habitualmente) sin ninguna otra patología cardiovascular que pueda inducirla y 2) antecedentes de hipertensión (véase Capítulo 12).* El Framingham Heart Study estableció inequívocamente que incluso la hipertensión leve (niveles ligeramente superiores a 140/90 mm Hg solamente), si es lo suficientemente prolongada, provoca insuficiencia ventricular izquierda<sup>41</sup>. Un 25 % de la población de EE.UU. padece hipertensión de esa intensidad como mínimo. La patogenia de la hipertensión se estudia en el Capítulo 12. En la hipertensión, la hipertrofia cardíaca es una respuesta compensadora a la sobrecarga de presión capaz de causar trastornos de la función miocárdica, dilatación cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, y muerte súbita (véase la sección anterior sobre hipertrofia cardíaca).

**MORFOLOGÍA.** Como la hipertensión arterial provoca una sobrecarga de presión en el ventrículo izquierdo, el corazón de la cardiopatía hipertensiva compensada se caracteriza por una hipertrofia circunferencial sin dilatación del ventrículo izquierdo. El engrosamiento de la pared de esta cámara aumenta el cociente entre espesor parietal y radio, y aumenta desproporcionadamente el peso del corazón con respecto al aumento total del tamaño del mismo (Fig. 13-12). El espesor de la pared ventricular izquierda puede ser mayor de 2.0 cm y el peso del corazón puede superar los 500 g. Con el tiempo, este gran espesor de la pared ventricular izquierda provoca rigidez que reduce el llenado diastólico. A menudo, esto va seguido de aumento de tamaño de la aurícula izquierda.

Microscópicamente, el primer cambio de la cardiopatía hipertensiva es el aumento del diámetro transversal de los miocitos, que puede ser difícil de apreciar en el examen microscópico habitual. En fases más avanzadas, el aumento de tamaño de las células y los núcleos se vuelve más intenso e irregular, observándose variaciones de tamaño de las células próximas y fibrosis intersticial. Las alteraciones bioquímicas, moleculares y morfológicas que aparecen en la hipertrofia hipertensiva se parecen a las observadas en otros procesos que causan sobrecarga miocárdica.

La cardiopatía hipertensiva compensada puede ser asintomática y sospecharse sólo por los antecedentes clínicos, o por los signos ECG o ecocardiográficos de aumento del ventrículo izquierdo. Ya se ha insistido en que hay que excluir otras causas de hipertrofia. En muchos pacientes, la cardiopatía hipertensiva se descubre al aparecer una fibrilación auricular (debida al mayor tamaño de la aurícula izquierda) o una insuficiencia cardíaca congestiva acompañada de dilatación cardíaca, o ambas cosas. Según el grado, duración, eficacia del tratamiento y la situación subyacente, el paciente puede disfrutar de una longevidad normal y morir de otro proceso ajeno, pero también puede sufrir una CI progresiva, dada la capacidad de la hipertensión para favorecer la aterosclerosis coronaria, o presentar una



Figura 13-12

Cardiopatía hipertensiva con gran engrosamiento de la pared ventricular izquierda que reduce el tamaño de la luz. El ventrículo izquierdo está situado a la derecha de esta imagen apical de las cuatro cámaras cardíacas. Se observa un marcapasos (flecha) cuya derivación termina en el ventrículo derecho.

lesión renal progresiva o un accidente cerebrovascular, una insuficiencia cardíaca progresiva o una muerte súbita cardíaca. Hay pruebas sólidas de que la corrección eficaz de la hipertensión es capaz de impedir o de hacer retroceder la hipertrofia cardíaca y los riesgos que la acompañan<sup>41</sup>.

## CARDIOPATÍA DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR (COR PULMONALE)

El *cor pulmonale*, como suele llamarse a la cardiopatía de la hipertensión pulmonar, consiste en la hipertrofia, dilatación y posiblemente la insuficiencia ventricular derecha que aparece en respuesta a una hipertensión pulmonar causada por enfermedades de los pulmones o de los vasos pulmonares (Tabla 13-5), y es la cardiopatía del lado derecho equiparable a la cardiopatía que la hipertensión arterial provoca en el lado izquierdo del corazón. A pesar de su frecuencia, quedan excluidos de esta definición de cor pulmonale: el engrosamiento y dilatación del ventrículo derecho secundarios a una cardiopatía congénita o a una cardiopatía izquierda que se acompañan de la hipertensión venosa pulmonar consecutiva a la obstrucción poscapilar del flujo sanguíneo.

Según la rapidez de aparición de la hipertensión pulmonar, el *cor pulmonale* puede ser agudo o crónico. El *cor pulmonale agudo* puede aparecer después de una embolia pulmonar masiva. El *cor pulmonale crónico* suele cursar con hipertrofia (y dilatación) ventricular derecha, secundaria a una sobrecarga de presión prolongada debida a obstrucción de las arterias o arteriolas pulmonares o a compresión o desaparición de los capilares de los tabiques alveolares (p. ej., en la hipertensión pulmonar primaria o en el enfisema).

### Tabla 13-5. AFECIONES QUE PREDISPONEN AL COR PULMONALE

#### Enfermedades del parénquima pulmonar

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica  
Fibrosis intersticial difusa  
Neumoconiosis  
Fibrosis quística  
Bronquiectasias

#### Enfermedades de los vasos pulmonares

Tromboembolias pulmonares recidivantes  
Hipertensión pulmonar primaria  
Arteritis pulmonar extensa (p. ej., granulomatosis de Wegener)  
Microembolias pulmonares extensas de origen tumoral

#### Trastornos que afectan a la motilidad del tórax

Cifoescoliosis  
Obesidad intensa (síndrome de Pickwick)  
Enfermedades neuromusculares

#### Trastornos que favorecen la constricción de las arterias pulmonares

Acidosis metabólica  
Hipoxemia  
Enfermedad crónica de las grandes alturas  
Obstrucción de las vías respiratorias principales  
Hipoventilación alveolar idiopática

**MORFOLOGÍA.** En el *cor pulmonale* agudo, hay dilatación del ventrículo derecho sin hipertrofia. Al corte, la forma semilunar normal del ventrículo derecho se convierte en un óvalo dilatado. En el *cor pulmonale* crónico, la pared ventricular se engruesa a veces hasta 1.0 cm o más, y puede incluso acercarse al grosor del ventrículo izquierdo (Fig. 13-13). Los estadios más sutiles de la hipertrofia ventricular derecha se manifiestan por engrosamiento de los haces musculares del tracto de salida inmediatamente por debajo de la válvula pulmonar o de la banda moderadora, el haz muscular que une el tabique ventricular al músculo papilar anterior del ventrículo derecho. A veces, hay compresión secundaria de la cavidad ventricular izquierda o regurgitación tricuspídea con engrosamiento fibroso de esta válvula.

## Valvulopatías

Las lesiones de las válvulas cardíacas producen estenosis, insuficiencia (regurgitación) o ambas cosas. La estenosis es la incapacidad de una válvula para abrirse del todo, lo que dificulta el flujo hacia delante. En cambio, la insuficiencia, regurgitación o incompetencia consiste en la falta de cierre completo de una válvula, lo que permite el flujo retrógrado de sangre. Estas alteraciones pueden ser *puras*, cuando sólo hay estenosis o regurgitación, o *mixtas*, cuando coexisten estenosis y regurgitación en la misma válvula, aunque predomine uno de esos dos defectos. El trastorno puede afectar a una sola válvula (*valvulopatía aislada*) o a varias (*lesiones combinadas*). La regurgitación funcional es la incompetencia valvular causada por una dilatación ventricular que produce separación y descenso de los músculos papilares de uno de los dos ventrículos, y que durante la sístole impide el adosamiento de unas válvulas que son por lo demás normales. Las alteraciones del flujo producen con frecuencia ruidos cardíacos anormales llamados *soplos*.



Figura 13-13

Cor pulmonale crónico caracterizado por un ventrículo derecho muy dilatado e hipertrofiado, con engrosamiento de la pared libre e hipertrofia de las trabéculas (imagen apical de las cuatro cámaras cardíacas, con el ventrículo derecho a la izquierda). El ventrículo izquierdo (a la derecha) está deformado por el aumento de tamaño del ventrículo derecho. Compárese con la Figura 13-12.

El trastorno funcional de las válvulas enfermas puede ser desde ligero y sin importancia fisiopatológica hasta intenso y rápidamente mortal. Las consecuencias clínicas dependen de la válvula afectada, de la intensidad de la lesión, de la rapidez de su aparición, y del ritmo y calidad de los mecanismos compensadores<sup>42</sup>. Por ejemplo, la destrucción brusca de las valvas de la válvula aórtica por una infección (como la endocarditis infecciosa; véase más adelante) puede causar rápidamente una insuficiencia cardíaca mortal debida a una regurgitación masiva. En cambio, la estenosis mitral reumática suele desarrollarse a lo largo de años, y sus consecuencias clínicas pueden tolerarse bastante bien. Según su intensidad, duración y causa,

la estenosis o la insuficiencia valvular producen con frecuencia alteraciones secundarias del corazón, los vasos u otros órganos. Las más importantes son la hipertrofia miocárdica y los cambios en la circulación pulmonar y general citados anteriormente. Además, suele observarse un engrosamiento endocárdico en el sitio donde impacta un chorro anormal de sangre, como la fibrosis endocárdica focal en la aurícula izquierda como consecuencia del chorro de regurgitación que produce la insuficiencia mitral.

Las lesiones valvulares pueden deberse a enfermedades congénitas (véase más adelante) o a diversos procesos adquiridos. Las más frecuentes son las estenosis adquiridas de las válvulas mitral y aórtica, que suponen dos tercios aproximadamente de todas las valvulopatías. La insuficiencia de una válvula puede deberse a lesiones intrínsecas de las hojuelas valvulares o a lesión y deformidad de las estructuras de soporte (p. ej., aorta, anillo mitral, cuerdas tendinosas, músculos papilares, pared ventricular libre), sin que haya lesiones primarias de las valvas. Pueden aparecer de forma aguda en la endocarditis infecciosa, o de forma crónica por cicatrización y retracción de las valvas. En cambio, la estenosis valvular se debe casi siempre a lesiones primarias de las valvas y, prácticamente siempre, es un proceso crónico.

Las causas más importantes de las valvulopatías adquiridas se resumen en la Tabla 13-6 y se comentan en las secciones siguientes. En contraste con el gran número de posibles causas de insuficiencia valvular, suelen ser bastantes escasos los mecanismos que producen una estenosis valvular adquirida. Los procesos crónicos que con mayor frecuencia producen valvulopatías funcionalmente importantes son los siguientes:

- Estenosis mitral: cardiopatía reumática.
- Insuficiencia mitral: degeneración mixomatosa (prolapso de la válvula mitral).
- Estenosis aórtica: calcificación de válvulas aórticas anatómicamente normales y de válvulas aórticas congénitamente bicúspides.
- Insuficiencia aórtica: dilatación de la aorta ascendente, relacionada con la hipertensión y el envejecimiento.

Tabla 13-6. PRINCIPALES CAUSAS DE LAS VALVULOPATÍAS ADQUIRIDAS

Valvulopatía mitral	Valvulopatía aórtica
<p><b>Estenosis mitral</b> Cicatrización postinflamatoria (cardiopatía reumática)</p> <p><b>Regurgitación mitral</b> Alteraciones de las valvas y comisuras Cicatrización postinflamatoria Endocarditis infecciosa Prolapso de la válvula mitral Alteraciones del aparato tensor Rotura de músculos papilares Disfunción (fibrosis) de los músculos papilares Rotura de las cuerdas tendinosas Alteraciones de la cavidad y/o del anillo ventricular izquierdo Aumento de tamaño del ventrículo izquierdo (miocarditis, miocardiopatía dilatada) Calcificación del anillo mitral</p>	<p><b>Estenosis aórtica</b> Cicatrización postinflamatoria (cardiopatía reumática) Estenosis aórtica calcificada senil Calcificación de una válvula congénitamente deforme</p> <p><b>Regurgitación aórtica</b> Valvulopatía intrínseca Cicatrización postinflamatoria (cardiopatía reumática) Endocarditis infecciosa Enfermedades de la aorta Dilatación aórtica degenerativa Aoritis sífilítica Espondilitis anquilosante Artritis reumatoide Síndrome de Marfan</p>

Modificado de Schoen FJ: Surgical pathology of removed natural and prosthetic valves. Hum Pathol 18:558, 1987.

## DEGENERACIÓN VALVULAR DEBIDA A CALCIFICACIONES

Las válvulas cardíacas soportan embates mecánicos muy repetidos, especialmente en las zonas bisagra de las cúspides y las valvas, ya que: 1) cada año se producen 40 millones o más de ciclos cardíacos, 2) cada ciclo produce una considerable deformidad de los tejidos, y 3) existen gradientes transvalvulares de presión durante el cierre valvular que son, aproximadamente, de 120 mm para la válvula mitral y de 80 mm para la aórtica. Así pues, no debe extrañar que estas estructuras tan delicadas puedan sufrir daños, que van acumulándose y que se complican al depositarse en ellas el fosfato cálcico, un mineral que puede causar afecciones importantes (Capítulo 1). Las valvulopatías calcificadas más frecuentes (Fig. 13-14) son: la estenosis aórtica calcificada, la calcificación de una válvula aórtica congénitamente bicúspide y la calcificación del anillo mitral. Cada una de estas lesiones comprende principalmente una calcificación distrófica, acompañada del depósito de lípidos y de proliferación celular menos acusadas, un proceso que tiene algunos rasgos comunes con la aterosclerosis, pero que es distinto de ella<sup>47</sup>.

### Estenosis aórtica calcificada

La estenosis aórtica es la más frecuente de todas las lesiones valvulares; puede ser congénita (si ya existe obstrucción desde el nacimiento) o adquirida. La estenosis aórtica adquirida suele deberse a calcificación secundaria al desgaste de válvulas congénitamente bicúspides o unicúspides (véase más adelante) o a la calcificación de válvulas aórticas previamente normales en personas de edad avanzada. La inmensa mayoría de los casos son calcificaciones degenerativas relacionadas con la edad. Desde que disminuyó la incidencia de fiebre reumática en EE.UU., la estenosis aórtica reumática constituye actualmente menos del 10 % de los casos de estenosis aórtica adquirida. Esta lesión se descubre principalmente en personas que se encuentran en el quinto al sexto decenio de su vida y que tienen válvulas congénitamente bicúspides (véase más adelante), pero no en sujetos del séptimo y octavo decenios de la vida, que tienen válvulas previamente normales con sus tres valvas; este último proceso se designa con el término de estenosis aórtica calcificada senil.

**MORFOLOGÍA.** El rasgo morfológico característico de la estenosis aórtica calcificada de origen no reumático (con válvulas bicúspides o tricúspides) es la acumulación de masas calcificadas dentro de las valvas aórticas que, en último término, sobresalen en el tracto de salida y en los senos de Valsalva, impidiendo la apertura valvular. Los depósitos de calcio deforman las valvas, sobre todo en su base, mientras que los bordes libres de las mismas no suelen afectarse (Fig. 13-14A). La calcificación comienza en la porción fibrosa de la válvula, en las puntos de máxima flexión de las valvas (bordes de unión), y la estructura microscópica en forma de capas está conservada en gran parte. Un estadio más precoz pero sin importancia hemodinámica de este proceso de calcificación es la llamada **esclerosis de la válvula aórtica**.

A diferencia de la estenosis aórtica reumática (véase Fig. 13-16E), hay que destacar que en la estenosis aórtica degenerativa no suele haber fusión de las comisuras. Sin embargo, cuando estas lesiones se descubren en la resección quirúrgica o en la necropsia, puede haber fibrosis y engrosamiento de las valvas, y fusión de las comisuras. La válvula mitral suele ser normal en los pacientes con estenosis aórtica calcificada, aparte de la calcificación del anillo mitral o de la extensión directa de los depósitos de calcio desde la válvula aórtica a la valva anterior de la mitral. En cambio, prácticamente todos los pacientes con estenosis aórtica de origen reumático tienen simultáneamente lesiones estructurales características en la válvula mitral (véase más adelante).

**Manifestaciones clínicas.** En la estenosis aórtica calcificada o en la calcificación de una válvula aórtica bicúspide, la obstrucción a la salida del ventrículo izquierdo produce un gradiente de presión cada vez mayor a través de la válvula calcificada, que puede llegar a 75-100 mm Hg en casos graves. Seguidamente, la presión ventricular izquierda tiene que aumentar en esos casos hasta 200 mm Hg o más, y el gasto cardíaco se mantiene gracias al desarrollo de una hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo (sobrecarga de presión). Al

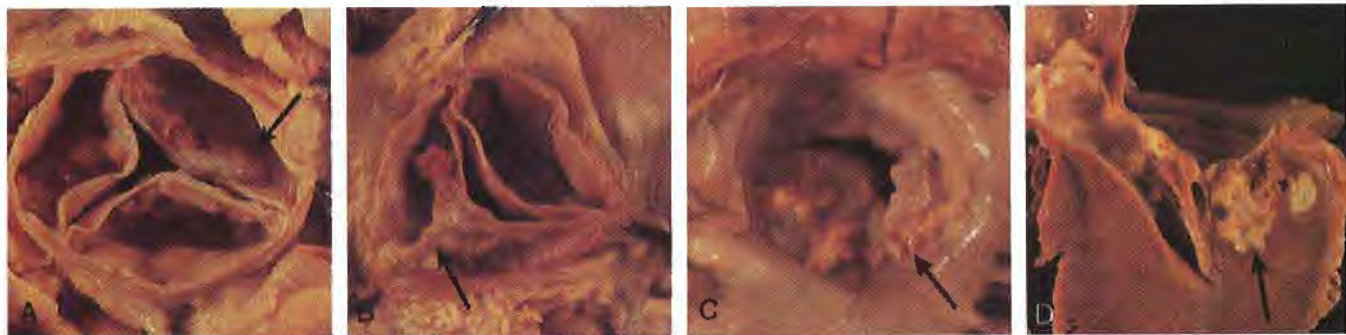


Figura 13-14

Degeneración valvular calcificada. **A**, Estenosis aórtica degenerativa calcificada de una válvula previamente normal con tres valvas (visibles desde el lado de la aorta). En los senos de Valsalva se han acumulado masas nodulares de calcio (flecha). Obsérvese que no hay fusión de las comisuras, como en la estenosis aórtica posreumática (véase Fig. 13-16E). **B**, Estenosis aórtica calcificada sobre una válvula bicúspide congénita. Hay una valva que está parcialmente fusionada en el centro, llamado *rafe* (flecha). **C y D**, Calcificación del anillo mitral con nódulos calcificados en la base (borde de unión) de la valva mitral anterior (flechas). **C**, Imagen de la aurícula izquierda. **D**, Corte transversal del miocardio.

final, cuando la estenosis empeora, pueden aparecer angina o síncope. La angina se debe probablemente a una menor perfusión del miocardio hipertrofico, pero la explicación del síncope no se conoce bien. Finalmente, puede aparecer descompensación cardíaca con insuficiencia cardíaca congestiva. La aparición de esos síntomas (angina, síncope o insuficiencia cardíaca congestiva) en la estenosis aórtica es un presagio del agotamiento de la hiperfunción cardíaca compensadora, y tiene mal pronóstico si no se corrige quirúrgicamente, ya que la muerte, algunas veces brusca, sobreviene en más del 50 % de los pacientes en un plazo de 3 años. Como la rapidez de desarrollo de la obstrucción valvular varía mucho de un paciente a otro, se pueden emplear repetidamente técnicas no invasoras, como la ecocardiografía Doppler (que mide la velocidad del flujo además de la estructura), para precisar la evolución progresiva de la enfermedad con el tiempo.

### Calcificación de la válvula aórtica congénitamente bicúspide

Se calcula que un 1 a 2 % de la población tiene congénitamente una válvula aórtica bicúspide como única anomalía. Las dos valvas suelen ser de tamaño desigual, pero la mayor de ellas tiene un *rafe* en la línea media debido a una separación embriológica incompleta; con menos frecuencia, las valvas son del mismo tamaño y no hay *rafe*. Las válvulas que se vuelven bicúspides por alguna deformidad adquirida (p. ej., fusión post-inflamatoria de las comisuras en las valvulopatías reumáticas) tienen una sola valva además de la comisura fusionada, y su tamaño suele ser el doble de la valva sin fusionar. La válvula mitral es normal en los pacientes con válvula aórtica bicúspide.

Las válvulas aórticas bicúspides no suelen acompañarse de estenosis ni producen síntomas al nacer ni durante los primeros años de la vida, pero están predispuestas a la calcificación degenerativa progresiva, lo mismo que las válvulas aórticas anatómicamente normales (Fig. 13-14B). El *rafe* que forma la comisura incompleta suele ser uno de los sitios predilectos para el depósito de calcio. En cuanto hay estenosis, la evolución clínica se parece a la de la estenosis aórtica calcificada, descrita anteriormente. Las válvulas aórticas bicúspides también pueden ser incompetentes, como consecuencia de la dilatación de la aorta o del prolapso de las valvas, y están predispuestas a afectarse en la endocarditis infecciosa. Por razones desconocidas, también hay asociación entre la coartación, el aneurisma y la disección aórticas.

### Calcificación del anillo mitral

En el anillo de la válvula mitral pueden formarse depósitos degenerativos de calcio que, macroscópicamente, aparecen como nódulos de 2 a 5 mm de grueso, irregulares, de dureza pétreo y, en ocasiones, ulcerados, situados por debajo de las valvas (Fig. 13-14C). Este proceso no afecta, en general, al funcionamiento de las válvulas, pero en casos raros puede producir: regurgitación, al dificultar la contracción durante la sístole del anillo de la válvula mitral; estenosis, al dificultar la apertura de las valvas mitrales; o arritmias y, en ocasiones, muerte súbita debida a que los depósitos de calcio penetran a la suficiente profundidad como para lesionar al sistema de conducción AV. Como los nódulos calcificados ulcerados pueden constituir un nido para la formación de trombos capaces de causar embolias, algunos pacientes con calcificación del anillo mitral están más

expuestos a sufrir ictus. Los nódulos calcificados también pueden convertirse en los nidos de una endocarditis infecciosa. Algunas veces se descubren depósitos densos de calcio en la ecocardiografía o aparecen como opacidades anulares características en las radiografías de tórax. La calcificación del anillo mitral es más frecuente en las mujeres de más de 60 años de edad y en las personas con una válvula mitral mixomatosa (véase más adelante) o con aumento de la presión ventricular izquierda (como en la hipertensión arterial, la estenosis aórtica o la miocardiopatía hipertrofica, que se comentará después).

## DEGENERACIÓN MIXOMATOSA DE LA VÁLVULA MITRAL (PROLAPSO DE LA VÁLVULA MITRAL)

La degeneración mixomatosa de la válvula mitral (prolapso de la válvula mitral) se calcula que afecta al 33 % o más de los adultos de EE.UU., sobre todo a mujeres jóvenes, y se considera que es la valvulopatía más frecuente del mundo industrializado. En esta lesión valvular, una o ambas valvas mitrales están aumentadas de tamaño, onduladas, redundantes o *flácidas*, y se *prolapsan* o abomban hacia la aurícula izquierda durante la sístole. Habitualmente, el *prolapso de la válvula mitral*, como se la conoce clínicamente, es un hallazgo casual de la exploración física, pero puede causar complicaciones graves en una minoría de los sujetos afectados.

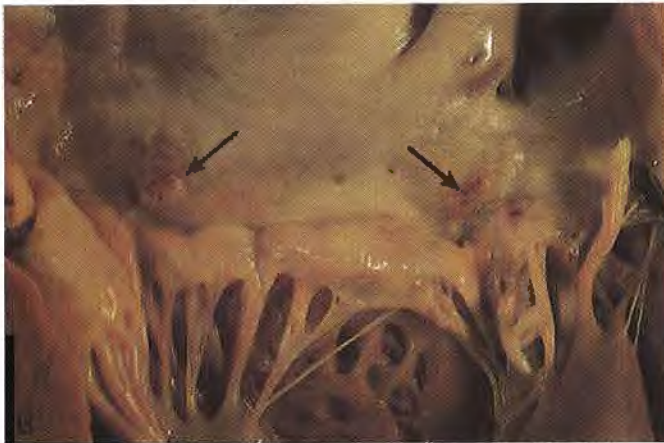
**MORFOLOGÍA.** La lesión anatómica característica de la degeneración mixomatosa es la forma acampanada o abombada de las valvas mitrales o de alguna parte de las mismas (Fig. 13-15). Las valvas afectadas suelen estar engrosadas y carnosas. Las cuerdas tendinosas, alteradas a menudo, están estiradas, adelgazadas y, a veces, rotas. La dilatación del anillo es un hallazgo típico que es raro en la insuficiencia mitral debida a otras causas. En un 20 a 40 % de los casos, está afectada también la válvula tricúspide, y también pueden estar lesionadas las válvulas aórtica, la pulmonar, o ambas. No hay fusión de las comisuras, dato característico de la cardiopatía reumática. Histológicamente, la lesión fundamental es el adelgazamiento de la capa fibrosa de la válvula, de la que depende la integridad estructural de las valvas, acompañada de gran engrosamiento focal de la capa esponjosa por depósito de sustancia mucoide (mixomatosa). La estructura colágena de las cuerdas está debilitada.

Hay lesiones secundarias que reflejan el estrés y los episodios lesivos de las valvas onduladas: 1) engrosamiento fibroso de las valvas, especialmente en los sitios donde se rozan mutuamente; 2) engrosamiento fibroso lineal del endocardio ventricular izquierdo donde las cuerdas anormalmente largas lo golpean; 3) engrosamiento del endocardio mural de la aurícula izquierda, como consecuencia de la lesión por fricción provocada por las valvas prolapgadas; 4) trombos en las orejuelas auriculares, especialmente en los recesos situados detrás de las valvas abombadas y en las partes de la pared auricular donde rozan; y 5) calcificaciones localizadas en la base de la valva mitral posterior. También se observan lesiones de degeneración mixomatosa secundaria en las válvulas mitrales con regurgitación debido a otra etiología (p. ej., por disfunción isquémica).



Figura 13-15

Degeneración mioxomatosa de la válvula mitral. A, Imagen longitudinal del ventrículo izquierdo mostrando el aspecto en capucha y el prolapso de la valva posterior de la mitral hacia la aurícula izquierda (flecha). El ventrículo izquierdo está situado a la derecha de la imagen. (Cortesía de William D. Edwards, MD, Mayo Clinic, Rochester, MN.) B, Válvula abierta mostrando la disposición acusada en capucha de la valva posterior de la mitral con placas trombóticas en los puntos de contacto entre la valva y la aurícula izquierda (flechas). C, Válvula abierta con intensa deformidad en capucha de un paciente que murió súbitamente. Obsérvese también la calcificación del anillo mitral.



**Patogenia.** Se desconoce el mecanismo de las lesiones que sufren las orejuelas valvulares y estructuras próximas. Es posible que exista una alteración del desarrollo del tejido conjuntivo, porque esta lesión valvular es un hallazgo frecuente en el síndrome de Marfan, debido a mutaciones del gen que codifica la fibrilina (Capítulo 6) y, en ocasiones aparece en otros procesos hereditarios del tejido conjuntivo. Incluso en ausencia de estos procesos bien conocidos, se ha insinuado la existencia de lesiones estructurales generalizadas ajenas al corazón en algunas personas que tienen el síndrome de la válvula mitral flexible, como escoliosis, espalda recta y paladar ojival. Los defectos sutiles de las proteínas estructurales pueden favorecer la lesión de los tejidos conjuntivos ricos en microfibrillas y elastina (como las válvulas cardíacas) por la acción prolongada de los estrés hemodinámicos. En un paciente con el fenotipo llamado MASS (que consiste en prolapso de la válvula mitral y dilatación aórtica límite (*borderline*) sin disección, como datos más notables) se ha encontrado una mutación de la fibrilina<sup>44</sup>.

**Manifestaciones clínicas.** La mayoría de los pacientes con prolapso de la válvula mitral no tiene síntomas, y el pro-

ceso se descubre solamente durante una exploración sistemática, al auscultar un clic mesosistólico. Esto suele ser un hallazgo casual de la exploración física, pero una pequeña parte de los afectados pueden presentar complicaciones graves. La auscultación puede descubrir uno o más clics mesosistólicos, que corresponden al chasquido o estiramiento de una valva evertida, de la ondulación festoneada o de la cuerda tendinosa. La válvula puede volverse insuficiente, y la regurgitación mitral produce además un soplo sistólico tardío o a veces holosistólico. La ecocardiografía demuestra grados variables de prolapso de la válvula mitral. Una minoría de pacientes se queja de dolor torácico de tipo anginoso, de disnea y fatiga o, curiosamente, de manifestaciones psiquiátricas como depresión, reacciones de ansiedad y trastornos de la personalidad. Abundan los pacientes que no sufren efectos nocivos, pero alrededor del 3 % presenta alguna de estas cuatro complicaciones graves:

- **Endocarditis infecciosa**, mucho más frecuente en estos pacientes que en la población general.

- **Insuficiencia mitral**, que exige la intervención, bien de aparición lenta atribuible a deformidad de las valvas, a dilatación del anillo mitral o a alargamiento de las cuerdas; o brusca, producida por rotura de las cuerdas.
- **Ictus u otros infartos en la circulación general**, debidos a embolias secundarias al desprendimiento de porciones de las valvas o de trombos murales de la pared auricular.
- **Arritmias**, que pueden ser ventriculares o auriculares; también puede haber muertes súbitas, aunque son raras. En la mayoría de los casos se desconoce el mecanismo de la arritmia ventricular.

Están más expuestos a estas complicaciones los varones, los pacientes de edad y quienes padecen arritmias o cierta regurgitación mitral manifestada por soplos holosistólicos y aumento de tamaño de las cámaras cardíacas izquierdas<sup>45</sup>.

## FIEBRE REUMÁTICA Y CARDIOPATÍA REUMÁTICA

*La fiebre reumática es una enfermedad inflamatoria aguda, de mecanismo inmunitario, que afecta a muchos órganos y aparatos, con frecuencia al corazón, y que aparece unas semanas después de un episodio de faringitis por estreptococos del grupo A ( $\beta$ -hemolítico). La carditis reumática aguda que complica la fase aguda de la fiebre reumática puede evolucionar progresivamente hasta provocar deformidades crónicas de las válvulas.* La fiebre reumática no aparece en las infecciones causadas por otras cepas de estreptococos en sitios distintos, como la piel. La incidencia y mortalidad de la fiebre reumática han descendido notablemente en muchas partes del mundo durante los últimos 30 años gracias a las mejores condiciones socioeconómicas, al diagnóstico y tratamiento rápido de la faringitis estreptocócica y a una menor virulencia inexplicable de los estreptococos del grupo A<sup>46</sup>. Ahora bien, en los países del tercer mundo y en muchas zonas urbanas económicamente deprimidas y muy hacinadas del mundo occidental, la fiebre reumática sigue siendo un problema importante de salud pública. Afortunadamente, esta enfermedad sólo aparece en un 3 % de los pacientes con faringitis estreptocócica del grupo A. Sin embargo, después de un primer ataque, hay mayor vulnerabilidad para que se reactive la enfermedad en ulteriores infecciones faríngeas.

*La fiebre reumática se caracteriza por un conjunto de manifestaciones, que son: 1) poliartritis migratoria de las grandes articulaciones, 2) carditis, 3) nódulos subcutáneos, 4) eritema marginado de la piel, y 5) corea de Sydenham, un proceso neurológico que se manifiesta por movimientos involuntarios rápidos y desprovistos de finalidad. El diagnóstico se establece con los llamados criterios de Jones: pruebas de una infección previa por estreptococos del grupo A acompañadas de dos cualesquiera de las manifestaciones principales que acaban de citarse, o bien de una manifestación mayor y dos menores (signos y síntomas inespecíficos que son: fiebre, artralgias o elevación de los reactantes de fase aguda). La consecuencia más importante de la fiebre reumática es la cardiopatía reumática crónica, que se caracteriza principalmente por lesiones fibrosas y deformantes de las válvulas (especialmente estenosis mitral), capaces de producir, decenios más tarde, trastornos funcionales permanentes e insuficiencia cardíaca intensa y a veces mortal.*

**MORFOLOGÍA.** En la Figura 13-16, se resumen las lesiones anatomopatológicas esenciales de la fiebre reumática aguda y de la cardiopatía reumática crónica. En la fiebre reumática aguda se encuentran lesiones inflamatorias focales pero muy diseminadas en diversos sitios. Son muy características en el corazón, donde se las llama cuerpos de Aschoff. Son focos de degeneración fibrinoide rodeados de linfocitos (principalmente células T); con alguna que otra célula plasmática, y macrófagos hinchados llamados células de Anitschkow (patognomónicas de la fiebre reumática). Estas células peculiares tienen abundante citoplasma anfófilo y núcleos centrales redondos u ovales, cuya cromatina forma una franja central ondulada y estrecha (de ahí el nombre de *células oruga*). Algunos de los grandes histiocitos alterados se vuelven multinucleados y forman las células gigantes de Aschoff.

En la fiebre reumática aguda, pueden encontrarse signos de inflamación aguda y cuerpos de Aschoff en cualquiera de las tres estructuras del corazón: pericardio, miocardio y endocardio; de ahí el nombre de **pancarditis**. Las lesiones pericárdicas se acompañan de un exudado fibrinoso o serofibrinoso, que se denomina en *pan con mantequilla* y que generalmente se resuelve sin secuelas. La afectación miocárdica (**miocarditis**) se caracteriza por la presencia de los cuerpos de Aschoff esparcidos por el tejido conectivo intersticial y, con frecuencia, alrededor de los vasos.

La afectación simultánea del endocardio y de las válvulas del hemicardio izquierdo por los focos inflamatorios consiste habitualmente en necrosis fibrinoide de las orejuelas valvulares o de las cuerdas tendinosas, sobre las cuales asientan pequeñas vegetaciones (de 1 a 2 mm), las **verrugas**, dispuestas a lo largo de los bordes de cierre. Estas expansiones verrucosas irregulares se deben probablemente a que la fibrina precipita en los sitios erosionados por la inflamación subyacente y la degeneración fibrinoide. Las lesiones valvulares agudas producen pocos trastornos de la función cardíaca. Las lesiones subendocárdicas, exacerbadas quizá por los **chorros de regurgitación**, pueden provocar engrosamientos irregulares llamados **placas de McCallum**, que se localizan habitualmente en la aurícula izquierda.

**La cardiopatía reumática crónica** se caracteriza por la organización de la inflamación aguda y la consiguiente fibrosis deformante. Las orejuelas valvulares especialmente se engruesan y retraen, sufriendo una deformidad permanente. En la fase crónica de la enfermedad, la válvula mitral está deformada prácticamente siempre, pero en algunos casos puede tener más importancia clínica la afectación de otra válvula, como la aórtica. Los cambios anatómicos cardinales de la válvula mitral (o tricúspide) son: **engrosamiento de las valvas; fusión de las comisuras; y acortamiento, engrosamiento y fusión de las cuerdas tendinosas** (Fig. 13-16C y D). Microscópicamente hay fibrosis difusa y neovascularización frecuente, que puede hacer desaparecer la arquitectura inicialmente laminada y avascular de las valvas. Los cuerpos de Aschoff son sustituidos por cicatrices fibrosas; raras veces se ven lesiones con valor diagnóstico en las piezas quirúrgicas o en los tejidos de



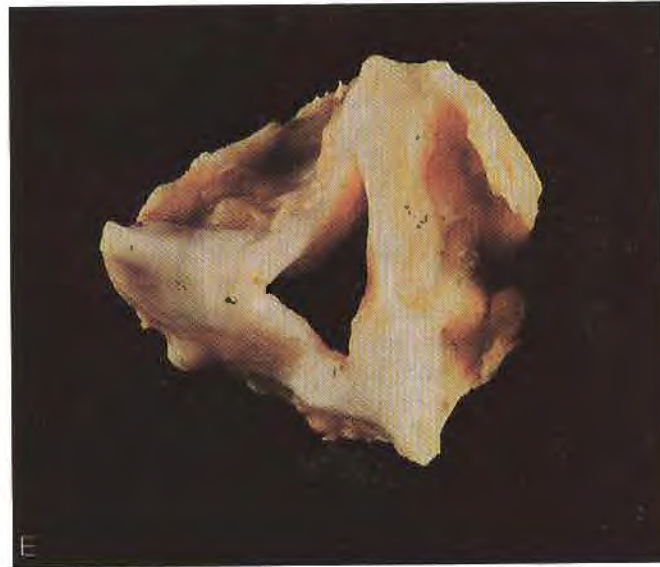
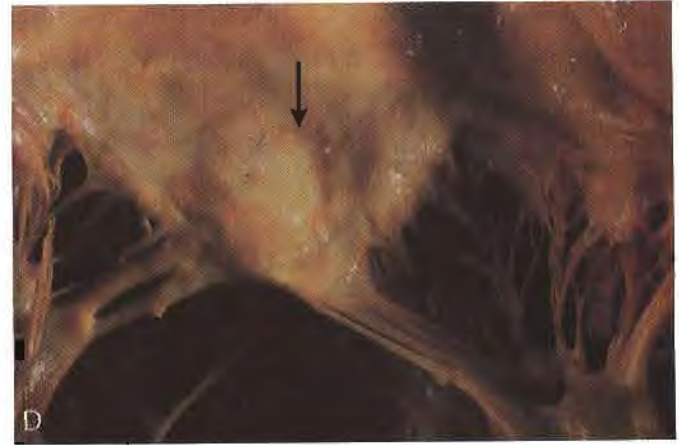
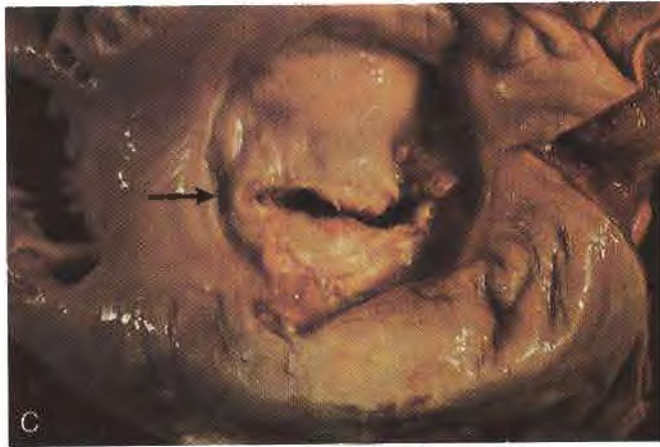
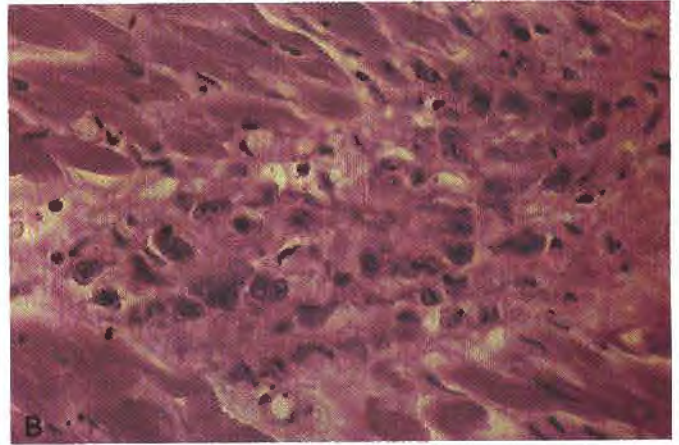


Figura 13-16

Cardiopatía reumática aguda y crónica. *A*, Valvulitis mitral reumática aguda sobreañadida a una cardiopatía reumática crónica. Se observan pequeñas vegetaciones (verrugas) a lo largo de la línea de cierre de las valvas de la mitral (*puntas de flecha*). Los episodios anteriores de valvulitis reumática han causado engrosamiento fibroso y fusión de las cuerdas tendinosas. *B*, Aspecto microscópico de un nódulo de Aschoff en un paciente con carditis reumática aguda. En el intersticio del miocardio hay un grupo de células inflamatorias mononucleares, y algunos histiocitos grandes con nucleolos prominentes; un histiocito binucleado muy visible, y necrosis cenital. *C* y *D*, Estenosis mitral con engrosamiento fibroso difuso y deformidad de las valvas, fusión de las comisuras (*flecha en C*), engrosamiento y retracción de las cuerdas tendinosas. En la imagen de la aurícula izquierda, se observa intensa dilatación de esta cámara (*C*). *D*, Válvula abierta. Obsérvese la neovascularización de la valva mitral anterior (*flecha*). *E*, Pieza extirpada quirúrgicamente de una estenosis aórtica reumática mostrando el engrosamiento y deformidad de las cúspides con fusión de las comisuras. (*E* de Schoen FJ, St. John-Sutton M: Contemporary issues in the pathology of valvular heart disease. *Hum Pathol* 18:568, 1967.)

necropsia de los pacientes con cardiopatía reumática crónica mucho tiempo después de haber sufrido la fiebre reumática aguda.

La cardiopatía reumática es, con abrumadora diferencia, la causa más frecuente de estenosis mitral (99 % de los casos). En los pacientes con cardiopatía reumática, la válvula mitral se afecta sola en un 65 a

70 % de los casos, y la mitral y la aórtica en cerca del 25 %; puede haber engrosamientos fibrosos parecidos, aunque menos intensos, y estenosis de las válvulas tricúspide y raras veces de la pulmonar. Los puentes fibrosos que se forman entre las comisuras y su calcificación dan lugar a estenosis en boca de pez u ojal. En la estenosis mitral rígida, la aurícula izquierda

se dilata cada vez más y puede albergar trombos murales en su orejuela o su pared. Las lesiones congestivas del pulmón pueden causar a largo plazo lesiones de los vasos y del parénquima pulmonar que, con el tiempo, provocan hipertrofia ventricular derecha. El ventrículo izquierdo es normal en la estenosis mitral pura aislada.

**Patogenia.** Se sospecha que la fiebre reumática aguda es una reacción de hipersensibilidad desencadenada por los estreptococos del grupo A, pero la patogenia exacta sigue siendo dudosa<sup>47</sup>. Se sostiene que los anticuerpos dirigidos contra las proteínas M<sub>1</sub> de ciertas cepas de estreptococos dan lugar a re-

acciones cruzadas con las glucoproteínas del corazón, las articulaciones y otros tejidos. Los síntomas suelen comenzar 2 a 3 semanas después de la infección, y la ausencia de estreptococos en las lesiones apoya la idea de que la fiebre reumática consiste en una respuesta inmunitaria contra las bacterias nocivas. Como ha sido difícil precisar la naturaleza de los antígenos responsables de la reacción cruzada, se ha sugerido también que la infección estreptocócica despierta una reacción autoinmunitaria dirigida contra los antígenos propios. Como sólo una minoría de los infectados padece la fiebre reumática, se sospecha que existe una susceptibilidad genética que regula la reacción de hipersensibilidad. En la Figura 13-17, se resume la secuencia de los fenómenos patogénicos supuestamente responsables. Las secuelas crónicas son secundarias a la fibro-

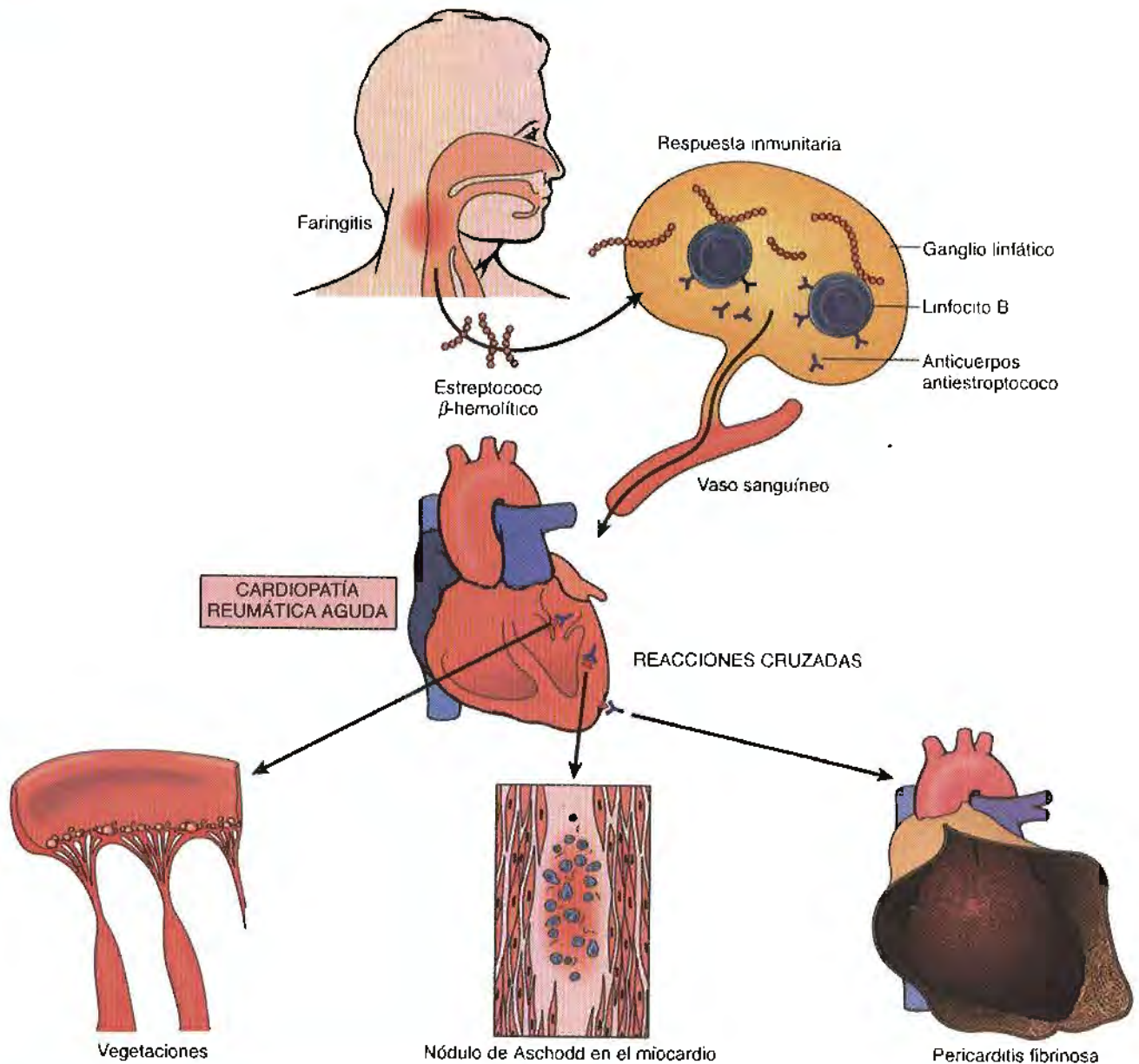


Figura 13-17

Secuencia patogénica y rasgos morfológicos esenciales de la cardiopatía reumática aguda.

sis progresiva debida a la curación de las lesiones inflamatorias agudas y a las turbulencias que provocan las deformidades valvulares progresivas.

**Manifestaciones clínicas.** La fiebre reumática aguda aparece 10 días a 6 semanas después de un brote de faringitis debida a estreptococos del grupo A. Afecta sobre todo a niños de 5 a 15 años de edad, pero alrededor del 20 % de los primeros brotes del proceso afectan a personas de mediana o avanzada edad. Los cultivos faríngeos son negativos para los estreptococos en el momento de comenzar la enfermedad, pero en el suero de los pacientes pueden detectarse anticuerpos contra una o más enzimas estreptocócicas, como la estreptolisina O y la DNAasa B. Clínicamente predominan las manifestaciones de artritis y de carditis. La artritis, mucho más frecuente en los adultos que en los niños, suele comenzar como una poliartrosis migratoria acompañada de fiebre donde una articulación grande tras otra sufren hinchazón y dolor durante unos días, síntomas que luego remiten espontáneamente sin dejar incapacidad residual. Los datos clínicos relacionados con la carditis aguda son: roce pericárdico, tonos cardíacos apagados, taquicardia y arritmias. La miocarditis puede causar dilatación cardíaca, que a veces va seguida de insuficiencia mitral e incluso de insuficiencia cardíaca. En conjunto, el pronóstico del primer brote suele ser bueno, y sólo un 1 % de los pacientes fallece de fiebre reumática fulminante.

*Después del primer brote es más fácil que se reactive el proceso cuando se repiten las infecciones faríngeas, y es probable que cada nuevo brote produzca las mismas manifestaciones clínicas.* Es probable que la carditis empeore en cada nuevo brote, siendo una lesión acumulativa. Otros peligros son las embolias procedentes de trombos murales, situados principalmente en las aurículas o sus orejuelas, y la endocarditis infecciosa sobreañadida a las válvulas deformadas. La carditis reumática crónica suele ser asintomática durante años o decenios después del primer episodio de fiebre reumática. Los signos y síntomas de la valvulopatía dependen de la válvula o válvulas afectadas. Además de los distintos soplos, de la hipertrofia y dilatación cardíacas, y de la insuficiencia cardíaca, los pacientes con cardiopatía reumática pueden presentar arritmias (especialmente fibrilación auricular, en el caso de la estenosis mitral), complicaciones tromboembólicas y endocarditis infecciosa. El pronóstico a largo plazo es muy variable. En algunos casos, hay un ciclo incesante de deformidades valvulares que provocan trastornos hemodinámicos causantes de nueva fibrosis deformante. La sustitución quirúrgica de las válvulas enfermas por prótesis adecuadas ha mejorado mucho el pronóstico de los pacientes con cardiopatía reumática.

## ENDOCARDITIS INFECCIOSA

La endocarditis infecciosa, una de las infecciones más graves que existen, se caracteriza por la colonización o invasión de las válvulas cardíacas, del endocardio mural, o de otros puntos del sistema cardiovascular, por un agente microbiológico, dando lugar a la formación de vegetaciones voluminosas y friables, compuestas por microorganismos y residuos tromboticos, acompañados muchas veces de destrucción de los tejidos cardíacos subyacentes. También pueden infectarse la aorta, los sacos aneurismáticos, otros vasos sanguíneos y cualquier prótesis. Los hongos, las rickettsias (fiebre Q) y las clamidias han sido responsables alguna que otra vez de estas

infecciones, pero la mayoría de los casos se deben a bacterias; de ahí el término de endocarditis bacteriana. La rapidez del diagnóstico y la eficacia de un tratamiento precoz pueden modificar considerablemente el pronóstico del paciente.

Clásicamente, la endocarditis se dividía en dos formas clínicas: aguda y subaguda. Esta distinción expresa la diferente gravedad y ritmo de la enfermedad, que dependen en gran parte de la virulencia del microorganismo infectante y de la cardiopatía subyacente. La endocarditis aguda es una infección tormentosa y destructiva de una válvula previamente normal, casi siempre por un microorganismo muy virulento, y que produce la muerte en días a semanas en más del 50 % de los casos a pesar de los antibióticos y la cirugía. En cambio, un corazón previamente anormal, y especialmente con válvulas deformadas, puede infectarse por microorganismos de escasa virulencia. En esos casos, la enfermedad puede cursar insidiosamente y, aunque no se trate, prolongarse durante semanas o meses (endocarditis subaguda). La mayoría de los pacientes con endocarditis infecciosa subaguda se recuperan con un tratamiento adecuado.

Los microorganismos muy virulentos de la endocarditis aguda tienden a producir infecciones invasoras, necrotizantes y ulcerosas, mientras que los agentes menos virulentos de la forma subaguda de la enfermedad son menos destructivos, y es frecuente que las vegetaciones muestren signos de curación. Sin embargo, los modelos clínicos y morfológicos son casos puntuales de todo un espectro, y no siempre existe una clara separación entre las formas agudas y subagudas.

**Etiología y patogenia.** Como se afirmó anteriormente, la endocarditis infecciosa puede aparecer sobre unas válvulas previamente normales, pero existen varias alteraciones cardíacas y vasculares que predisponen a esta forma de infección. En los últimos años, la cardiopatía reumática era el proceso más predisponente, pero en la actualidad son más frecuentes la válvula mitral mixomatosa, la estenosis valvular degenerativa calcificada, la válvula aórtica bicúspide (calcificada o no) y las válvulas artificiales (protésicas), así como los injertos vasculares. Ciertos factores del huésped, como la neutropenia, la inmunodeficiencia, los fármacos inmunosupresores, la diabetes mellitus y el consumo de alcohol o de drogas por vía intravenosa también predisponen a esta infección. Los depósitos estériles de plaquetas y fibrina que se depositan en los sitios lesionados por el impacto de un chorro o turbulencia sanguínea debida a una cardiopatía previa o los catéteres intravasculares permanentes también pueden tener importancia en la aparición de endocarditis.

Los microorganismos causales son algo distintos en los principales grupos de alto riesgo. La endocarditis de las valvas nativas pero previamente lesionadas o anormales por alguna otra razón se debe sobre todo (50 a 60 % de los casos) a estreptococos  $\alpha$ -hemolíticos (viridans); éste no es el agente responsable de la enfermedad reumática que se acaba de comentar. En cambio, *Staphylococcus aureus*, más virulento y situado habitualmente en la piel, puede afectar a las válvulas sanas o deformadas; un 10 a 20 % de todos los casos se deben a este microorganismo, que es el principal agente nocivo en los drogadictos por vía intravenosa. Las demás bacterias son los enterococos y el llamado grupo HACEK (*Haemophilus, Actinobacillus, Cardiobacterium, Eikenella y Kingella*, todos ellos comensales de la cavidad bucal). La endocarditis de las prótesis valvulares se debe principalmente a estafilococos

coagulasa negativos (p. ej., *Staphylococcus epidermidis*). Otros agentes causantes de endocarditis son los bacilos gramnegativos y los hongos. En casi el 10 % de todos los casos de endocarditis no se aísla ningún microorganismo en la sangre (endocarditis con cultivo negativo), debido a algún tratamiento previo con antibióticos, a otras dificultades para su aislamiento, o a que el agente responsable ha penetrado profundamente en vegetaciones que están creciendo y no invade fácilmente la sangre.

Entre los factores que predisponen a la aparición de endocarditis destaca el paso de los microorganismos en la sangre. La puerta de entrada de un microorganismo que penetra en la corriente sanguínea puede ser: una infección evidente en cualquier parte del cuerpo; una intervención dental o quirúrgica seguida de bacteriemia; el paso directo de material contaminado a la corriente sanguínea en un drogadicto por vía intravenosa; o un foco séptico oculto del tubo digestivo, de la cavidad bucal o alojado en una herida trivial. Si se descubren el sustrato anatómico predisponente y las entidades clínicas causantes de la bacteriemia, es más fácil realizar una profilaxis adecuada con antibióticos<sup>48</sup>.

**MORFOLOGÍA.** Las dos formas, subaguda y aguda, de la endocarditis producen vegetaciones voluminosas, friables y potencialmente destructivas, que contienen fibrina, células inflamatorias, bacterias u otros microorganismos, sobre todo en las válvulas cardíacas (Fig. 13-18). Las válvulas aórtica y mitral son las más afectadas por la infección, aunque también pueden lesionarse las válvulas del hemocardio derecho, especialmente en los drogadictos por vía intravenosa. Las vegetaciones pueden ser únicas o múltiples y a veces afectan a varias válvulas; son lesiones destructivas capaces de erosionar el miocardio subyacente y de producir una cavidad abscesificada (absceso del anillo), que es una de sus complicaciones importantes (Fig. 13-18B). La aparición de vegetaciones depende del tipo de agente responsable, del grado de reacción del huésped a la infección y del tratamiento antibiótico previo. La endocarditis por hongos, por ejemplo, tiende a producir vegetaciones más grandes que la infección bacteriana. En las formas subagudas, las vegetacio-

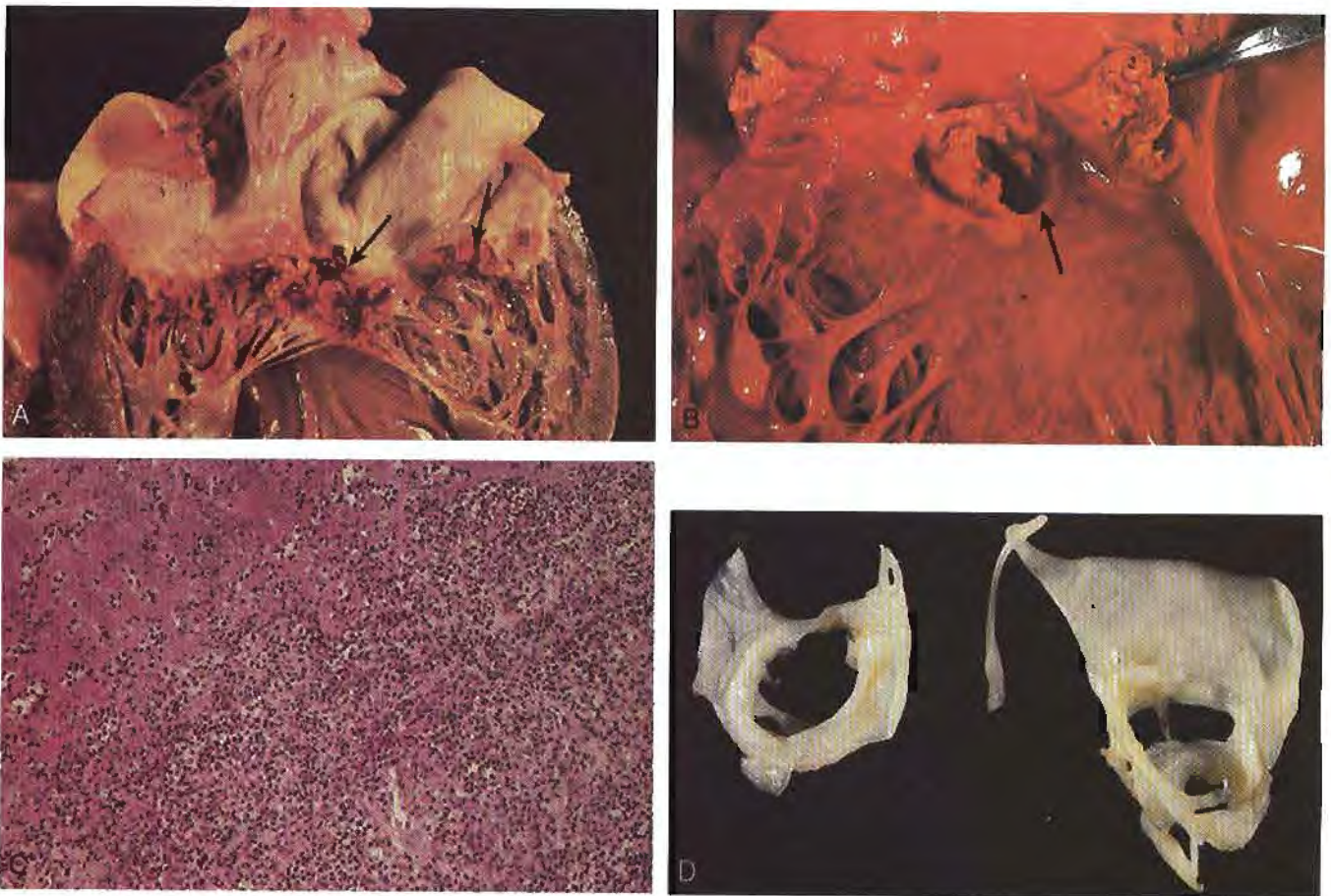


Figura 13-18

Endocarditis infecciosa bacteriana. A. Endocarditis de la válvula mitral (subaguda, causada por *Streptococcus viridans*). Las grandes vegetaciones irregulares y friables están señaladas por flechas. B. Endocarditis aguda de una válvula aórtica bicúspide congénita (causada por *Staphylococcus aureus*) con intensa destrucción de las valvas y absceso del anillo (flecha). C. Aspecto histológico de la vegetación de una endocarditis con una extensa inflamación aguda celular y con fibrina. Los microorganismos bacterianos se identificaron tiñendo el tejido con Gram. D. Fotografía macroscópica que muestra la endocarditis curada con perforaciones de la válvula aórtica bicúspide.

nes son más pequeñas y es más raro que erosionen o perforen las valvas. En cualquier momento pueden aparecer **embolias en la circulación general**, dado el carácter friable de las vegetaciones, y pueden ir seguidas de infartos en el cerebro, riñones, miocardio y otros tejidos. Como los fragmentos embólicos contienen gran número de microorganismos virulentos, es frecuente que aparezcan abscesos en los sitios donde se producen los infartos (**infartos sépticos**).

Microscópicamente, las vegetaciones de la endocarditis infecciosa subaguda típica suelen tener en su base tejido de granulación. Con el tiempo, puede haber fibrosis, calcificación y un infiltrado inflamatorio crónico. En la Figura 13-19 se compara el aspecto macroscópico de las vegetaciones de la endocarditis infecciosa con el de las lesiones valvulares causadas por las vegetaciones tromboticas no infecciosas (endocarditis trombotica no bacteriana (ETNB)), y las de la endocarditis del lupus eritematoso sistémico, llamada *endocarditis de Libman-Sacks* (véase más adelante).

**Manifestaciones clínicas.** La fiebre es el signo más constante de la endocarditis infecciosa. No obstante, en las formas subagudas, especialmente en los ancianos, la fiebre puede ser escasa o nula, y las únicas manifestaciones son a veces inespecíficas, como fatiga, pérdida de peso y un síndrome pseudogripal. Existen soplos en un 90 % de los pacientes con lesiones del hemicardio izquierdo, pero pueden depender simplemente de la lesión cardíaca previa que predispone a la endocarditis. Los antiguos signos clínicos importantes, como eran las petequias, las hemorragias subungueales y las manchas de Roth en el ojo (secundarias a microembobias retinianas), se han vuelto raras ahora debido a la mayor brevedad evolutiva de la enfermedad como consecuencia del tratamiento antibiótico.

En cambio, la endocarditis aguda comienza de forma rápida y tormentosa con fiebre, escalofríos, debilidad y lasitud. Las complicaciones suelen aparecer en la primera semana de la enfermedad. A menudo hay soplos, dado el gran tamaño de las vegetaciones o la destrucción de las valvas. Suele haber

abscesos del anillo, y también es más probable que las vegetaciones produzcan embolias.

A veces, las complicaciones cardíacas o extracardíacas son las que llaman la atención sobre la existencia de una endocarditis. Entre ellas figuran:

#### ■ *Complicaciones cardíacas:*

- Incompetencia o estenosis valvular con insuficiencia cardíaca.
- Absceso del anillo en el miocardio, con posible perforación de la aorta, del tabique interventricular o de la pared libre, o invasión del sistema de conducción.
- Pericarditis supurada.
- En la endocarditis de las válvulas artificiales, dehiscencia parcial con fugas paravalvulares.

#### ■ *Complicaciones embólicas:*

- En las lesiones del lado izquierdo: localizadas en el cerebro (infarto o absceso cerebral, meningitis), en el corazón (IM), bazo (absceso), riñones (absceso) y otros sitios.
- En las lesiones del lado derecho las embolias aparecen en los pulmones (infarto, absceso, neumonía).

#### ■ *Complicaciones renales:*

- Infarto embólico.
- Glomerulonefritis focal y difusa, por depósito de complejos antígeno-anticuerpo, que pueden producir hematuria, albuminuria o insuficiencia renal (Capítulo 21).
- Abscesos múltiples: especialmente, en la endocarditis aguda estafilocócica.

Aunque se puede sospechar el diagnóstico basándose en la aparición de alguna de las complicaciones citadas, la confirmación exige un hemocultivo positivo. Repitiendo las tomas de sangre, se pueden conseguir cultivos positivos casi en el 90 % de los casos. Tan importante como el diagnóstico de la endocarditis infecciosa es su prevención, con el empleo profiláctico de antibióticos en los pacientes que tienen alguna anomalía cardíaca o una válvula artificial y que va a someterse a alguna intervención quirúrgica, dental u otra técnica invasora.

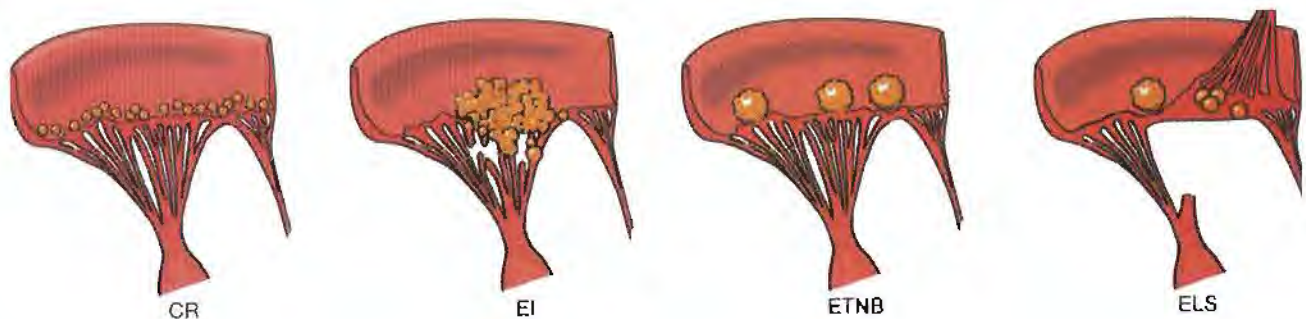


Figura 13-19

Esquema comparativo de las lesiones de las cuatro formas principales de endocarditis vegetante. La fase de fiebre reumática de la CR (cardiopatía reumática) viene marcada por una hilera de pequeñas vegetaciones verrucosas situadas a lo largo de las líneas de cierre de las valvas. La EI (endocarditis infecciosa) se caracteriza por grandes masas irregulares situadas en las valvas que pueden extenderse a las cuerdas (véase Fig. 13-18A). La ETNB (endocarditis trombotica no bacteriana) muestra típicamente vegetaciones pequeñas y blandas, unidas habitualmente a la línea de cierre. Puede haber una sola o muchas (véase Fig. 13-20). En la ELS (endocarditis de Libman-Sacks) hay vegetaciones de tamaño pequeño o mediano a ambos lados de las hojuelas valvulares.

## VEGETACIONES NO INFECTADAS

*Endocarditis trombótica no bacteriana*

La ETNB se caracteriza por el depósito de pequeñas masas de fibrina, plaquetas y otros componentes sanguíneos en las orejuelas de las válvulas cardíacas. A diferencia de las vegetaciones de la endocarditis infecciosa, ya estudiada, las lesiones de la ETNB son estériles y sólo están débilmente unidas a la válvula subyacente. La ETNB suele verse en pacientes debilitados, como los que padecen cáncer o sepsis, de ahí el término antiguo de endocarditis marasmática. Aunque las consecuencias locales sobre las válvulas no son importantes, la ETNB puede dar manifestaciones clínicas significativas al producir embolias y los consiguientes infartos en el cerebro, corazón u otros sitios.

**MORFOLOGÍA.** La ETNB se caracteriza por el depósito de masas de fibrina y otros elementos sanguíneos en las valvas de ambos lados del corazón, habitualmente sobre válvulas previamente normales. A diferencia de la endocarditis infecciosa, las vegetaciones de la ETNB son estériles, no tienen carácter inflamatorio ni destructivo, son pequeñas (1 a 5 mm) y aparecen en número muy variable a lo largo de la línea de cierre de las valvas (Fig. 13-20). Histológicamente, están formadas por un trombo blando sin reacción inflamatoria acompañante ni lesión valvular asociada. Siempre que el paciente sobreviva a la enfermedad subyacente, la lesión puede organizarse con finas bandas de tejido fibroso.

**Patogenia.** A menudo, la ETNB aparece acompañando a trombosis venosas o a la embolia pulmonar, sugiriendo que su etiología habitual es un estado de hipercoagulabilidad debida a un proceso de activación de la coagulación sanguínea, como el de la coagulación intravascular diseminada. Esto puede estar relacionado con algún proceso subyacente, como un cáncer, y sobre todo con los adenocarcinomas mucinosos del pán-

creas. Esta sorprendente asociación quizá dependa del efecto procoagulante de la mucina circulante, con lo que la ETNB tomaría parte del síndrome de Trousseau. Pero las lesiones de la ETNB se ven también ocasionalmente en neoplasias malignas que no producen mucina, como la leucemia promielocítica aguda, y en otros procesos debilitantes o que favorecen la hipercoagulabilidad (p. ej., estados hiperestrogénicos, quemaduras extensas o sepsis). Otro proceso predisponente bien conocido es el traumatismo causado por un catéter permanente, y es fácil encontrar lesiones valvulares y trombóticas del endocardio derecho en el trayecto de un catéter de Swan-Ganz colocado en la arteria pulmonar.

*Endocarditis del lupus eritematoso sistémico (de Libman-Sacks)*

En el lupus eritematoso sistémico, se encuentra de vez en cuando una valvulitis mitral y tricuspídea con pequeñas vegetaciones estériles, que se llama endocarditis de Libman-Sacks. En el síndrome antifosfolípidos suelen aparecer lesiones trombóticas de las válvulas cardíacas con vegetaciones estériles o, rara vez, con engrosamientos fibrosos<sup>49</sup> (Capítulo 7). También suelen aparecer anticuerpos antifosfolípidos circulantes en las trombosis venosas y arteriales, en los abortos repetidos o en la trombocitopenia. La válvula mitral se afecta con más frecuencia que la aórtica; la regurgitación es la alteración funcional habitual.

**MORFOLOGÍA.** Las lesiones, únicas o múltiples, son vegetaciones pequeñas, estériles, granulosa y de color rosado, que miden de 1 a 4 mm de diámetro. Suelen localizarse en la superficie inferior de las válvulas AV, pero pueden estar esparcidas por el endocardio valvular, las cuerdas y el endocardio mural de aurículas y ventrículos. Histológicamente, las verrugas constan de un material finamente granuloso, fibrinoso y eosinófilo, que puede contener cuerpos hematoxilínicos (tejido equivalente a la célula del lu-

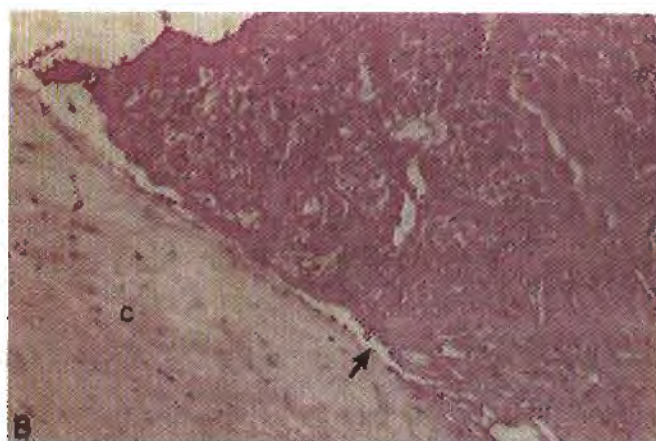
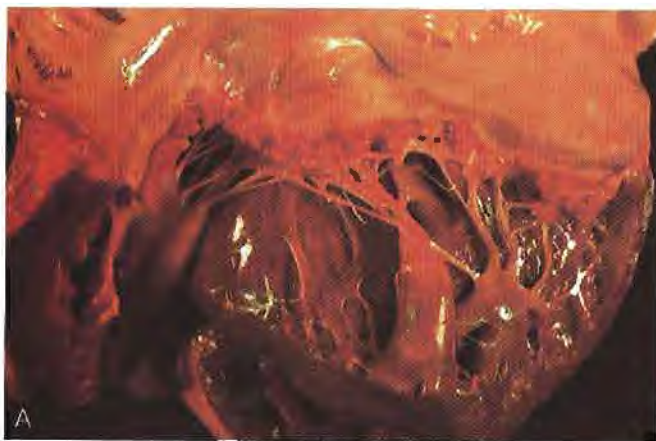


Figura 13-20

Endocarditis trombótica no bacteriana (ETNB). A, Hilera casi continua de vegetaciones trombóticas a lo largo de la línea de cierre de las valvas de la mitral. B, Microfotografía de la ETNB mostrando un trombo blando, sin inflamación prácticamente de la válvula (c) ni del depósito trombótico. El trombo está unido sólo de una forma laxa a la valva (flecha).

pus eritematoso sistémico de la sangre y la médula ósea; Capítulo 7). Puede haber valvulitis intensa, caracterizada por necrosis fibrinoide de la sustancia valvular, que a menudo está en la vecindad de la vegetación. A veces, es difícil distinguir estas vegetaciones de las producidas por la endocarditis infecciosa o la ETNB. Seguidamente puede aparecer fibrosis y deformidad intensa, semejantes a las de la cardiopatía reumática y que es preciso intervenir quirúrgicamente.

## CARDIOPATÍA DEL CARCINOIDE

El 50 % de los pacientes con *síndrome carcinoide* (caracterizado por episodios de rubefacción cutánea, calambres, náuseas, vómitos y diarrea) tiene lesiones del endocardio y de las válvulas del hemicardio derecho sobre todo (Capítulo 18).

**MORFOLOGÍA.** Las lesiones cardiovasculares asociadas al síndrome carcinoide son características, y consisten en engrosamientos fibrosos que afectan a la íntima en la superficie interior de las cámaras cardíacas y las orejuelas valvulares (principalmente del ventrículo derecho y de las válvulas tricúspide y pulmonar), y alguna que otra vez, a los grandes vasos (Fig. 13-21). Los engrosamientos endocárdicos parecidos a placas está formados, sobre todo, por fibras musculares lisas y fibras colágenas dispersas incrustadas en una matriz rica en mucopolisacáridos ácidos que se extiende por el endocardio. No hay fibras elásticas. Las estructuras subyacentes están íntegras, incluidas las envolturas valvulares y el tejido elástico subendocárdico. En ocasiones, existen también lesiones en el lado izquierdo del corazón.

Los hallazgos clínicos y anatomopatológicos están relacionados con la formación, por parte de los tumores carcinoides, de una serie de productos bioac-

tivos, como la serotonina (5-hidroxitriptamina), calcitriol, bradicinina, histamina, prostaglandinas y taquiclininas. No se sabe claramente cuál de estos productos de secreción provoca el síndrome de la patología cardíaca, pero existe una correlación entre los niveles plasmáticos de serotonina, la excreción urinaria del ácido 5-hidroxiindolacético, un metabolito de la serotonina, y la gravedad de las lesiones del hemicardio derecho<sup>50</sup>.

El hecho de que las lesiones cardíacas afecten sobre todo al lado derecho se explica porque la serotonina y la bradicinina se inactivan en la sangre a su paso por los pulmones, gracias a la monoamino oxidasa que contiene el endotelio de los vasos pulmonares. Si no hay metástasis hepáticas, los carcinoides gastrointestinales, cuya sangre venosa se vacía en el sistema porta, no suelen causar síndrome carcinoide porque la serotonina se metaboliza rápidamente en el hígado. En cambio, los carcinoides primarios de órganos no tributarios del sistema porta (p. ej., ováricos o pulmonares), cuya sangre venosa elude al hígado, pueden causar el síndrome carcinoide aunque no haya indicios de metástasis hepáticas. Pueden aparecer lesiones del hemicardio izquierdo si la sangre que lleva los mediadores responsables pasa al lado izquierdo del corazón, pues entonces los mediadores no se inactivan del todo, sea por sus elevados niveles en sangre, por tratarse de un carcinoide pulmonar o porque haya un agujero oval permeable que desvíe a la sangre de derecha-a-izquierda.

Los pacientes que tratan sus jaquecas con metisergida o ergotamina muestran raras veces placas en el hemicardio izquierdo; estos análogos de la serotonina se transforman en serotonina a su paso por el pulmón. También se han descrito lesiones valvulares izquierdas con datos anatomopatológicos parecidos a los del síndrome carcinoide en los pacientes que toman fenfluramina y fentermina (*fen-fen*), dos inhibidores del apetito que se emplean para tratar la obesidad y que pueden alterar el metabolismo de la serotonina<sup>51</sup>.

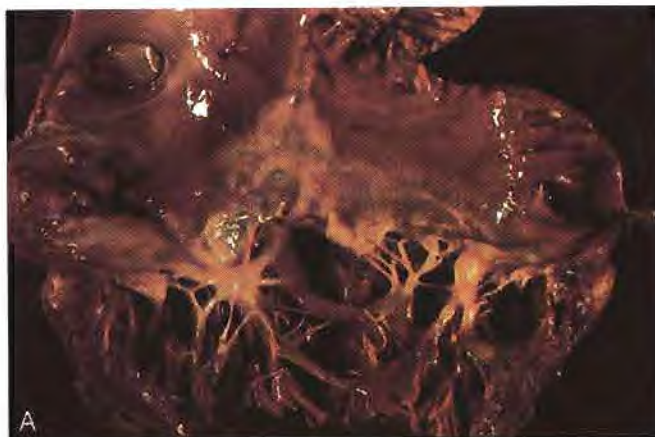


Figura 13-21

Enfermedad carcinoide del corazón. A, Característica lesión de fibrosis endocárdica que afecta al ventrículo derecho y a la válvula tricúspide. B, Aspecto microscópico de la enfermedad carcinoide del corazón con engrosamiento de la íntima. La tinción de Movat muestra al tejido elástico del miocardio subyacente en color negro y a los mucopolisacáridos ácidos en color azul verdoso.

## COMPLICACIONES DE LAS PRÓTESIS VALVULARES

La sustitución de las válvulas cardíacas enfermas por prótesis se ha convertido ya en una técnica terapéutica habitual y, a menudo, capaz de salvar la vida<sup>52</sup>. Hay dos clases de válvulas artificiales: 1) las *prótesis mecánicas*, que utilizan varios dispositivos de oclusión, rígidos y móviles, formados por materiales no biológicos, y una morfología de bola-jaula, de discos basculantes o de láminas semicirculares con bisagras, y 2) las válvulas biológicas o *bioprótesis*, que están formadas por un tejido animal tratado químicamente, especialmente tejido de la válvula aórtica del cerdo, conservado en una solución diluida de glutaraldehído y montado seguidamente sobre un soporte llamado *endoprótesis (stent)*. Las válvulas biológicas son flexibles y funcionan de forma parecida a las válvulas semilunares nativas.

Un 60 % aproximadamente de los receptores de prótesis valvulares presentan un problema grave relacionado con la prótesis 10 años después de la operación. La *frecuencia* de todos los accidentes relacionados con las válvulas protésicas es similar con cualquiera de sus variedades, pero la *naturaleza* de esas complicaciones varía según la clase de válvula implantada (Tabla 13-7 y Fig. 13-22).

- Las *complicaciones tromboembólicas* que acarream la obstrucción local de la prótesis por un trombo o por tromboembolias a distancia constituyen el principal problema de las válvulas mecánicas (Fig. 13-22). Este problema exige un tratamiento anticoagulante a largo plazo. Además, los pacientes anticoagulados prolongadamente pueden sufrir complicaciones hemorrágicas tales como ictus o hemorragia digestiva.
- La *endocarditis infecciosa* es rara pero grave. Constantemente en las prótesis mecánicas y frecuentemente en las bioprótesis, la infección se localiza en la interfase prótesis-tejido y produce un absceso del anillo que puede causar un escape de sangre o fuga paravalvular regurgitante. Además, las vegetaciones pueden lesionar directamente a las valvas de la válvula hioprotésica. El principal microorganismo responsable de estas infecciones es el estafilococo que contamina la piel (p. ej., *S. aureus*, *S. epidermidis*) y los estreptococos.
- El *deterioro estructural* pocas veces causa el fallo de las válvulas mecánicas. Pero es la primera causa de fracaso de las bioprótesis, y se acompaña de calcificación o de desgarramiento de las valvas, o de ambas cosas, provocando secundariamente una regurgitación.

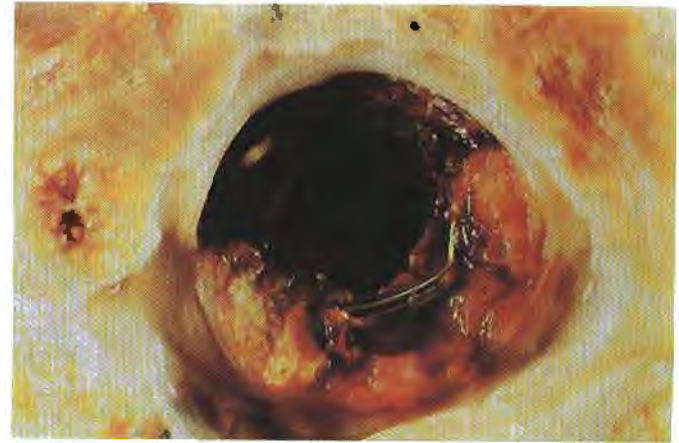


Figura 13-22

Trombosis de una prótesis valvular mecánica del corazón.

- Otras complicaciones son: la hemólisis, desencadenada por las intensas fuerzas de cizalla que actúan sobre la corriente sanguínea, la obstrucción mecánica al paso de la sangre inherente a todas las válvulas artificiales, y la disfunción causada por el desarrollo excesivo de tejido fibroso.

## Miocardiopatías

Después de todo lo expuesto en las secciones anteriores, debe quedar claro que la disfunción miocárdica es un proceso frecuente, pero siempre secundario a una serie de entidades distintas, como la CI, la hipertensión arterial y las valvulopatías. La insuficiencia cardíaca secundaria a alguna enfermedad intrínseca del miocardio es mucho menos frecuente. Las miocardiopatías son un grupo de procesos variados que pueden ser inflamatorios (*miocarditis*), inmunitarios, ligados a trastornos metabólicos generalizados, distrofias musculares, alteraciones genéticas de las células musculares cardíacas, y otro grupo más formado por entidades de causa desconocida.

El término *miocardiopatía* (literalmente, enfermedad del músculo cardíaco) podría aplicarse casi a cualquier cardiopatía, pero por acuerdo unánime se emplea para designar a las *cardiopatías resultantes de alguna afección primaria del miocardio*. Es una definición algo arbitraria y a menudo decepcionante cuando se repasan las distintas clasificaciones<sup>54,55</sup>, porque algunos autores excluyen de ellas a cualquier proceso miocárdico de causa conocida, mientras que otros, con un criterio más amplio, incluyen a las cardiopatías que se manifiestan primariamente por insuficiencia cardíaca. Aunque la alteración de la función miocárdica de origen isquémico debe quedar excluida del concepto de miocardiopatía, el término de *miocardiopatía isquémica* se ha popularizado entre los clínicos y se refiere a la insuficiencia cardíaca congestiva causada por una coronariopatía.

En muchos casos, las miocardiopatías son *idiopáticas* (es decir, de causa desconocida), pero también hay miocardiopatías bien conocidas, que pueden al final parecerse a las de etiología conocida, tanto funcional como estructuralmente. Ha sido un gran avance en el conocimiento de las miocardiopatías la demostración de que muchos pacientes considerados ante-

**Tabla 13-7. CAUSAS DE FRACASO DE LAS PRÓTESIS VALVULARES CARDÍACAS**

Trombosis/tromboembolias
Hemorragias relacionadas con los anticoagulantes
Endocarditis de la prótesis valvular
Deterioros estructurales (intrínsecos)
Dexgastie, roturas, fugas, desgarramiento de la valva, calcificación
Disfunción no estructural
Pannus, englobamiento de la sutura/tejido, fuga paravalvular, desproporción, anemia hemolítica, ruidos



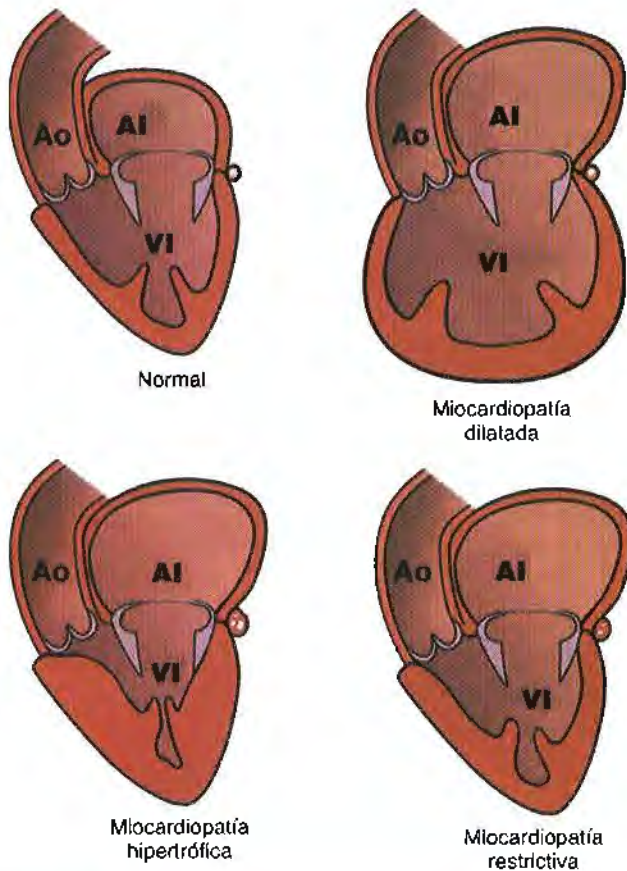


Figura 13-23

Representación de las tres formas clínicas-anatomopatológicas-funcionales de la enfermedad miocárdica.

riormente como idiopáticos tienen en realidad ciertas alteraciones genéticas del metabolismo energético del corazón o de las proteínas contráctiles o estructurales que constituyen el trasfondo de la disfunción miocárdica<sup>37</sup>. Por tanto, las distinciones etiológicas se han convertido en algo confuso. En consecuencia, en esta exposición se evitarán las controversias relacionadas con la clasificación y se insistirá en las consideraciones etiológicas y mecanicistas que nos brinda el contexto de las manifestaciones anatomoclínicas.

Si carece de datos complementarios, el clínico que atiende a un paciente con miocardiopatía suele desconocer su causa. El cuadro clínico está determinado en gran parte por alguna de las tres formas clínicas, funcionales y anatomopatológicas siguientes (Fig. 13-23 y Tabla 13-8):

- ★ ■ Miocardiopatía dilatada (MD). (+)
- Miocardiopatía hipertrófica (MH).
- Miocardiopatía restrictiva. (-)

De estos tres grupos, la forma dilatada es la más frecuente (90 % de los casos), y la restrictiva la menos prevalente. Según el patrón hemodinámico de disfunción miocárdica, la gravedad clínica varía, y es frecuente que las manifestaciones clínicas de los distintos grupos se superpongan. Además, cada modelo puede ser idiopático o deberse a una causa específica identificable o ser secundario a una enfermedad extramiocárdica primaria (Tabla 13-9).

Las *biopsias endomiocárdicas* se usan mucho para diagnosticar y tratar a los pacientes con miocardiopatías y a los receptores de un trasplante cardíaco. La biopsia endomiocárdica consiste en puncionar el hemicardio derecho con un instrumento, llamado *biopsioma*, que se introduce por vía intravenosa, para extraer con él un pequeño fragmento del miocardio. Seguidamente, se realiza el estudio histológico de la pieza de biopsia.

## MIOCARDIOPATÍA DILATADA

La MD designa una forma de miocardiopatía caracterizada por hipertrofia y dilatación cardíacas progresivas, con fallo contráctil (sistólico). También se llama miocardiopatía congestiva. Este cuadro anatomoclínico puede deberse a diferentes agresiones sobre el miocardio, cuya morfología y consecuencias son similares en todos los casos de MD.

- **Miocarditis** (véase más adelante): en el miocardio de algunos pacientes, se han encontrado ácidos nucleicos de los coxsackievirus B y otros enterovirus, y las biopsias endomiocárdicas seriadas han demostrado en otros pacientes el paso de una miocarditis a una MD, haciendo pensar que al menos en algunos casos la MD ha sido una consecuencia de la miocarditis.
- **Alcohol y otros tóxicos**: el consumo de alcohol se asocia muchísimo a la aparición de MD, lo que sugiere que el propio alcohol (Capítulo 10) o algún trastorno nutritivo secundario

Tabla 13-8. MIOCARDIOPATÍA Y DISFUNCIÓN MIOCÁRDICA INDIRECTA: PATRONES FUNCIONALES Y CAUSAS

Patrón funcional	Fracción de eyección del VI*	Mecanismos de la Insuficiencia cardíaca	Causas	Disfunción miocárdica indirecta (no miocardiopatía)
Dilatado	< 40 %	Menor contractilidad (disfunción sistólica)	Idiopática; alcohol; periparto; genética; miocarditis; hemocromatosis; anemia crónica; doxorubicina (Adriamycin); sarcoidosis	Cardiopatía isquémica; valvulopatía; cardiopatía hipertensiva; cardiopatías congénitas
Hipertrófico	50-80 %	Menor adaptabilidad (disfunción diastólica)	Idiopática; genética; ataxia de Friedreich; enfermedades por depósito; lactantes de madres diabéticas	Cardiopatía hipertensiva; estenosis aórtica
Restrictivo	45-90 %	Menor adaptabilidad (disfunción diastólica)	Idiopática; amiloidosis; fibrosis por radiación	Constricción pericárdica

\* Normal, un 50 a 60 % aproximadamente.

**Tabla 13-9. PRINCIPALES ASOCIACIONES DE LAS ENFERMEDADES ESPECÍFICAS DEL MÚSCULO CARDÍACO**

**Infecciones cardíacas**

Virus  
Clamidias  
Rickettsias  
Bacterias  
Hongos  
Protozoos

**Tóxicas**

Alcohol  
Cobalto  
Catecolaminas  
Monóxido de carbono  
Litio  
Hidrocarburos  
Arsénico  
Ciclofosfamida  
Doxorrubicina (Adriamycin) y daunorrubicina

**Metabólicas**

Hipertiroidismo  
Hipotiroidismo  
Hipopotasemia  
Hiperpotasemia  
Carencias nutritivas (de proteínas, tiamina, otras avitaminosis)  
Hemocromatosis

**Enfermedades neuromusculares**

Ataxia de Friedreich  
Distrofia muscular  
Atrofias congénitas

**Enfermedades por depósito y otras**

Síndrome de Hunter-Hurler  
Enfermedad por depósito de glucógeno  
Enfermedad de Fabry  
Amiloidosis

**Infiltrantes**

Leucemia  
Carcinomatosis  
Sarcoidosis  
Fibrosis inducida por la radiación

**Inmunitarias**

Miocarditis (varias formas)  
Rechazo postrasplante

podrían ser la causa de la lesión miocárdica. El alcohol o sus metabolitos (especialmente el acetaldehído) tienen acción tóxica directa sobre el miocardio. Sin embargo, la relación causa-efecto del alcohol sigue siendo débil, y no existen datos morfológicos que permitan distinguir la *miocardiopatía alcohólica* de la MD de otra etiología. Además, el alcoholismo crónico puede asociarse a déficit de tiamina, sumándose entonces un elemento de la cardiopatía del beriberi (indistinguible también de la MD) (Capítulo 10). En otros casos, incluso, la causa de la insuficiencia miocárdica es un *agente tóxico* distinto del alcohol. Especialmente importante dentro de este último grupo (como se verá más adelante) es la lesión miocárdica causada por ciertos agentes de la quimioterapia antineoplásica, como la doxorrubicina (Adriamycin). Antiguamente, el cobalto también producía insuficiencia cardíaca congestiva.

- **Asociada al embarazo:** existe una forma especial de MD, llamada *miocardiopatía del periparto*, que aparece al final del embarazo o unas semanas a meses después del parto, cuya causa se conoce mal, pero que probablemente es multifactorial. La hipertensión, la sobrecarga de volumen, los déficit nutricionales, otras alteraciones metabólicas o alguna reacción inmunitaria todavía mal caracterizada son factores asociados al embarazo que pueden estar implicados en la patogenia de esta miocardiopatía peculiar.
- **Genéticos:** en algunos casos se han encontrado *factores genéticos*, sobre todo cuando hay muchos familiares afectados. Un 20 a 30 % de los casos de MD son de aparición familiar. Según las familias estudiadas, se ha invocado la herencia autosómica dominante, autosómica recesiva y ligada al cromosoma X. Mediante estudios de ligamiento genético, se han encontrado en algunas familias deleciones de los genes mitocondriales que producen una fosforilación oxidativa anormal, mutaciones de los genes que codifican las enzimas que intervienen en la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos, y mutaciones del gen de la distrofina. Esta última, como se describe en el Capítulo 30, es una proteína del citoesqueleto de la membrana celular que se supone desempeña un papel esencial uniendo el citoesqueleto interno con la membrana basal externa; su mutación aparece en las distrofias musculares de Duchenne y Becker<sup>56</sup>. Algunos pacientes y familiares que tienen mutaciones del gen de la distrofina padecen MD como principal manifestación clínica, lo que indica que existen diferencias en la función de la distrofina o en el control del que depende la expresión de la enfermedad cardíaca o esquelética.

*En conjunto, los casos de etiología conocida constituyen sólo una parte del espectro. En los demás, la causa se desconoce y se designan correctamente como MD idiopáticas.*

**MORFOLOGÍA.** En la MD, el corazón suele ser grande y blando, pesa dos a tres veces más de lo normal y todas sus cámaras están dilatadas (Fig. 13-24). A pesar de ello, dado el adelgazamiento de la pared que produce la dilatación, el espesor del miocardio puede ser menor, igual o mayor de lo normal. Con frecuencia hay trombos murales capaces de producir tromboembolias. No hay lesiones valvulares primarias, y cuando existe regurgitación mitral o tricuspídea, su causa es la dilatación de las cámaras ventriculares (regurgitación funcional). Las coronarias no suelen tener estenosis significativa, y cualquier obstrucción coronaria que pudiera existir no justifica la intensidad de la insuficiencia cardíaca.

**Las alteraciones histológicas de la MD idiopática son también inespecíficas y no aportan indicios sobre el agente causal. Su intensidad no se corresponde necesariamente con el grado de insuficiencia ni con el pronóstico del paciente.** La mayoría de las fibras musculares presentan hipertrofia y aumento de los núcleos, pero hay muchas fibras debilitadas o estradas. Hay fibrosis intersticial y endocárdica de intensidad variable, y pequeñas cicatrices subendocárdicas que sustituyen a células aisladas o grupos de ellas, lo que probablemente refleja la curación de anteriores necrosis isquémicas de los miocitos, causadas por el desequilibrio inducido por la hipertrofia entre el aporte de sangre y las demandas del miocardio.

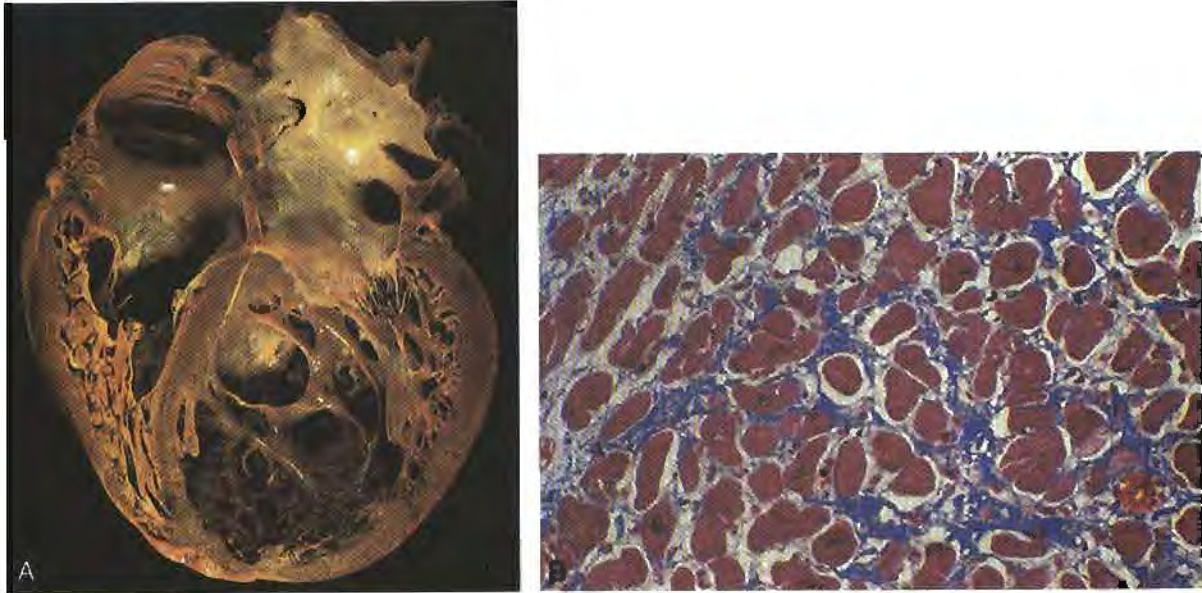


Figura 13-24

Miocardopatía dilatada. A. Fotografía macroscópica. Evidente dilatación e hipertrofia de las cuatro cámaras. Hay un trombo granuloso mural en la punta del ventrículo izquierdo (visible a la derecha en esta proyección apical de las cuatro cámaras). Las arterias coronarias no están obstruidas. B. Imagen histológica mostrando una hipertrofia variable de los miocitos y fibrosis intersticial (el colágeno destaca en color azul en esta tinción tricrómica de Masson).

**Manifestaciones clínicas.** La MD puede aparecer a cualquier edad, incluso en la niñez, pero es más frecuente en personas de 20 a 60 años. Se manifiesta por una insuficiencia cardíaca congestiva lentamente progresiva, pero los pacientes pueden pasar bruscamente de una situación funcional compensada a otra descompensada. En su fase terminal, la fracción de eyección suele ser inferior al 25 % (normal, cerca del 50 al 65 %). La mitad de los pacientes muere en un plazo de dos años, y sólo el 25 % vive más de 5 años. La muerte suele atribuirse a insuficiencia cardíaca progresiva o a arritmias. Puede haber embolias si los trombos intracardíacos se desprenden. Con frecuencia se aconseja el trasplante cardíaco.

La variedad llamada *miocardopatía ventricular derecha arritmógena* o *displasia ventricular derecha arritmógena*, que puede ser familiar, suele asociarse a insuficiencia cardíaca derecha y a veces a insuficiencia cardíaca izquierda, y a diversos trastornos del ritmo, sobre todo a taquicardia ventricular<sup>59</sup>. Puede causar muerte súbita. Morfológicamente, la pared ventricular derecha está muy adelgazada debido a la desaparición de los miocitos, y existe una gran infiltración grasa y fibrosis intersticial. Aunque se ha encontrado un defecto genético en el cromosoma 14, la patogenia sigue siendo oscura.

## MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA

La MH, conocida también con los nombres de estenosis subaórtica hipertrófica y miocardopatía obstructiva hipertrófica, se caracteriza por hipertrofia del miocardio, un llenado diastólico anormal y, en un tercio aproximadamente de los casos, por obstrucción intermitente del tracto de salida del ventrículo izquierdo. El corazón es un órgano pesado, musculoso, hipercontráctil, en fuerte contraste con el corazón blando e hipocontráctil de la MD. La MH es principalmente un proceso más bien que altera la diástole que la sístole.

**MORFOLOGÍA.** El dato esencial de la MH es la hipertrofia masiva del miocardio sin dilatación ventricular (Fig. 13-25). En su forma clásica, se dice que es un engrosamiento desproporcionado del tabique ventricular, si se compara con la pared libre del ventrículo izquierdo (cociente >1.3), que suele llamarse **hipertrofia septal asimétrica**. Sin embargo, en un 10 % de los casos aproximadamente, la hipertrofia es simétrica en todo el corazón. Al corte, la cavidad ventricular ha perdido su habitual forma redonda u ovoidea, y puede estar comprimida y adoptar **forma de plátano**, porque el tabique interventricular hace prominencia en la luz (Fig. 13-25A). Aunque la hipertrofia desproporcionada puede afectar a todo el tabique, suele ser más acusada en la región subaórtica. También suele haber engrosamientos endocárdicos o formación de placas murales en el tracto de salida del ventrículo izquierdo y engrosamiento de la valva anterior de la mitral, hallazgos ambos que son el resultado del contacto que se establece entre la valva mitral anterior y el tabique durante la sístole ventricular, y que corresponde a la obstrucción funcional del tracto de salida del ventrículo izquierdo, que se detecta por ecocardiografía a mitad de la sístole. Tardíamente puede haber dilatación ventricular terminal en una minoría de pacientes.

Las características histológicas más importantes del miocardio en la MH son: 1) extensa hipertrofia de los miocitos, de intensidad inusual en otros procesos, y cuyo diámetro transversal mide más de 40  $\mu\text{m}$  (normal, unos 25  $\mu\text{m}$ ); 2) disposición desordenada, caprichosa, de los haces de miocitos, de cada miocito y de los elementos contráctiles de los sarcómeros intracelulares (**miofibrillas desorganizadas**); y 3) fibrosis intersticial sustitutiva (Fig. 13-25B).

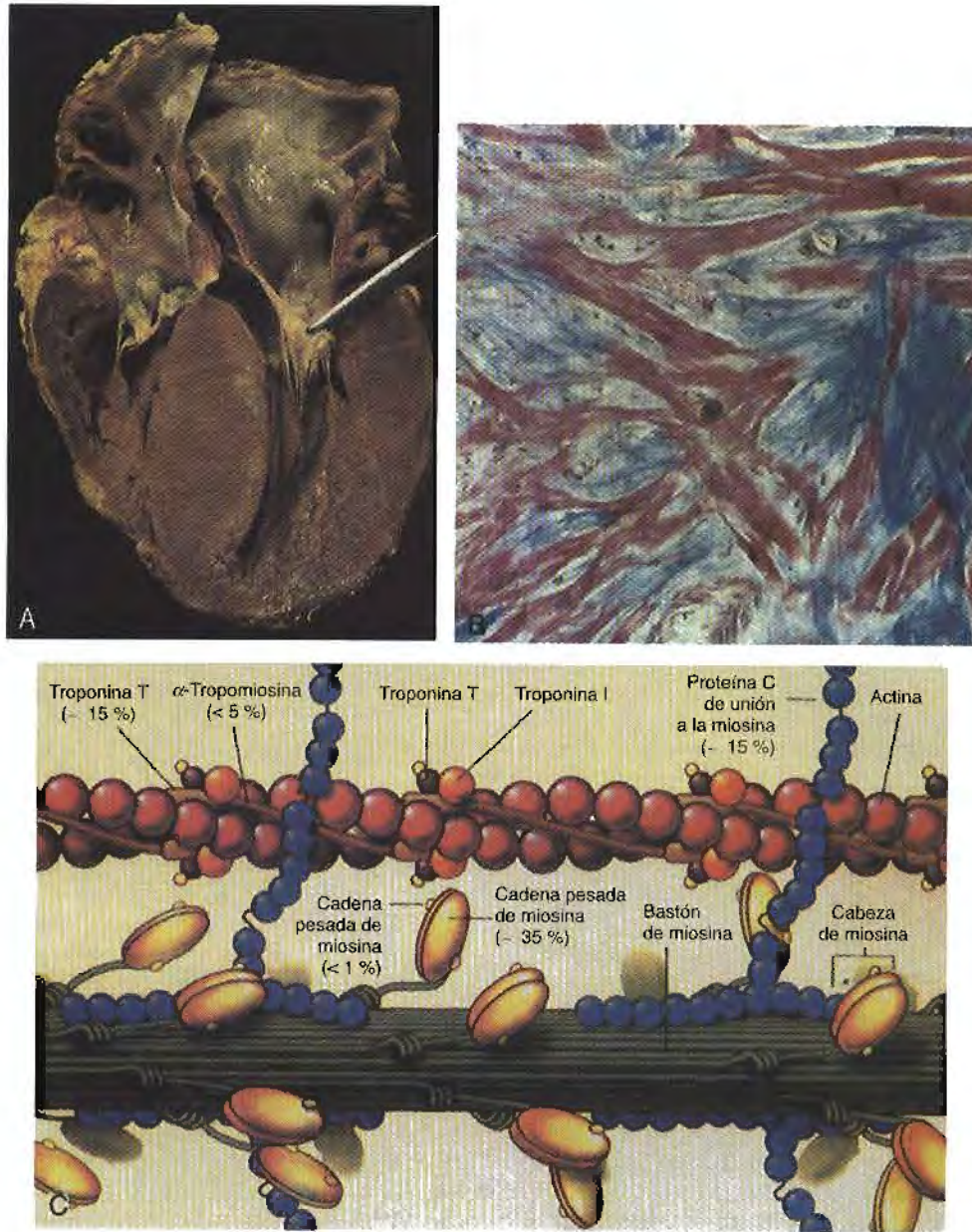


Figura 13-25

Miocardiopatía hipertrófica. A. Hay una hipertrofia asimétrica del músculo septal, que sobresale en el tracto de salida del ventrículo izquierdo, y la aurícula izquierda está aumentada de tamaño. Imagen apical de las cuatro cámaras; el ventrículo izquierdo está a la derecha. La valva mitral anterior se ha separado del tabique para mostrar una placa endocárdica fibrosa (véase el texto). (De Schoen FJ: *Interventional and Surgical Cardiovascular Pathology: Clinical Correlations and Basic Principles*. Philadelphia, WB Saunders, 1989, p 180.) B. Aspecto histológico que revela una hipertrofia extrema, desorganizada, y una ramificación peculiar de los miocitos, además de fibrosis intersticial (el colágeno aparece en azul en esta tinción tricrómica de Masson). C. Estructura del sarcómero del músculo cardíaco, destacando las proteínas cuya mutación produce contracción defectuosa, hipertrofia y desorganización de los miocitos en la miocardiopatía hipertrófica. La frecuencia de una determinada mutación génica está indicada en porcentajes; las más comunes son las mutaciones de la cadena pesada de la  $\beta$ -miosina. La contracción normal del sarcómero afecta a la interacción miosina-actina, que comienza por la unión del calcio a la troponina C, I y T y a la  $\alpha$ -tropomiosina. La actina estimula la actividad de la ATPasa en la cabeza de miosina y produce fuerza contráctil en los filamentos de actina. La proteína C de unión a los miocitos regula la contracción. (De Spirito P, et al: *The management of hypertrophic cardiomyopathy*. *N Engl J Med* 336:775, 1997.)

Las dos enfermedades que con mayor frecuencia hay que distinguir de la MH son la amiloidosis y otros procesos de depósito/infiltrantes (véase más adelante) y la cardiopatía hipertensiva combinada con hipertrofia septal subaórtica relacionada

con la edad (véase anteriormente la sección sobre cardiopatía hipertensiva). En ocasiones, la estenosis de la válvula aórtica o la estenosis aórtica subvalvular congénita se confunden también con la MH.

**Patogenia.** A diferencia de la MD, se conocen muchos datos sobre la base genética de la MH. En la mitad de los casos, la enfermedad es familiar y se transmite con carácter autosómico dominante con expresión variable. Los demás casos parecen ser esporádicos; es posible que algunos sean nuevas mutaciones o el resultado de una herencia autosómica recesiva con escasa penetrancia. Los defectos genéticos de la MH abarcan a mutaciones de cualquiera de los cuatro genes que codifican las proteínas de los sarcómeros o elementos contráctiles del corazón: la cadena pesada de la  $\beta$ -miosina (lo más frecuente), la troponina T cardíaca, la  $\alpha$ -tropomiosina y la proteína C unida a la miosina (Fig. 13-25C)<sup>60</sup>. En la MH se han descubierto más de 50 mutaciones distintas de estas proteínas, y el defecto molecular responsable de los demás casos varía mucho. Aunque es evidente que estos defectos genéticos son esenciales para la etiología de esta entidad, todavía no se conoce bien la secuencia de acontecimientos que llevan desde las mutaciones a la enfermedad.

**Manifestaciones clínicas.** El trastorno fundamental es el tamaño disminuido de las cámaras cardíacas y su pérdida de distensibilidad acompañada de menor volumen de eyección, lo que da lugar a un llenado diastólico disminuido en un ventrículo izquierdo masivamente hipertrofiado. Además, puede haber obstrucción dinámica del tracto de salida del ventrículo izquierdo, como ya se comentó anteriormente. La reducción del gasto cardíaco y el aumento consecutivo de la presión venosa pulmonar producen disnea de esfuerzo. La auscultación descubre un soplo sistólico de eyección rudo, debido a la obstrucción del tracto de salida, porque la valva mitral anterior se desplaza hacia el tabique ventricular durante la sístole. La hipertrofia masiva, la elevada presión ventricular izquierda y las posibles alteraciones de las ramas intramurales de las coronarias suelen causar isquemia miocárdica focal, aunque no haya una coronariopatía simultánea, y por tanto, el dolor anginoso es frecuente. Los principales problemas clínicos de la MH son: la fibrilación auricular con formación de trombos murales y el riesgo de embolias, la endocarditis infecciosa de la válvula mitral, la insuficiencia cardíaca rebelde, las arritmias ventriculares y la muerte súbita. La MH es una de las causas más frecuentes de muerte súbita inexplicable en deportistas jóvenes.

Dada la heterogeneidad de los defectos genéticos, no debe extrañar que los rasgos clínicos y morfológicos varíen mucho de un caso a otro. Abundan los pacientes que permanecen estables tras muchos años de observación, y algunos mejoran. Según la mutaciones responsables, la expresión clínica y el pronóstico varían enormemente. Por ejemplo, el cambio Arg → Gln en la posición 403 del gen de la cadena pesada de la  $\beta$ -miosina (la mutación más frecuente) provoca una forma grave de la enfermedad y una elevada incidencia de muerte súbita; por el contrario, la sustitución Leu → Val en la posición 908 de ese mismo gen se asocia a una escasa incidencia de complicaciones cardíacas<sup>61</sup>.

Aunque los síntomas no se deben únicamente al engrosamiento del tabique interventricular o a la obstrucción, a veces se practica la extirpación quirúrgica de parte del músculo del tabique para reducir su tamaño. La mayoría de los pacientes se alivia también considerablemente con recursos farmacológicos que favorecen la relajación ventricular.

## MIOCARDIOPATÍA RESTRICTIVA

La miocardiopatía restrictiva se caracteriza por una disminución primaria de la distensibilidad ventricular, que dificulta el llenado ventricular durante la diástole; la función contráctil (sistólica) del ventrículo izquierdo suele estar indemne<sup>62</sup>. Por tanto, la situación hemodinámica puede confundirse con la de la pericarditis constrictiva o la MH. La miocardiopatía restrictiva puede ser idiopática o asociarse a diversas enfermedades del miocardio, principalmente a la fibrosis por radiación, amiloidosis, sarcoidosis, metástasis tumorales, o a productos de los errores congénitos del metabolismo. Con frecuencia, estos procesos pueden diagnosticarse en vida por biopsia endomiocárdica, que muchas veces descubre los rasgos específicos de la enfermedad causal.

**MORFOLOGÍA.** En la miocardiopatía restrictiva idiopática, el tamaño de los ventrículos es casi normal o algo grande, las cavidades ventriculares no suelen estar dilatadas y el miocardio es de consistencia firme. Con frecuencia se observa dilatación de ambas aurículas. Microscópicamente, no suele haber más que una fibrosis intersticial parcelar o difusa, cuya intensidad puede variar de mínima a muy extensa. La miocardiopatía restrictiva secundaria a causas identificables (como las citadas en la Tabla 13-9) tiene una morfología macroscópica similar, pero su histología es la específica de la enfermedad causal.

Merecen citarse brevemente otros procesos restrictivos. La fibrosis endomiocárdica es una enfermedad principalmente de niños y adultos jóvenes de África y otras zonas tropicales, caracterizada por una fibrosis del endocardio y subendocardio ventricular, que se extiende desde la punta hacia las válvulas tricúspide y mitral, a las que afecta con frecuencia. El tejido fibroso disminuye mucho el volumen y la distensibilidad de las cavidades afectadas y de esa forma provoca un defecto funcional restrictivo. A veces, se desarrollan trombos murales en los ventrículos y existe la sospecha de que el tejido fibroso se forma al organizarse los trombos. La etiología es desconocida.

La endomiocarditis de Loeffler está caracterizada también por una fibrosis endomiocárdica que habitualmente produce grandes trombos murales semejantes a los de la enfermedad tropical, pero el proceso no se circunscribe a una zona geográfica concreta. Además de las lesiones cardíacas, suele haber eosinofilia o una leucemia eosinófila. Los eosinófilos circulantes suelen tener alteraciones estructurales y funcionales mensurables, y muchos carecen de granulaciones. Se sostiene que la lesión endocárdica inicial se debe a la liberación por los eosinófilos de productos tóxicos, especialmente de la proteína básica principal, y que esto va seguido de la aparición de focos de necrosis endomiocárdica acompañados de un infiltrado eosinófilo. La lesión necrótica va seguida de cicatrización, formación de capas de trombos en el endocardio y, finalmente, de organización de los trombos. Esta enfermedad tiene mal pronóstico, pero se han descrito mejorías practicando una decoartización quirúrgica del endomiocardio.

La *fibroelastosis endocárdica* es una rara cardiopatía de causa oscura caracterizada por engrosamiento fibroelástico focal o difuso del endocardio mural del ventrículo izquierdo principalmente. Más frecuente en los 2 primeros años de la vida y rara en los adultos, suele asociarse a alguna otra alteración cardíaca congénita, a menudo a obstrucción de la válvula aórtica en casi un tercio de los casos. Su importancia depende de la extensión de las lesiones: si es focal, quizá carezca de importancia funcional, pero si es difusa, puede causar una descompensación cardíaca rápida y progresiva hasta la muerte, especialmente en los niños.

## MIOCARDITIS

Bajo la denominación de *miocarditis* se estudian los procesos inflamatorios del miocardio que lesionan a los miocitos cardíacos. Sin embargo, la presencia exclusiva de inflamación no es suficiente para diagnosticar miocarditis, porque también aparecen secundariamente infiltrados inflamatorios en otros procesos, como en las lesiones isquémicas. En cambio, en las miocarditis, el proceso inflamatorio desempeña un papel importante en la aparición de las lesiones miocárdicas.

**Etiología y patogenia.** En EE.UU., las *infecciones* y, sobre todo, *los virus* son la causa más frecuente de miocarditis. Probablemente, *los virus coxsackie A y B y otros enterovirus* sean responsables de la mayoría de los casos. Otros agentes etiológicos menos frecuentes son: *citomegalovirus*, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y otros muchos agentes que se citan en la Tabla 13-10. Aunque suele ser difícil aislar al virus nocivo en los tejidos después de aparecer los síntomas clínicos, los estudios serológicos y, más recientemente, la identificación de las secuencias del DNA o RNA viral en el miocardio, con las técnicas de amplificación génica y la reacción en cadena de la polimerasa, el agente responsable puede ser identificado. En la mayoría de los casos no se sabe con certeza si los virus son la causa directa de la lesión miocárdica, o si lo que hacen es desencadenar una respuesta inmunitaria de reacción cruzada con las células miocárdicas<sup>63</sup>. Al igual que con los

virus de la hepatitis (Capítulo 9), las células T pueden lesionar a los miocitos afectados por el virus, al reaccionar contra los antígenos virales que se expresan en la membrana celular.

Además de los virus, hay otros agentes vivos importantes capaces de producir miocarditis, especialmente la infección directa del corazón por el protozoo *Trypanosoma cruzi* que produce la *enfermedad de Chagas*, un proceso raro en el hemisferio norte, pero que afecta a la mitad de la población de las zonas endémicas de Suramérica; cerca del 80 % de los sujetos infectados tienen lesión miocárdica<sup>64</sup>. Alrededor del 10 % de los pacientes muere durante un brote agudo de la enfermedad; otros pasan a una fase crónica mediada inmunitariamente y presentan signos progresivos de insuficiencia cardíaca 10 a 20 años después. La triquinosis es la enfermedad parasitaria que más frecuentemente afecta al miocardio. Le sigue la toxoplasmosis; y algunas infecciones, como la enfermedad de Lyme y la difteria también pueden producir miocarditis. En la miocarditis diftérica, las toxinas liberadas por *Corynebacterium diphtheriae* parecen ser responsables de la lesión miocárdica.

La miocarditis aparece en dos tercios de los pacientes de enfermedad de Lyme, una enfermedad general causada por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi* que produce manifestaciones cutáneas, neurológicas y osteoarticulares. La miocarditis de Lyme suele ser leve y reversible, pero en ocasiones exige un marcapasos temporal por producir un bloqueo AV.

Muchos pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) padecen miocarditis<sup>65</sup>, de la que existen dos tipos: 1) con inflamación y lesión de los miocitos sin un claro agente causal, y 2) miocarditis causada directamente por el VIH o por un patógeno oportunista. Se han encontrado secuencias del ácido nucleico del VIH en algunos pacientes que han fallecido de SIDA<sup>66</sup>.

También existen miocarditis no infecciosas. A veces, se observan miocarditis relacionadas con reacciones alérgicas (*miocarditis de hipersensibilidad*), muchas veces causadas por fármacos, como antibióticos, hipotensores y diuréticos. También hay miocarditis asociadas a enfermedades generales de carácter inmunológico, como la fiebre reumática, el lupus eritematoso sistémico y la polimiositis. La sarcoidosis cardíaca y el rechazo de un corazón trasplantado se consideran también variedades de miocarditis.

Con estos datos, se pueden estudiar las lesiones anatómicas que se descubren en las principales formas de miocarditis.

**Tabla 13-10. PRINCIPALES CAUSAS DE MIOCARDITIS**

### Infecciones

Virus (p. ej., coxsackievirus, ECHO, gripe, VIH, citomegalovirus)  
 Clamidas (p. ej., *C. psittaci*)  
 Rickettsias (p. ej., *R. typhi* [fiebre tifoidea])  
 Bacterias (p. ej., *Corynebacterium diphtheriae*, *Neisseria meningococcus*,  
*Borrelia* [enfermedad de Lyme])  
 Hongos (p. ej., *Candida*)  
 Protozoos (p. ej., *Trypanosoma* de la enfermedad de Chagas, toxoplasmosis)  
 Helmintos (p. ej., triquinosis)

### Reacciones Inmunitarias

Posvirales  
 Postestreptocócicas (fiebre reumática)  
 Lupus eritematoso sistémico  
 Hipersensibilidad a fármacos (p. ej., metildopa, sulfamidas)  
 Rechazo de trasplante

### Desconocidas

Sarcoidosis  
 Miocarditis de células gigantes

**MORFOLOGÍA.** Durante la fase activa de las miocarditis, el corazón es normal o está dilatado, y a veces algo hipertrófico. Las lesiones pueden ser difusas o parcelares. Habitualmente, el miocardio ventricular es blando y con frecuencia está salpicado por focos pálidos o por diminutas lesiones hemorrágicas. Puede haber trombos murales en cualquier cavidad cardíaca.

En la fase activa de la enfermedad, la miocarditis se caracteriza casi siempre por un infiltrado inflamatorio intersticial y por lesiones (necrosis focal generalmente) de los miocitos adyacentes a las células inflamatorias, que no son las típicas de la lesión isquémica (Fig. 13-26)<sup>67</sup>. La forma más frecuente es la miocarditis con infiltrado mononuclear de predominio linfocitario (Fig. 13-26A). En algunos casos, el

VIH = virus de la inmunodeficiencia humana.

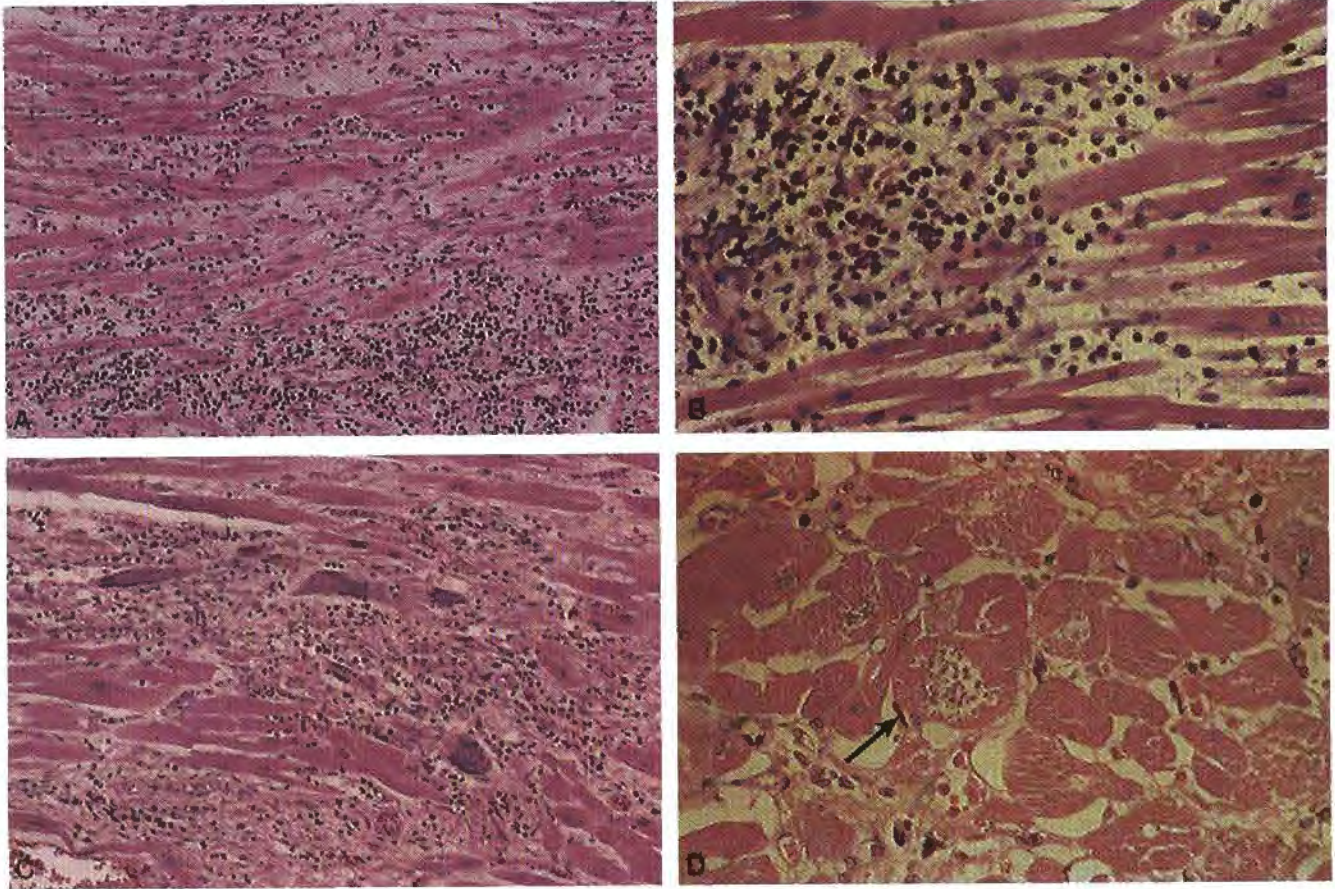


Figura 13-26

**Miocarditis.** A, Miocarditis linfocitaria, con un denso infiltrado inflamatorio formado por mononucleares y asociado a lesión de los miocitos. B, Miocarditis por hipersensibilidad, caracterizada por un infiltrado inflamatorio intersticial formado en gran parte por células inflamatorias mononucleares y eosinófilos. C, Miocarditis de células gigantes, con un infiltrado inflamatorio mononuclear rico en linfocitos y macrófagos, con pérdida extensa de tejido muscular, y células gigantes multinucleadas, derivadas aparentemente del músculo. D, Miocarditis de la enfermedad de Chagas. Hay una miofibrilla distendida por tripanosomas (flecha). Alrededor hay una reacción inflamatoria y necrosis aislada de miofibrillas.

diagnóstico se obtiene por biopsia endomiocárdica, pero el estudio histológico puede ser falsamente negativo porque la afectación inflamatoria puede ser focal o parcelar. La **miocarditis de hipersensibilidad** cursa con infiltrados intersticiales, sobre todo perivascular, formados por linfocitos, macrófagos, y gran número de eosinófilos (Fig. 13-26B).

La llamada **miocarditis de células gigantes** es otra forma morfológicamente distinta de miocarditis de etiología desconocida y de mal pronóstico, que se caracteriza por un extenso infiltrado de células inflamatorias que contiene células gigantes multinucleadas alternando con linfocitos, eosinófilos, células plasmáticas y macrófagos, así como necrosis, focales como mínimo, y muy extensas con frecuencia (Fig. 13-26C). Las células gigantes se forman a partir de los macrófagos o de los miocitos. Esta variedad tiene mal pronóstico<sup>68</sup>.

Si el paciente supera la fase aguda de la miocarditis, las lesiones inflamatorias pueden desaparecer, dejar cambios residuales o curar con fibrosis progresiva, como se señaló anteriormente.

La miocarditis de la **enfermedad de Chagas** se considera distinta porque las miofibrillas están parasitadas por los tripanosomas, y esto se acompaña de un infiltrado inflamatorio formado por neutrófilos, linfocitos, macrófagos y algún que otro eosinófilo (Fig. 13-26D).

**Manifestaciones clínicas.** El espectro clínico es amplio; en un extremo, la **enfermedad es completamente asintomática**, y en tal caso los pacientes se recuperan del todo sin secuelas. En el otro extremo, se encuentra un comienzo en picado de **insuficiencia cardíaca**, **arritmias** y, en ocasiones, de muerte súbita. Puede haber un soplo sistólico significativo de regurgitación mitral funcional relacionada con la dilatación ventricular izquierda. Entre estos dos polos hay muchos grados intermedios de afectación, con síntomas tales como disnea, fatiga, palpitaciones, molestias precordiales y fiebre. Las manifestaciones clínicas de la miocarditis pueden simular a las del IM agudo. En ocasiones, años después, cuando se ha olvidado el brote de miocarditis, el paciente es diagnosticado de MD. Se ha observado que algunos pacientes evolucionan progresiva-

mente desde una miocarditis indudable hasta una MD, tanto desde el punto de vista clínico como histopatológico, según los datos de las biopsias endomiocárdicas sucesivas.

## OTRAS CAUSAS ESPECÍFICAS

**Doxorrubicina y otros fármacos.** Las antraciclinas usadas en la quimioterapia antineoplásica, como la doxorrubicina (Adriamycin) y daunorrubicina, son agentes tóxicos bien conocidos para el miocardio que producen MD<sup>69</sup>. El riesgo depende de la dosis (la cardiotoxicidad suele exigir una dosis total > 500 mg/m<sup>2</sup>) y se atribuye principalmente a peroxidación de los lípidos de las membranas de las miofibrillas. Se inculpa a otros muchos agentes, como el litio, fenotiazinas, cloroquina y cocaína, de lesionar el miocardio y de causar a veces muerte súbita. La cardiotoxicidad de muchos fármacos y agentes químicos (entre ellos la exotoxina diftérica) recorre las siguientes fases: hinchazón y vacuolización, degeneración grasa, lisis de células aisladas (miocitólisis) y, a veces, focos dispersos de necrosis. El microscopio electrónico suele revelar vacuolización del citoplasma y lisis de las miofibrillas, cuyo ejemplo típico es la cardiotoxicidad de la doxorrubicina. Cuando se interrumpe el agente tóxico, estas lesiones pueden desaparecer totalmente, sin dejar secuelas evidentes. Sin embargo, a veces sigue habiendo hipertrofia inespecífica con fibrosis intersticial o pequeñas cicatrices focales reparadoras; tanto los cambios fisiológicos como los morfológicos son indistinguibles de los de la MD.

Otro agente antineoplásico cardiotoxicógeno es la ciclofosfamida (Cytoxan), cuyos efectos nocivos, como los de la doxorrubicina, dependen de la dosis, pero es capaz de causar una miocardiopatía grave después de administrar una sola dosis. Y a diferencia de la doxorrubicina, que lesiona primariamente a los miocitos, la ciclofosfamida ataca principalmente a los vasos, produciendo hemorragias miocárdicas.

**Catecolaminas.** Los pacientes con feocromocitoma, tumor que elabora catecolaminas, presentan con frecuencia focos de necrosis miocárdica con bandas de contracción (Capítulo 26). Se considera que este efecto de las catecolaminas es también el que aparece al administrar grandes dosis de otros agentes vasopresores, como la dopamina. La cocaína también produce la lesión celular inducida por las catecolaminas<sup>70</sup>. El mecanismo de la cardiotoxicidad por catecolaminas es dudoso, aunque parece estar relacionado con el efecto tóxico directo de estos agentes sobre los miocitos, bien a través de una sobrecarga de calcio, o bien produciendo vasoconstricción de la circulación miocárdica en un contexto de aumento de la frecuencia cardíaca. Es probable que la infiltración por mononucleares sea una reacción secundaria a los focos de miocitos destruidos. Pueden encontrarse lesiones parecidas en los pacientes que se han recuperado de episodios de hipotensión o que han sido reanimados de una parada cardíaca manifiesta. En esos casos, la necrosis de los miocitos se debe a la isquemia seguida de reperfusión (véase la sección sobre CI), y después aparece la inflamación. Curiosamente, algunos pacientes con lesiones intracraniales, causantes de aumento de presión del líquido cefalorraquídeo y de neuroestimulación, también presentan focos de necrosis miocárdica con bandas de contracción<sup>71</sup>.

**Amiloidosis.** La amiloidosis cardíaca (Capítulo 8) puede observarse en el curso de una amiloidosis generalizada o puede afectar exclusivamente al corazón, especialmente en los an-

cianos. La sustancia amiloide se deposita en los ventrículos (*amiloidosis cardíaca senil* [ACS] o amiloidosis senil generalizada con participación cardíaca) o sólo en las aurículas (*amiloidosis auricular aislada*). En la ACS, la proteína depositada procede de la transtretina (prealbúmina), una proteína sérica que, en condiciones normales, transporta a la tiroxina y a la proteína unida al retinol. Las manifestaciones cardíacas de la ACS pueden ser histológicamente indistinguibles de las de la amiloidosis primaria, pero la ACS se puede identificar por tinción inmunohistoquímica de los tejidos con antisueros contra la transtretina<sup>72</sup>. La ACS tiene un pronóstico mucho mejor que la amiloidosis primaria. La ACS es una enfermedad de ancianos exclusivamente, pero las formas mutantes de la transtretina pueden acelerar la amiloidosis cardíaca (y la generalizada). Por ejemplo, el riesgo de amiloidosis cardíaca aislada es cuatro veces mayor en personas de raza negra que en las de raza blanca a partir de los 60 años; un 4 % de los negros tiene una mutación que ha producido la sustitución de la valina por isoleucina en la posición 122 (Ile 122), lo que genera una forma amiloidogénica/fibrilogénica de la transtretina (amiloidosis familiar por transtretina, autosómica dominante)<sup>73</sup>. En la amiloidosis auricular aislada, el depósito está formado por el péptido auricular natriurético. En la mayoría de los casos, la amiloidosis cardíaca produce un fallo hemodinámico restrictivo, pero el proceso puede ser asintomático o manifestarse por dilatación, arritmias o por signos que simulan los de una cardiopatía isquémica o valvular, pues la sustancia amiloide se deposita en el intersticio, el sistema de conducción, los vasos y las válvulas.

**MORFOLOGÍA.** Macroscópicamente, el corazón de la amiloidosis varía desde la normalidad hasta el aspecto de un órgano carnoso, de consistencia firme, paredes gruesas y poco distensible. Las cavidades cardíacas suelen ser de tamaño normal, pero a veces están dilatadas. En la superficie endocárdica de las aurículas, especialmente la izquierda, pueden verse numerosos nódulos pequeños, semitransparentes, parecidos a arenilla o a gotitas de cera. Los depósitos de amiloide son extracelulares y pueden aparecer en el intersticio miocárdico, sistema de conducción, válvulas, endocardio, pericardio y en las pequeñas arterias coronarias intramurales, y destacan por su clásica birrefringencia de color verde manzana a la luz polarizada en las muestras teñidas con rojo Congo. En el intersticio, la sustancia amiloide suele formar anillos alrededor de los miocitos cardíacos. En la pared de las arterias intramurales, puede haber amiloide suficiente para comprimir y ocluir las luces vasculares.

**Sobrecarga de hierro.** Hay *sobrecarga de hierro* en la hemocromatosis hereditaria y en la hemosiderosis secundaria a muchas transfusiones sanguíneas. En ambos casos, las lesiones cardíacas son idénticas. Los pacientes con sobrecarga de hierro presentan sobre todo una miocardiopatía dilatada. El depósito de hierro es más pronunciado en los ventrículos que en las aurículas, y más en el miocardio contráctil que en el sistema de conducción. Se cree que el hierro altera la función sistólica al interferir los sistemas enzimáticos dependientes de los metales.



**MORFOLOGÍA.** Macroscópicamente, el miocardio con sobrecarga de hierro es de color pardo-herrumbroso, pero por lo demás es indistinguible del corazón de la MD. Microscópicamente, hay abundantes depósitos de hemosiderina dentro de los miocitos cardíacos (lo que contrasta con la localización extracelular de los depósitos de amiloide, ya citados), especialmente en la región perinuclear, como se demuestra con la tinción del azul de Prusia. Esta acumulación de hemosiderina se asocia a degeneración celular y fibrosis reparadora de intensidad variable. Ultraestructuralmente, los miocitos cardíacos contienen abundantes siderosomas (lisosomas cargados de hierro) perinucleares.

**Hipertiroidismo e hipotiroidismo.** Las manifestaciones cardíacas son uno de los signos más precoces y constantes del hipertiroidismo y del hipotiroidismo, y reflejan los efectos indirectos de las hormonas tiroideas sobre las células del corazón<sup>74</sup>. En el *hipertiroidismo* (Capítulo 26) suele haber taquicardia, palpitaciones y cardiomegalia; en ocasiones, aparecen arritmias supraventriculares. Raras veces hay insuficiencia cardíaca, más habitual en los ancianos que ya tienen alguna cardiopatía subyacente. En el *hipotiroidismo* (Capítulo 26) disminuyen el gasto cardíaco, el volumen de eyección y la frecuencia cardíaca. El aumento de las resistencias periféricas y la disminución del volumen sanguíneo producen pinzamiento de la presión del pulso, prolongación del tiempo de circulación y menor riego de los tejidos periféricos. La escasa circulación cutánea explica la característica sensibilidad al frío.

**MORFOLOGÍA.** En el hipertiroidismo, los datos macroscópicos e histológicos son los de una hipertrofia inespecífica. En el hipotiroidismo avanzado (mixedema), el corazón es grande, de consistencia blanda, y está dilatado. Las miofibrillas están hinchadas, han perdido su estricción, y presentan degeneración basófila acompañada de líquido de edema intersticial rico en mucopolisacáridos. A veces se acumula líquido parecido en el saco pericárdico. A estas alteraciones se les aplica el término de **corazón del mixedema**.

## Enfermedades del pericardio

Las lesiones del pericardio se asocian casi siempre a algún proceso de otra parte del corazón o de las estructuras que lo rodean, o bien son secundarias a una enfermedad generalizada; una afección aislada o exclusiva del pericardio es algo excepcional. Pese al gran número de causas de enfermedad pericárdica, son pocas relativamente las formas anatómicas de afectación pericárdica.

### DERRAME PERICÁRDICO Y HEMOPERICARDIO

El saco pericárdico contiene normalmente unos 30 a 50 mL de líquido claro, transparente y de color pajizo. En diversas circunstancias, el pericardio parietal se distiende por un

líquido de composición variable (*derrame pericárdico*), sangre (*hemopericardio*) o pus (*pericarditis supurada*). Las consecuencias dependen de la capacidad del pericardio parietal para distenderse, según la velocidad con que se acumula el líquido. Así, un derrame de menos de 500 mL que se forma lentamente sólo se manifiesta clínicamente por un aumento globuloso de la silueta cardíaca, que es característico en la radiografía de tórax. En cambio, los derrames más copiosos o que se acumulan más rápidamente, aunque sólo sean de 200 a 300 mL, como por ejemplo en el hemopericardio secundario a rotura cardíaca por IM, perforación traumática, endocarditis infecciosa o rotura de una disección aórtica, pueden comprimir las finas paredes de las aurículas y las venas cavas o los propios ventrículos, disminuyendo el llenado ventricular y produciendo un tañonamiento cardíaco, posiblemente mortal.

## PERICARDITIS

La inflamación del pericardio suele ser secundaria a diversas cardiopatías, a procesos torácicos o generalizados, o a metástasis de neoplasias de órganos distantes. La pericarditis primaria es rara y casi siempre de origen viral. En la Tabla 13-11, se citan las principales causas de pericarditis. La mayoría producen pericarditis aguda, pero algunas, como la tuberculosis y los hongos, dan lugar a reacciones inflamatorias crónicas. Como suele ser imposible averiguar la etiología por el examen anatomopatológico, se hará una clasificación morfológica.

### Pericarditis aguda

**Pericarditis serosa.** Los exudados serosos son característicos de las inflamaciones no infecciosas, como la fiebre reumática, el lupus eritematoso sistémico, la esclerodermia, los tumores y la hiperazoemia. La presencia de una infección en los tejidos contiguos al pericardio, por ejemplo una pleuritis bacteriana, puede causar una irritación suficiente del pericardio parietal para producir un derrame seroso estéril, que puede

Tabla 13-11. CAUSAS DE PERICARDITIS

<b>Infecciones</b>
Virus
Bacterias piógenas
Tuberculosis
Hongos
Otros parásitos
<b>Reacciones supuestamente Inmunitarias</b>
Fiebre reumática
Lupus eritematoso sistémico
Esclerodermia
Postcardiotomía
Síndrome (de Dressler) postinfarto de miocardio
Reacción de hipersensibilidad a fármacos
<b>Otras</b>
Infarto de miocardio
Hiperazoemia
Tras cirugía cardíaca
Neoplasias
Traumatismos
Radiación

evolucionar hacia una pericarditis serofibrinosa y, en último término, a una franca supuración.

En algunos casos, una infección viral bien conocida de otra parte del cuerpo (vías respiratorias superiores, neumonía, parotiditis) precede a la pericarditis y actúa como foco de infección. Con poca frecuencia, la pericarditis viral aparece de forma aparentemente primaria, sobre todo en adultos jóvenes, pudiendo acompañarse de miocarditis (*miopericarditis*).

**MORFOLOGÍA.** Independientemente de la causa, hay inflamación de la superficie del epicardio y el pericardio, acompañada de escaso número de leucocitos polimorfonucleares, linfocitos e histiocitos. Habitualmente no hay mucho líquido (50 a 200 mL) y se acumula lentamente. La dilatación vascular con aumento de la permeabilidad debida a la inflamación produce un líquido muy denso y rico en proteínas. Se habla de **pericarditis crónica** cuando existe un ligero infiltrado inflamatorio en la grasa epipericárdica, formado principalmente por linfocitos. Raras veces hay organización seguida de adherencias fibrosas.

**Pericarditis fibrinosa y serofibrinosa.** Éstas son las dos formas anatómicas más frecuentes de pericarditis y se manifiestan por un derrame de líquido seroso mezclado con un exudado fibrinoso. Se deben habitualmente a un IM agudo (véase Fig. 13-11A), al síndrome postinfarto (de Dressler), que probablemente es un proceso autoinmunitario que aparece semanas después de un IM, a hiperazoemia, irradiación del tórax, fiebre reumática, al lupus eritematoso sistémico y a traumatismos. También aparece un exudado fibrinoso en la cirugía cardíaca habitual.

**MORFOLOGÍA.** En la pericarditis fibrinosa, la superficie del pericardio está seca y áspera, sembrada de granulaciones finas. En la forma serofibrinosa, el proceso inflamatorio más intenso produce líquido más espeso, amarillo y turbio, debido a su contenido en leucocitos y hematíes (en número suficiente para darle aspecto sanguinolento) y frecuentemente con fibrina. Igual que en los exudados inflamatorios, **la fibrina puede ser digerida, y el exudado puede desaparecer u organizarse** (Capítulo 4).

Desde el punto de vista clínico, *la aparición de un roce pericárdico es el dato más característico de la pericarditis fibrinosa*. Un líquido seroso abundante puede hacer desaparecer el roce al separar las dos hojas del pericardio. Además del roce patognomónico, el proceso puede acompañarse de dolor, reacción febril generalizada, y signos sospechosos de insuficiencia cardíaca.

**Pericarditis supurada o purulenta.** Esta forma de pericarditis indica casi siempre que el espacio pericárdico ha sido invadido por agentes infecciosos. Los patógenos pueden llegar a la cavidad pericárdica por varias vías: 1) por extensión directa desde un foco vecino, como en un empiema de la cavidad pleural, una neumonía lobar, infecciones mediastínicas o por propagación de un absceso del anillo a través del miocardio

o de la raíz de la aorta, como en la endocarditis infecciosa; 2) por siembra desde la sangre; 3) por vía linfática, o 4) por contaminación directa durante la cirugía cardíaca. La inmunodepresión potencia todas estas alternativas.

**MORFOLOGÍA.** El exudado varía desde un pus fluido a cremoso de hasta 400 a 500 mL de volumen. Las superficies de la serosa están enrojecidas, granulosas y cubiertas de exudado (Fig. 13-27). Microscópicamente, hay una reacción inflamatoria aguda. A veces, el proceso inflamatorio se extiende a las estructuras circundantes y provoca la llamada **mediastinopericarditis**. **El resultado habitual es la organización; la resolución es poco frecuente.** Dada la gran intensidad de la respuesta inflamatoria, es raro que el proceso de organización produzca una **pericarditis constrictiva**, que es una grave consecuencia (véase más adelante).

Las manifestaciones clínicas de la fase activa son básicamente las mismas de la pericarditis fibrinosa, pero con signos habitualmente intensos de infección generalizada: por ejemplo, fiebre en agujas y escalofríos.

**Pericarditis hemorrágica.** Un derrame exudativo, fibrinoso o purulento, mezclado con sangre se debe con mayor frecuencia a la tuberculosis o a la afectación directa por una neoplasia maligna del espacio pericárdico. También puede observarse en las infecciones bacterianas o en las pericarditis que afectan a pacientes que padecen alguna diátesis hemorrágica subyacente. A menudo, después de una intervención cardíaca hay una pericarditis hemorrágica, que puede ser respon-



Figura 13-27

Pericarditis aguda supurada secundaria a la extensión de una neumonía. Se observa abundante exudado purulento en esta fotografía *in situ*.

sable de una pérdida copiosa de sangre e incluso de un taponamiento que obligue a una nueva intervención de revisión o «exploradora».

Si la causa subyacente es un tumor, el derrame puede contener células neoplásicas, de modo que el examen citológico del líquido extraído por punción pericárdica puede descubrir la causa. La importancia clínica es parecida a la del espectro de la pericarditis fibrinosa o supurada.

**Pericarditis caseosa.** Mientras no se demuestre otra cosa, una caseificación dentro del saco pericárdico es de origen tuberculoso; raras veces, las infecciones por hongos provocan una reacción similar. El pericardio suele afectarse directamente a partir de focos tuberculosos situados en los ganglios traqueobronquiales, y las lesiones anatómicas son las propias de las infecciones tuberculosas de cualquier otro sitio. La pericarditis caseosa es rara, pero es el antecedente más frecuente de la pericarditis constrictiva crónica, fibrocalcificada e invalidante.

### Pericarditis curada

En algunos casos, la organización en las serosas produce simplemente engrosamientos fibrosos en forma de placas (*coraza de soldado*) o bien delgadas adherencias de origen oscuro que se ven con bastante frecuencia en la necropsia y que rara vez alteran la función cardíaca. En otros casos, la organización provoca la desaparición completa del saco pericárdico. Esta fibrosis produce un tipo de adherencias tenues, filiformes, entre las hojas visceral y parietal del pericardio, y se llama *pericarditis adhesiva*, la cual rara vez dificulta o reduce el funcionamiento del corazón. Sin embargo, en algunos casos, una pericarditis curada puede tener importancia clínica, especialmente cuando adopta la forma de mediastinopericarditis o de pericarditis constrictiva.

**Mediastinopericarditis adhesiva.** La mediastinopericarditis adhesiva puede ser el resultado de una pericarditis supurada o caseosa, de cirugía cardíaca anterior o de una irradiación del mediastino. El saco pericárdico ha desaparecido, y la adherencia de la cara externa de la hoja parietal a las estructuras circundantes produce una gran sobrecarga funcional para el corazón. En cada sístole, el corazón tira no sólo del pericardio parietal sino también de las estructuras que le rodean y están unidas a él. Se observan retracción sistólica de la caja torácica y del diafragma, pulso paradójico y otros signos clínicos. *La mayor sobrecarga de trabajo produce hipertrofia y dilatación cardíacas, que pueden ser lo bastante masiva en casos graves para confundirse con la MD (véase anteriormente).*

**Pericarditis constrictiva.** El corazón puede estar empujado dentro de una densa cicatriz fibrosa o fibrocalcífica, que reduce su expansión sistólica y disminuye el gasto cardíaco, de forma semejante a lo que ocurre en la miocardiopatía restrictiva. Puede haber o no un claro antecedente de pericarditis supurada, hemorrágica o caseosa (tuberculosa). En la pericarditis constrictiva, el espacio pericárdico ha desaparecido y el corazón está rodeado por una coraza densa y adhesiva de cicatrices calcificadas o no, a menudo de 0.5 a 1.0 cm de espesor, que se parece a un molde de escayola en casos extremos (*concreto cordis*).

Aunque los signos de insuficiencia cardíaca se parecen a los que ocasiona la mediastinopericarditis adhesiva, *no puede haber hipertrofia ni dilatación cardíacas, porque el corazón*

*está englobado en una densa cicatriz que dificulta sus movimientos y reduce el gasto cardíaco.* La mejor solución es la extirpación quirúrgica de la coraza de tejido fibroso constrictor (*pericardiectomía*).

## CARDIOPATÍA REUMATOIDE

La artritis reumatoide es básicamente una enfermedad articular, pero se acompaña también de muchas lesiones no articulares (p. ej., nódulos reumatoides subcutáneos, vasculitis aguda, síndrome de Felty; Capítulo 28). El corazón también se afecta en un 20 a 40 % de los casos de artritis reumatoide grave. El hallazgo más frecuente es una pericarditis fibrinosa que al evolucionar puede provocar un engrosamiento fibroso del pericardio parietal y visceral, con densas adherencias fibrosas. También pueden encontrarse nódulos inflamatorios granulomatosos reumatoides parecidos a los que se forman en el tejido subcutáneo por debajo de las superficies pericárdicas. Con mucha menos frecuencia, hay nódulos reumatoides en el miocardio, endocardio, válvulas cardíacas y raíz de la aorta. La valvulitis reumatoide puede causar intenso engrosamiento fibroso y calcificación secundaria de las orejuelas valvulares, generando lesiones que se parecen a las de las valvulopatías reumáticas, aunque rara vez hay adherencias entre las comisuras.

## Neoplasias cardíacas

Los tumores primarios del corazón son raros; por el contrario, se observan metástasis cardíacas en cerca del 5 % de los pacientes que fallecen de cáncer. Los tumores primarios más comunes, por orden descendente de frecuencia (incluidos todos, niños y adultos), son: mixomas, fibromas, lipomas, fibroelastomas papilares, rabdomiomas, angiosarcomas y otros sarcomas. Los cinco más frecuentes son benignos y en conjunto suponen el 80 al 90 % de los tumores primarios del corazón<sup>75</sup>.

## TUMORES CARDÍACOS PRIMARIOS

### Mixoma

El *mixoma* es el tumor primario del corazón más frecuente en los adultos (Fig. 13-28)<sup>76</sup>. Aunque puede aparecer en cualquiera de las cuatro cámaras o, raras veces, en las válvulas cardíacas, cerca del 90 % se localizan en las aurículas en una proporción aproximada de 4:1 entre la aurícula izquierda y la derecha (mixomas auriculares).

**MORFOLOGÍA.** Casi siempre hay un solo tumor, y raras veces varios. La localización predilecta es la región de la fosa oval del tabique interauricular. Los mixomas son masas pequeñas (< 1 cm) o grandes (hasta 10 cm), sésiles o pediculadas (Fig. 13-28A), que forman desde masas globulosas duras salpicadas de hemorragias hasta lesiones papilares o vello-sas blandas, translúcidas y de aspecto gelatinoso. La forma pediculada suele ser lo bastante móvil para

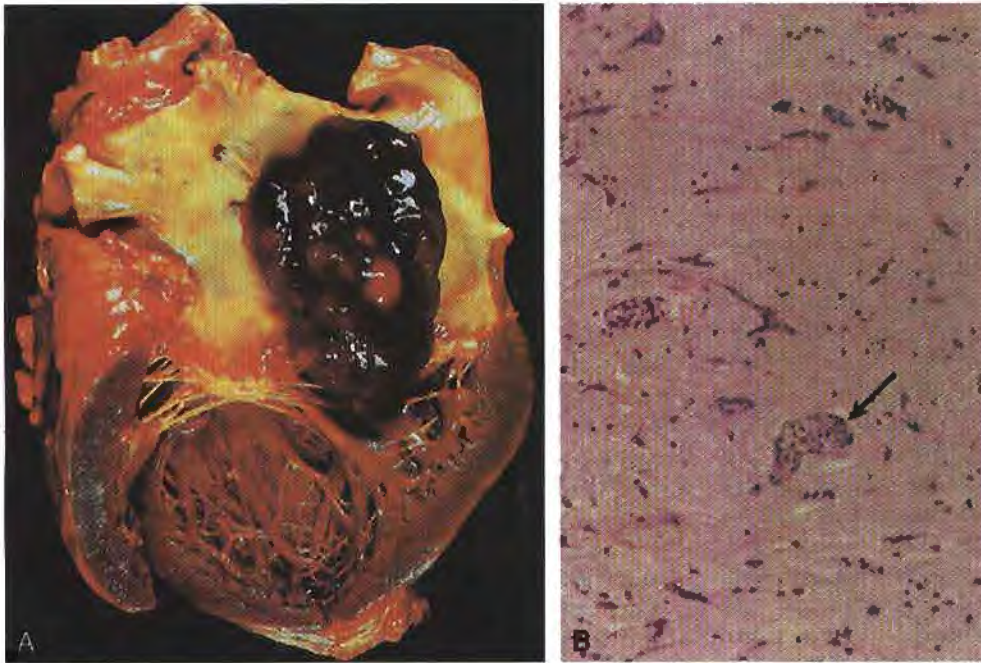


Figura 13-28

Mixoma auricular izquierdo. A, Fotografía macroscópica mostrando un gran lesión pediculada que surge en la región de la fosa ovalis y que se extiende hasta el orificio de la válvula mitral. B, Aspecto microscópico, con abundante matriz extracelular amorfa en la que se encuentran grupos dispersos de células mixomatosas, además de formaciones vasculares anormales (flecha).

pasar a través de las válvulas AV durante la sístole, produciendo obstrucción intermitente, sobre todo en posición declive. A veces, esta movilidad ejerce un efecto en **bola de demolición**, que provoca lesión de las valvas.

Histológicamente, los mixomas están formados por células estrelladas o globulosas (**lepidicas**), células endoteliales, fibras musculares lisas, y una forma indiferenciada incrustada en una sustancia fundamental rica en mucopolisacáridos ácidos y cubierta superficialmente por endotelio (Fig. 13-28B). Son características ciertas estructuras parecidas a glándulas o a vasos mal formados. Suele haber algunas hemorragias e inflamación mononuclear.

Hace mucho tiempo que se planteó la duda de si los mixomas cardíacos son hamartomas o trombos organizados, pero casi todas las pruebas están a favor de una neoplasia benigna. Se supone que todas las clases de células que contiene el tumor provienen de la diferenciación de células mesenquimatosas primitivas pluripotenciales.

Las principales manifestaciones clínicas se deben a obstrucción AV debida al efecto *valvular* de la masa tumoral; a embolias o a un conjunto de síntomas generales, como fiebre y malestar. La fragmentación de la masa tumoral con la aparición de embolias en la circulación general puede hacer sospechar esta lesión. Es probable que los síntomas generales se deban a que algunos mixomas elaboran interleucina-6, una citocina mediadora de la reacción de fase aguda de la respuesta inflamatoria general. La ecocardiografía permite descubrir estas masas por técnicas no invasoras. La extirpación quirúrgica suele conseguir la curación, aunque raras veces la neoplasia recidiva meses o años después.

Alrededor del 10 % de los pacientes con mixomas presentan una forma familiar del mixoma cardíaco, llamada *síndrome*

*de Carney*, caracterizada por una herencia autosómica dominante, numerosos mixomas cardíacos y, a menudo, extracardíacos (p. ej., cutáneos), manchas pigmentarias e hiperactividad endocrina. Por tanto, conviene efectuar una detección selectiva por ecocardiografía de los familiares en primer grado de los pacientes con mixoma.

### Lipoma

Los *lipomas* pueden localizarse en el subendocardio, subepicardio o en el miocardio, formando masas focales mal encapsuladas que pueden ser asintomáticas, producir obstrucciones en válvula como los mixomas o causar arritmias. Suelen localizarse en el ventrículo izquierdo, aurícula derecha o en el tabique interauricular, y no siempre son neoplásicos. En el tabique interauricular, estos depósitos se llaman hipertrofia lipomatosa.

### Fibroelastoma papilar

Los *fibroelastomas papilares* son lesiones extrañas, que se descubren accidentalmente y casi siempre en la necropsia, pero que pueden producir embolias.

**MORFOLOGÍA.** Los fibroelastomas papilares se localizan generalmente en las válvulas, sobre todo en la superficie ventricular de las válvulas semilunares y en la superficie auricular de las válvulas AV. Constituyen un conglomerado singular de expansiones filiformes de hasta 1 cm de diámetro, que cubren hasta varios centímetros de diámetro de la superficie endocárdica. Histológicamente, están cubiertos por endotelio, debajo del cual hay tejido conjuntiva mixoide que contiene fibras elásticas y una matriz rica en mucopolisacáridos. Se les llama neoplasias, pero los fibroelastomas pueden ser trombos organizados parecidos a las **excrecencias de Lambl**, mucho menores, sin importancia generalmente y que a menudo se encuentran en la válvula aórtica de las personas de edad.

### Rabdomioma

Los *rabdomiomas* son los tumores primarios más frecuentes del corazón en los lactantes y los niños, y suelen descubrirse en los primeros años de la vida, al causar obstrucción de un orificio valvular o una cámara cardíaca.

**MORFOLOGÍA.** En general, los rabdomiomas son masas miocárdicas pequeñas, blanco-grisáceas, de varios centímetros de diámetro, localizadas en uno u otro hemicardio y que sobresalen en la cavidad ventricular. Histológicamente, contienen una población celular mixta, siendo la más típica la formada por unas células grandes, redondeadas o poligonales, con muchas vacuolas llenas de glucógeno, las cuales están separadas por bandas de citoplasma que van desde la membrana celular hasta el núcleo, que es más o menos excéntrico; son las llamadas *células en araña*. Se ha podido comprobar que estas células tienen miofibrilos. Los rabdomiomas son hamartomas o malformaciones más que verdaderas neoplasias, afirmación que se basa en la elevada frecuencia de la esclerosis tuberosa (Capítulo 28) en los pacientes que tienen rabdomiomas cardíacos, y viceversa.

### Sarcoma

Los *angiosarcomas* y otros sarcomas cardíacos no se distinguen, clínica ni morfológicamente, de sus equivalentes en otras localizaciones (Capítulo 28), así que no requieren más comentarios aquí.

## EFFECTOS DE LOS TUMORES NO CARDÍACOS SOBRE EL CORAZÓN

Dada la mayor supervivencia de los pacientes gracias a los avances diagnósticos y terapéuticos, actualmente se observan con frecuencia ciertas consecuencias significativas de las neoplasias extracardíacas y de su tratamiento sobre el sistema cardiovascular (Tabla 13-12). Estos efectos pueden deberse a infiltración directa por el tejido tumoral, a la acción indirecta de mediadores circulantes o al tratamiento aplicado al tumor.

**Tabla 13-12. EFECTOS CARDIOVASCULARES DE LAS NEOPLASIAS NO CARDÍACAS**

#### Consecuencias directas del tumor

Metástasis pericárdicas y miocárdicas  
Obstrucción de los grandes vasos  
Embolias pulmonares neoplásicas

#### Consecuencias indirectas del tumor

Endocarditis trombótica no bacteriana  
Cardiopatía carenoide  
Cardiopatía asociada al feocromocitoma  
Amiloidosis asociada al mieloma

#### Efectos del tratamiento antitumoral

Quimioterapia  
Radioterapia

Los carcinomas de pulmón y mama, los melanomas, las leucemias y los linfomas son las neoplasias que más frecuentemente afectan al corazón. Las metástasis pueden llegar al corazón y al pericardio por vía linfática (la mayoría de los carcinomas), por siembra hematógena (muchos tumores), por contigüidad o extensión directa (carcinomas primarios del pulmón, mama o esófago) y por propagación directa a través de las venas (tumores del riñón o del hígado). Las manifestaciones clínicas suelen deberse a la participación del pericardio, bien por un derrame que produce taponamiento, o bien porque el tumor tiene un volumen suficiente para reducir el llenado cardíaco directamente. Las metástasis del miocardio suelen ser silenciosas clínicamente o pueden dar signos inespecíficos, como defectos generalizados de la contractilidad o de la distensibilidad ventricular. El carcinoma de pulmón o los linfomas malignos pueden infiltrar extensamente el mediastino, provocando atrapamiento, compresión o invasión de la vena cava superior, con la consiguiente obstrucción al paso de la sangre procedente de la cabeza y los miembros superiores (*síndrome de la vena cava superior*). El carcinoma renal, dada su elevada tendencia a invadir la vena renal, es capaz de crecer dentro de su luz, propagarse por la vena cava inferior y llegar, en ocasiones, a la aurícula derecha, donde bloquea el retorno de la sangre venosa al corazón.

En cuanto a los efectos indirectos de los tumores extracardíacos sobre el corazón, ya se comentaron anteriormente en este capítulo la ETNB, la cardiopatía del carcinoide, la lesión miocárdica asociada al feocromocitoma, la amiloidosis y las complicaciones de la quimioterapia antineoplásica. La radioterapia que se utiliza para las neoplasias de mama, pulmón y mediastino puede producir pericarditis, derrames pericárdicos, fibrosis miocárdica y trastornos pericárdicos crónicos. Otras consecuencias de la radioterapia sobre el corazón son el curso acelerado de las coronariopatías y la fibrosis del endocardio mural y valvular.

## Cardiopatías congénitas

El término de *cardiopatía congénita* se utiliza para describir las alteraciones del corazón y los grandes vasos que existen desde el nacimiento. La mayoría de estos procesos se deben a una *embriogénesis defectuosa durante las semanas 3.<sup>a</sup> a 8.<sup>a</sup>* del embarazo, cuando se desarrollan las estructuras cardiovasculares principales. Las alteraciones más graves pueden ser incompatibles con la vida intrauterina, pero hay muchas que aparecen en nacidos vivos. Algunas producen manifestaciones poco después de nacer, relacionadas a menudo con el paso de la circulación fetal a la posnatal (con oxigenación dependiente de los pulmones, y no de la placenta). Otras, sin embargo, no se manifiestan hasta la edad adulta (p. ej., la coartación de aorta o la comunicación interauricular [CIA]). Se han logrado avances enormes en el diagnóstico y tratamiento de las cardiopatías congénitas, que han permitido prolongar la vida de muchos niños<sup>77</sup>. La mayoría de ellas son susceptibles actualmente de una reparación quirúrgica que va seguida de buenos resultados.

El número de adultos portadores de una cardiopatía congénita está aumentando rápidamente. Entre ellos se encuentran las personas que nunca se operaron, los que se sometieron a la cirugía reparadora y necesitan una segunda intervención, y los

que fueron tratados con una técnica paliativa o incompleta. Para conocer el pronóstico y los posibles problemas de esta población de pacientes, es necesario tener en cuenta la malformación congénita subyacente, los efectos de las medidas terapéuticas, y las lesiones o secuelas que quedan después del tratamiento médico o quirúrgico<sup>78</sup>. Las consecuencias más importantes son: el riesgo de endocarditis; las dificultades específicas debidas a hiperviscosidad; los riesgos maternos y fetales asociados a la maternidad en las mujeres que padecen una cardiopatía congénita cianótica, y la patología residual posterior a la cirugía reparadora (como válvulas anormales; placas, válvulas y conductos protésicos; y un mayor riesgo de arritmias).

**Incidencia.** Las cardiopatías congénitas son la forma más frecuente de enfermedad cardíaca en los niños. Aunque las cifras varían, se admite en general una incidencia de 6 a 8 casos por cada 1000 nacidos vivos a término. Las cifras son mayores en los prematuros y mortinatos. Hay 12 procesos que dan cuenta de casi todos los casos, cuyas frecuencias se ofrecen en la Tabla 13-13.

**Etiología y anatomía patológica.** Las causas de las malformaciones congénitas se estudiaron en general en el Capítulo 6. Por tanto, aquí nos limitamos a citar los factores de las malformaciones cardíacas que tienen especial interés. Los factores genéticos desempeñan un papel evidente en algunos casos, como lo demuestra la existencia de formas familiares de las cardiopatías congénitas y las bien conocidas asociaciones entre ciertas alteraciones cromosómicas (p. ej., las trisomías 13, 15, 18, 21 y el síndrome de Turner) y las cardiopatías congénitas. Los factores ambientales, como la rubéola congénita, son responsables de otros casos. Sin embargo, en conjunto, sólo se descubren factores genéticos o ambientales evidentes en cerca del 10 % de las cardiopatías congénitas, aunque van en aumento los conocimientos sobre probables ligamientos genéticos<sup>29</sup>. Por ejemplo, recientemente se ha identificado a un gen de la CIA familiar localizado cromosómicamente en 5p y que ha afectado a muchas generaciones de una familia<sup>80</sup>. Probablemente hay numerosos factores genéticos y ambienta-

les responsables de la mayoría de los casos restantes, en los que no se descubre una causa evidente.

**Manifestaciones clínicas.** Las distintas alteraciones estructurales de las cardiopatías congénitas se dividen en tres grandes grupos:

- Malformaciones que producen un cortocircuito izquierda-derecha.
- Malformaciones que producen un cortocircuito derecha-izquierda.
- Malformaciones que producen obstrucción.

Un cortocircuito (o «shunt») es una comunicación anormal entre cámaras o vasos sanguíneos. Los conductos anormales permiten el paso de la sangre desde el lado izquierdo al lado derecho de la circulación, o a la inversa, según donde predomine la presión. Cuando la sangre del lado derecho del corazón pasa al lado izquierdo (*cortocircuito derecha-izquierda*) se produce una coloración azulada oscura de la piel y las mucosas (*cianosis*) porque el flujo sanguíneo al pulmón ha disminuido y la sangre poco oxigenada pasa a la circulación general; son las *cardiopatías congénitas cianóticas*, las más importantes de las cuales son: la tetralogía de Fallot, la transposición de las grandes arterias, el conducto arterioso permeable, la atresia tricuspídea y la conexión anómala total de las venas pulmonares. Además, en los cortocircuitos derecha-izquierda pueden formarse trombos blandos o sépticos en las venas periféricas, capaces de dar embolias que eluden el filtro pulmonar normal y pasan directamente a la circulación general (*embolias paradójicas*); las posibles consecuencias son el infarto y el absceso cerebral. Las manifestaciones clínicas que suelen acompañar a la cianosis intensa y prolongada son las acropatías de los dedos de las manos y los pies (*osteopropatía hipertrófica*) y la policitemia.

Por el contrario, los cortocircuitos de izquierda-derecha (como la CIA, la comunicación interventricular [CIV] y el conducto arterioso permeable [CAP]) aumentan el paso de sangre por el pulmón, y al principio no producen cianosis. Estas anomalías exponen a la circulación pulmonar posnatal, que es normalmente de baja presión y baja resistencia, a un incremento de la presión o del volumen de sangre (o a ambas cosas), y esto puede causar hipertensión pulmonar seguida de hipertrofia y posiblemente de insuficiencia ventricular derecha. Entre los cortocircuitos acompañados de aumento del flujo sanguíneo por los pulmones está la CIA, y entre los cortocircuitos acompañados de aumento del flujo y de la presión sanguínea en el pulmón están la CIV y el CAP. En el pulmón, las arterias musculares (< 1 mm de diámetro) responden inicialmente al aumento de presión con hipertrofia de la media y vasoconstricción, que mantienen así en valores bastante normales la presión capilar distal y la presión venosa de los pulmones, lo que evita la aparición de edema pulmonar. Sin embargo, cuando la vasoconstricción arterial pulmonar persiste, se favorece el desarrollo de lesiones obstructivas e irreversibles de la íntima. Por último, las presiones y la resistencia vascular pulmonar se elevan hasta igualarse o superar los valores de la circulación general, y esto va seguido de inversión del cortocircuito, que acaba convirtiéndose en una derivación derecha-izquierda con paso de la sangre no oxigenada a la circulación general (*cardiopatía congénita cianótica en fase tardía o síndrome de Eisenmenger*).

En cuanto aparece una hipertensión pulmonar irreversible importante, los defectos estructurales de la cardiopatía con-

**Tabla 13-13.** FRECUENCIA RELATIVA Y DISTRIBUCIÓN POR SEXOS DE LAS 12 MALFORMACIONES CONGÉNITAS CARDÍACAS MÁS FRECUENTES

Malformación	Frecuencia relativa (%)	Cociente varón/mujer
Comunicación interventricular	32	1:1
Comunicación interauricular	8	1:2
Conducto arterioso permeable	8	1:2
Tetralogía de Fallot	8	1:1
Estenosis pulmonar	8	1:1
Estenosis o atresia aórtica	8	3:1
Coartación de aorta	6	2:1
Transposición de las grandes arterias	5	2:1
Comunicación auriculoventricular	4	1:1
Atresia tricuspídea	2	1:1
Conexión anómala total de las venas pulmonares	2	1:1
Tronco arterioso	1	1:1
Otras	8	—

Modificado de Edwards WD: Congenital heart disease. En Damjanov I, Linder J (eds): Anderson's Pathology, 10th ed. St. Louis, Mosby-Year Book, 1996, p 1339

génita se consideran irreparables. Las lesiones secundarias de los vasos pulmonares pueden llevar finalmente a la muerte del paciente. Por tanto, el tratamiento, sea quirúrgico o no, debe ser precoz.

Algunas alteraciones del desarrollo cardíaco producen obstáculos al paso de la sangre al causar estrecheces anormales de las cámaras cardíacas, de las válvulas o de los vasos. Son ejemplos las estenosis valvulares (obstrucciones parciales) o las *atresias* (oclusiones completas), que en conjunto se llaman *cardiopatías congénitas obstructivas* (p. ej., coartación de aorta, estenosis de la válvula aórtica y estenosis de la válvula pulmonar). En algunos procesos, como la tetralogía de Fallot, existe una obstrucción (estenosis pulmonar) asociada a un cortocircuito (derecha-izquierda debido a una CIV).

El trastorno hemodinámico de las cardiopatías congénitas suele producir dilatación, hipertrofia, o ambas alteraciones, en el corazón. En cambio, cuando disminuye el volumen y la masa muscular de una cámara cardíaca, se habla de *hipoplasia*, si aparece antes del nacimiento, y de *atrofia*, si se desarrolla después.

## CORTOCIRCUITOS IZQUIERDA-DERECHA: CIANOSIS TARDÍA

Los cortocircuitos izquierda-derecha que más se observan son: CIA, CIV, CAP y la comunicación AV (DTAV) que aparecen en la Fig. 13-29.

### Comunicación interauricular

En la CIA, hay un orificio normal en el tabique interauricular que permite el paso de la sangre desde la aurícula izquierda

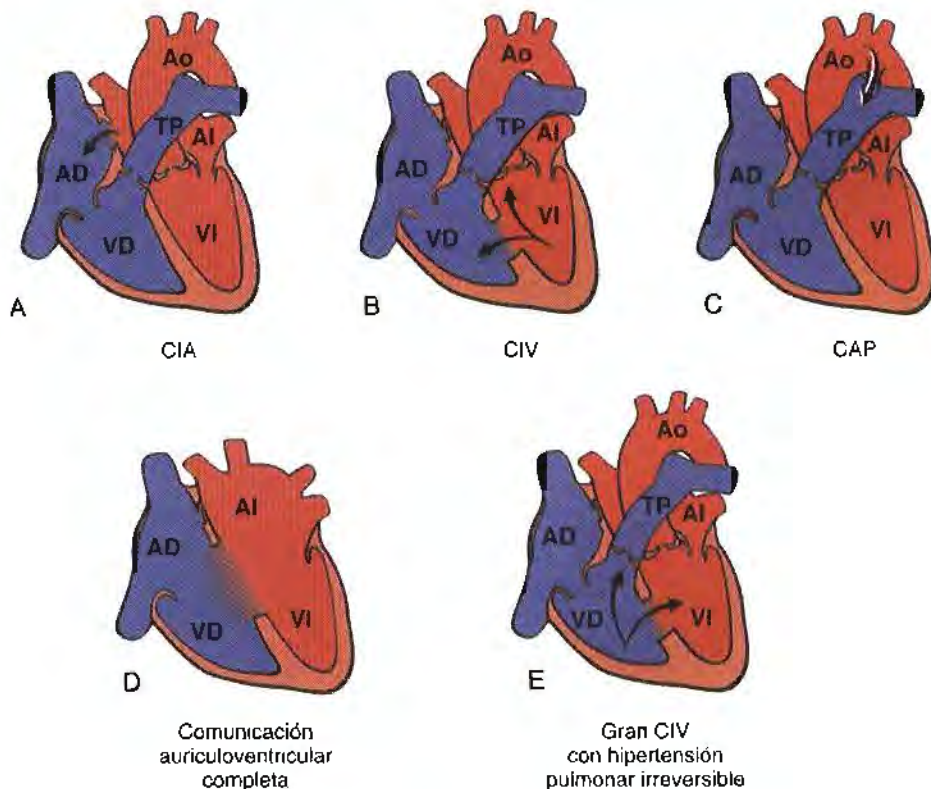
a la derecha (no debe confundirse con el *agujero oval permeable, defecto* que se encuentra en un tercio de las personas normales, y que generalmente no permite el paso de la sangre, salvo que se eleve la presión en la aurícula derecha). La CIA es la cardiopatía congénita más frecuente y suele ser asintomática hasta la edad adulta (Fig. 13-29A).

**MORFOLOGÍA.** Las tres formas principales de CIA, clasificadas según su localización en el tabique, son: ostium secundum, ostium primum y seno venoso. La **CIA tipo ostium secundum** representa aproximadamente el 90 % de todas las CIA; consiste en un defecto localizado y se debe a una *fossa ovalis* defectuosa o fenestrada cerca de la porción media del tabique. La mayoría son formas aisladas (no asociadas a otras alteraciones). Cuando existe otro defecto, como la tetralogía de Fallot, la otra malformación es la que predomina hemodinámicamente. El orificio auricular es de tamaño variable y puede ser único, múltiple o fenestrado. Las anomalías tipo **ostium primum** (5 % de las CIA) aparecen cerca de las válvulas AV y suelen asociarse a una fisura de la valva mitral anterior. Este conjunto se conoce como **SAV parcial** (véase más adelante). Los defectos llamados del **seno venoso** (5 %) se sitúan cerca de la desembocadura de la vena cava superior; suelen acompañarse de conexiones anómalas de las venas pulmonares derechas a la vena cava superior o a la aurícula derecha.

La CIA produce un cortocircuito izquierda-derecha, en gran parte porque las resistencias vasculares del pulmón son considerablemente menores que las resistencias en la circulación general y porque la dis-

Figura 13-29

Dibujo esquemático de las comunicaciones congénitas izquierda-derecha. A. Comunicación interauricular (CIA). B. Comunicación interventricular (CIV). La comunicación es de izquierda a derecha y ambos ventrículos tienen la misma presión. Hay hipertrofia por presión en el ventrículo derecho e hipertrofia de volumen en el ventrículo izquierdo. C. Conducto arterioso permeable (CAP). D. Comunicación auriculoventricular. E. Gran CIV con hipertensión pulmonar irreversible. En E, la comunicación es de derecha a izquierda («shunt» invertido) y el ventrículo derecho presenta hipertrofia de presión y de volumen. Las flechas indican la dirección de la corriente sanguínea. Ao, aorta; AI, aurícula izquierda; AD, aurícula derecha; VI, ventrículo izquierdo; VD, ventrículo derecho; TP, tronco de la pulmonar (Cortesía de William, D. Edwards, MD, Mayo Clinic, Rochester, MN.)



tensibilidad del ventrículo derecho es mucho mayor que la del izquierdo. El flujo sanguíneo a través del pulmón puede ser de dos a cuatro veces superior a lo normal. Aunque algunos recién nacidos pueden tener una insuficiencia cardíaca congestiva intensa, la mayoría de las CIA se toleran bien y no suelen producir síntomas antes de los 30 años de edad. Suele haber un soplo como consecuencia del flujo sanguíneo excesivo a través de la válvula pulmonar. Finalmente, puede aparecer hipertrofia volumétrica de la aurícula y el ventrículo derechos.

Menos del 10 % de los pacientes con CIA aislada y sin corregir quirúrgicamente acaban padeciendo una hipertensión pulmonar irreversible. La finalidad de la sutura quirúrgica de la CIA es corregir el trastorno hemodinámico y evitar las complicaciones, como la insuficiencia cardíaca, las embolias paradójicas y la enfermedad vascular pulmonar irreversible. La mortalidad es escasa, y la supervivencia postoperatoria es equiparable a la de la población general<sup>81</sup>.

### Comunicación interventricular

El cierre incompleto del tabique interventricular, que permite la comunicación libre entre ambos ventrículos, es la alteración cardíaca congénita más frecuente (Fig. 13-29B). La CIV se asocia con frecuencia a otros defectos estructurales, como la tetralogía. Alrededor del 30 % son anomalías aisladas. Según el tamaño del defecto, pueden aparecer dificultades prácticamente desde el nacimiento o, si la lesión es más pequeña, quizá no se diagnostique hasta más adelante; otras veces, incluso, la lesión se cierra espontáneamente.

**MORFOLOGÍA.** La CIV se clasifica de acuerdo con su tamaño y localización. La mayoría tienen aproximadamente el tamaño del orificio de la válvula aórtica. Cerca del 90 % se encuentran en la región membranosa del tabique (CIV membranosa) (Fig. 13-30). El resto se localiza por debajo de la válvula pulmonar (CIA infundibular) o en la porción muscular del tabique. Aunque la mayoría son defectos únicos, la CIV del tabique muscular puede ser múltiple (el llamado **tabique en queso suizo**).

La importancia funcional de la CIV depende del tamaño del defecto y de la coexistencia de otras alteraciones. Alrededor del 50 % de las pequeñas CIV musculares se cierran espontáneamente, y el resto suele tolerarse bien durante años. Los defectos grandes suelen ser membranosos o infundibulares, y generalmente permanecen permeables y constituyen un cortocircuito izquierda-derecha importante. Desde el nacimiento existe hipertrofia ventricular derecha e hipertensión pulmonar. Con el tiempo, se desarrolla una enfermedad vascular pulmonar irreversible prácticamente en todos los pacientes con CIV grandes que no se operan, dando lugar a inversión del cortocircuito, a cianosis y a la muerte.

Los grandes defectos se manifiestan prácticamente desde el nacimiento por signos de insuficiencia cardíaca además del soplo. Durante la infancia no



Figura 13-30

Fotografía macroscópica de una comunicación interventricular (flecha) (de tipo membranosa) vista desde el ventrículo izquierdo. (Cortesía de William D. Edwards, MD, Mayo Clinic, Rochester, MN.)

se intenta generalmente el cierre quirúrgico de la CIV asintomática, en espera de que se produzca su cierre espontáneo. Sin embargo, la reparación está indicada a la edad de un año cuando el defecto es grande, antes de que la enfermedad obstructiva de los vasos pulmonares se vuelva irreversible.

### Conducto arterioso permeable

El CAP es la persistencia después de nacer de la comunicación que normalmente existe entre el sistema arterial pulmonar y la aorta durante la vida fetal (véase Fig. 13-29C). El CAP es la única alteración en cerca del 90 % de los casos. Los demás se asocian sobre todo a CIV, coartación de aorta, o estenosis pulmonar o aórtica. La longitud y el diámetro del conducto arterioso son muy variables.

El CAP no produce casi nunca problemas funcionales al nacer. Es probable que un conducto arterioso estrecho no tenga consecuencias sobre el crecimiento ni el desarrollo durante la infancia y la niñez. Sin embargo, se puede detectar por la existencia de un soplo rudo continuo, llamado *soplo en maquinaria*. Como el cortocircuito es inicialmente izquierda-derecha, no hay cianosis. Sin embargo, más adelante se desarrolla la enfermedad obstructiva de los vasos pulmonares que acaba produciendo inversión del flujo y sus conocidas consecuencias.

Hay acuerdo unánime en que el CAP debe cerrarse a la edad más temprana posible. El mantenimiento de la permeabilidad del conducto (mediante la administración de prostaglandina E) puede ser de gran importancia para la supervivencia de los lactantes con diversas formas de cardiopatía congénita asociadas a obstrucción del flujo sanguíneo en la circulación pulmonar o general, como sucede en la atresia de la válvula aórtica. Lo irónico, pues, es que el conducto arterioso es capaz tanto de amenazar como de salvar la vida.



### Comunicación auriculoventricular

La CAV se debe a un desarrollo anormal del canal AV embriológico, debido a que los esbozos superior e inferior del revestimiento endocárdico no se fusionan del todo, dejando un cierre incompleto del tabique AV y una formación insuficiente de las válvulas tricúspide y mitral (véase Fig. 13-29D). Las dos formas más frecuentes son la CAV *parcial* (que consiste en una CIA de tipo ostium primum y una valva mitral anterior bendida, que produce insuficiencia mitral) y a la CAV *completa* (que comprende una gran CAV combinada con una gran válvula AV común que, prácticamente, es como un agujero en el centro del corazón. En la forma completa, las cuatro cámaras cardíacas se comunican libremente, produciendo una hipertrofia volumétrica de todas ellas. Más de un tercio de los pacientes con CAV completa tienen síndrome de Down. Este defecto puede repararse quirúrgicamente.

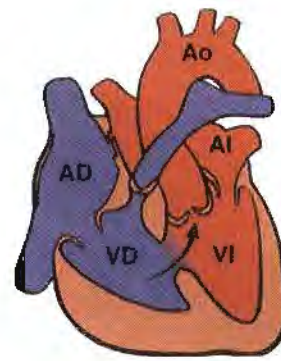
### CORTOCIRCUITOS DERECHA-IZQUIERDA: CIANOSIS PRECOZ

La comunicación interventricular es la malformación cardíaca congénita más frecuente, pero la tetralogía de Fallot es la forma más común de cardiopatía congénita *cianótica*. Otras anomalías de este grupo que se observan con cierta frecuencia son la transposición de las grandes arterias, la atresia tricúspide, la conexión anómala total de las venas pulmonares y el tronco arterioso. La tetralogía y la transposición se han representado esquemáticamente en la Fig. 13-31.

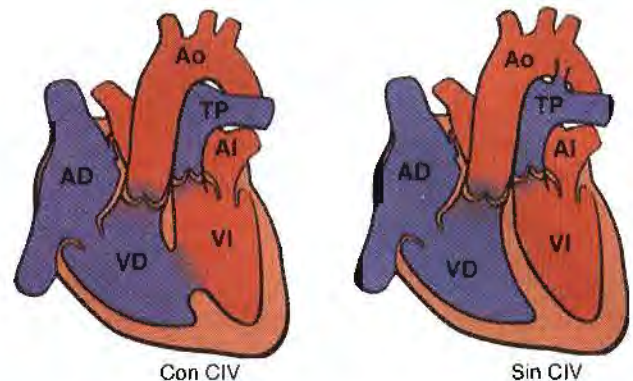
#### Tetralogía de Fallot

Las cuatro características de la tetralogía de Fallot son: 1) CIV, 2) *obstrucción del tracto de salida del ventrículo derecho (estenosis subpulmonar)*, 3) *aorta que cabalga sobre la CIV*, y 4) *hipertrofia del ventrículo derecho* (Fig. 13-31A). Todos estos defectos se deben embriológicamente al desplazamiento anteroposterior del tabique infundibular. Aunque no se tratan, es frecuente que algunos pacientes con este proceso lleguen a la edad adulta (en grandes series, se ha comprobado que un 10 % de los casos viven a los 20 años, y un 3 % a los 40 años). Las consecuencias clínicas de la tetralogía de Fallot dependen principalmente del grado de estenosis subpulmonar.

**MORFOLOGÍA.** El corazón suele estar aumentado de tamaño y puede tener **forma de bota**, debido a la intensa hipertrofia ventricular derecha, especialmente de la región apical. La CIV suele ser grande y su diámetro se aproxima al del orificio aórtico. La válvula aórtica está formando su borde superior y, por tanto, cabalga sobre el defecto y sobre las dos cámaras ventriculares. La obstrucción al tracto de salida del ventrículo derecho se debe con mayor frecuencia a estrechez del infundíbulo (estenosis subpulmonar), pero a menudo se acompaña de estenosis de la válvula pulmonar. A veces, hay atresia completa de la válvula pulmonar, de modo que la supervivencia depende de que exista flujo sanguíneo a través de un conducto arterioso permeable o de unas arterias bronquiales dilatadas, o de ambas cosas a la vez. También puede haber insuficiencia de la válvula aórtica o CIA, y en un 25 % aproximadamente de los casos, el cayado aórtico está a la derecha.



A Tetralogía de Fallot clásica



B Transposición completa

Figura 13-31

Dibujo esquemático de las comunicaciones derecha-izquierda más importantes (insuficiencia cardíaca congestiva cianótica). A. Tetralogía de Fallot. Representación esquemática de las variedades anatómicas, indicando que la dirección de la comunicación a través de la CIV depende de la intensidad de la estenosis subpulmonar. La flecha indica la dirección de la corriente sanguínea. B. Transposición de los grandes vasos con y sin CIV. Ao, aorta; AI, aurícula izquierda; AD, aurícula derecha; VI, ventrículo izquierdo; VD, ventrículo derecho; TP, tronco de la pulmonar. (Cortesía de William D. Edwards, MD, Mayo Clinic, Rochester, MN.)

La dirección de la corriente sanguínea depende del grado de obstrucción a la salida del ventrículo derecho. Si la estenosis subpulmonar es leve, la alteración se parece a una CIV solamente, y el cortocircuito puede ser izquierda-derecha, y sin cianosis (la llamada *tetralogía rosada*). Conforme aumenta la obstrucción, la resistencia al flujo de salida del ventrículo derecho aumenta proporcionalmente. Cuando se acerca al nivel de las resistencias vasculares periféricas, predomina el cortocircuito derecha-izquierda y, con ello, aparece la cianosis (*tetralogía clásica*). Conforme se acentúa la estenosis subpulmonar, las arterias pulmonares se vuelven cada vez más pequeñas, sus paredes se adelgazan más (hipoplasia) y el diámetro de la aorta aumenta progresivamente. Cuando el niño crece y el corazón aumenta de tamaño, el orificio pulmonar no se ensancha proporcionalmente, empeorando incluso la obstrucción. Por tanto, la mayoría de los niños con tetralogía de Fallot tienen cianosis al nacer o poco después. Sin embargo, la estenosis subpulmonar protege a los vasos pulmonares de una sobrecarga de presión, y la insuficiencia cardíaca derecha es

rara, porque el ventrículo derecho se descarga en el ventrículo izquierdo y en la aorta. En la tetralogía de Fallot clásica se puede realizar la reparación quirúrgica completa, pero esta intervención es más complicada en los pacientes con atresia pulmonar y arterias bronquiales dilatadas.

### Transposición de las grandes arterias

La transposición supone la existencia de una discordancia ventriculoarterial, de tal modo que la aorta nace del ventrículo derecho y la arteria pulmonar sale del ventrículo izquierdo (Fig. 13-31B). Las conexiones AV son normales (coinciden): la aurícula derecha está unida al ventrículo derecho y la aurícula izquierda se vacía en el ventrículo izquierdo.

El defecto embriológico fundamental es la formación anormal de los tabiques truncal y aortopulmonar. La aorta sale del ventrículo derecho y se sitúa por delante y a la derecha de la arteria pulmonar (Fig. 13-32), mientras que normalmente está por detrás y a la izquierda. La consecuencia de esto es la separación de las dos circulaciones, la pulmonar y la general, una situación incompatible con la vida posnatal salvo que exista un cortocircuito suficiente para la mezcla de las sangres. Los pacientes con transposición y CIV (alrededor del 35 %) tienen un cortocircuito estable. Pero los que tienen sólo un agujero oval permeable o un CAP (cerca del 65 %) tienen un cortocircuito inestable con tendencia a cerrarse, y por tanto deben ser intervenidos inmediatamente para crear una derivación (p. ej., una septostomía auricular con balón) pocos días después de nacer. La hipertrofia ventricular derecha es muy acusada porque esta cámara funciona como ventrículo de la circulación general. Al mismo tiempo, las paredes del ventrícu-

lo izquierdo se adelgazan (o atrofian) ya que mantienen la circulación pulmonar, que es de baja resistencia.

El pronóstico de los lactantes con transposición de los grandes vasos depende de la cuantía de la mezcla de sangres, de la magnitud de la hipoxia y de la capacidad del ventrículo derecho para mantener la circulación general. Si no se operan, estos pacientes mueren en los primeros meses de la vida. Actualmente, la mayoría de ellos se somete a una intervención reparadora (que consiste, generalmente, en una sección transversal con intercambio de las grandes arterias, así como de las coronarias) en las primeras semanas de la vida.

### Tronco arterioso

El tronco arterioso persistente se debe a un tronco arterioso embriológico que no se divide para formar la aorta y la arteria pulmonar. El resultado es una gran arteria que recibe sangre de ambos ventrículos junto a una CIV, y de donde parten la circulación general, pulmonar y coronaria. Como la sangre de ambos ventrículos se mezcla, hay cianosis generalizada precoz y aumento de la circulación pulmonar, con el riesgo de que aparezca una hipertensión pulmonar inoperable.

### Atresia tricuspídea

La oclusión completa del orificio valvular tricuspídeo se conoce como atresia tricuspídea, una malformación embriológica debida a la división desigual del canal AV y, por tanto, la válvula mitral es mayor de lo normal. Esta lesión suele asociarse al desarrollo insuficiente (hipoplasia) del ventrículo derecho. La circulación se mantiene gracias a un cortocircuito derecha-izquierda a través de una comunicación interauricular (CIA o agujero oval permeable). También existe CIV, que permite la comunicación entre el ventrículo izquierdo y la gran arteria que nace del ventrículo derecho hipoplásico. Existe cianosis prácticamente desde el nacimiento y la mortalidad es alta en las primeras semanas o meses de la vida.

### Conexión anómala total de las venas pulmonares

Esta anomalía, donde las venas pulmonares no desaguan directamente en la aurícula izquierda, aparece cuando la vena pulmonar común no se desarrolla o sufre una atresia, haciendo que los conductos venosos sistémicos primitivos procedentes de los pulmones permanezcan permeables. En la conexión anómala total de las venas pulmonares, la sangre se vacía en la vena innominada izquierda o en el seno coronario. Siempre hay un agujero oval permeable o una CIA, que permite el vaciamiento de la sangre en la aurícula izquierda. La consecuencia de esta malformación embriológica es una hipertrofia volumétrica y de presión de la aurícula y el ventrículo derechos, con dilatación de estas cámaras y del tronco de la arteria pulmonar. Hay hipoplasia auricular izquierda, pero el ventrículo izquierdo suele ser de tamaño normal. Puede haber cianosis, debida a la mezcla de sangre bien oxigenada y mal oxigenada en el sitio de la conexión anómala de las venas pulmonares y también al gran cortocircuito derecha-izquierda de la CIA.



Figura 13-32

Fotografía macroscópica mostrando una transposición de los grandes vasos. La aorta nace del ventrículo derecho (a la izquierda) y la arteria pulmonar del ventrículo izquierdo (a la derecha). (Cortesía de William D. Edwards, MD, Mayo Clinic, Rochester, MN.)

## ALTERACIONES CONGÉNITAS OBSTRUCTIVAS

Los obstáculos congénitos al paso de la sangre pueden situarse en las válvulas o en los grandes vasos. Son ejemplos

bastante frecuentes: la estenosis de la válvula pulmonar, la estenosis o atresia de la válvula aórtica y la coartación de la aorta. También puede haber obstrucción dentro de una cámara cardíaca, como en la estenosis subpulmonar de la tetralogía.

### Coartación de aorta

La *coartación* (estrechez, constricción) de la aorta tiene una frecuencia elevada dentro de las alteraciones estructurales habituales. Los varones se afectan doble número de veces que las mujeres, aunque es frecuente que las mujeres con síndrome de Turner (Capítulo 11) tengan coartación. Se han descrito clásicamente dos formas: 1) la forma *infantil*, con hipoplasia tubular del cayado aórtico hasta un CAP, que suele ser asintomática en los primeros años de la vida, y 2) la forma *del adulto*, en la que existe un ligero repliegue en forma de reborde o cresta justo enfrente del conducto arterioso cerrado (ligamento arterioso) (Fig. 13-33). La estrechez de la luz aórtica es de intensidad variable, quedando a veces reducida a un pequeño conducto o bien, otras veces, siendo mínima. Las manifestaciones clínicas dependen por completo del grado de estrechez y de la permeabilidad del conducto arterioso. Aunque existen coartaciones como defecto exclusivo, un 50 % de los casos se acompaña de una válvula aórtica bicuspidé y también pueden asociarse a estenosis aórtica congénita, CIA, CIV, regurgitación mitral y aneurismas saculares del polígono de Willis.

La *coartación* con CAP suele producir síntomas precozmente, e incluso inmediatamente después de nacer. Muchos niños con esta anomalía no superan el período neonatal si no se operan. En esos casos, el paso de sangre no oxigenada a través del conducto arterioso produce cianosis localizada en la mitad inferior del cuerpo.

El pronóstico es distinto en la *coartación* sin CAP, salvo que sea intensa. La mayoría de los niños no tiene síntomas y la enfermedad puede pasar desapercibida hasta bien entrada la edad adulta. Es característico que haya hipertensión arterial en los miembros superiores, pero hay pulsaciones débiles y una

presión arterial baja en los miembros inferiores, junto a manifestaciones de insuficiencia arterial (como claudicación y frialdad). Es especialmente característica en los adultos la aparición de circulación colateral entre las ramas arteriales proximales y distales a la coartación, a través de gruesas arterias intercostales y mamarias internas, así como las erosiones (*muescas, usuras*) radiográficamente visibles en el borde inferior de las costillas.

En todas las coartaciones importantes, suelen oírse soplos durante toda la sístole, y a veces hay frémito, así como cardiomegalia debida a hipertrofia ventricular izquierda. En la coartación no complicada, se obtienen excelentes resultados con la resección quirúrgica seguida de una anastomosis término-terminal o de una sustitución del segmento aórtico afectado por un injerto artificial.

### Estenosis y atresia pulmonar

La estenosis y atresia pulmonar, una malformación bastante frecuente, constituye una obstrucción leve o grave de la válvula pulmonar. Puede ser un defecto aislado o formar parte de una alteración más compleja, como la tetralogía de Fallot o la transposición. Suele haber hipertrofia ventricular derecha y, a veces, hay dilatación postestenótica de la arteria pulmonar debida al fuerte chorro sanguíneo que lesiona la pared. Cuando coexiste con estenosis subpulmonar (como en la tetralogía), la elevada presión ventricular derecha no se transmite a la válvula, el tronco de la pulmonar no está dilatado y, de hecho, puede ser hipoplásico. Cuando hay atresia valvular total, no hay comunicación entre el ventrículo derecho y los pulmones, así que la anomalía suele asociarse a un ventrículo derecho hipoplásico y a una CIA; la sangre pasa a los pulmones a través de un CAP. La estenosis leve puede ser asintomática y compatible con una vida prolongada. Cuanto menor es el orificio valvular, más intensa es la cianosis y más precozmente aparece.

### Estenosis y atresia aórticas

La estenosis y la atresia aórticas constituyen estrecheces y obstrucciones de la válvula aórtica que existen desde el nacimiento. La estenosis puede ser de tres clases: valvular, subvalvular y supravalvular. En la *estenosis aórtica valvular*, las valvas pueden ser hipoplásicas (pequeñas), displásicas (engrosadas, nodulares) o anormales en número (sin comisuras, unicomisural, válvula aórtica bicuspidé). En la estenosis aórtica congénita grave o en la atresia, la obstrucción a la salida del ventrículo izquierdo provoca un desarrollo insuficiente (hipoplasia) del ventrículo izquierdo y la aorta ascendente. Puede haber fibroelastosis endocárdica con aspecto de porcelana del ventrículo izquierdo (véase la sección sobre miocardiopatía restrictiva). El conducto arterioso tiene que estar abierto para que la sangre pase a la aorta y a las arterias coronarias. Este conjunto de manifestaciones, llamado *síndrome del hemicardio izquierdo hipoplásico*, produce la muerte casi siempre en la primera semana de vida, cuando el conducto arterioso se cierra. Si la estenosis aórtica congénita es menos intensa, puede ser compatible con una supervivencia prolongada.

La *estenosis subaórtica* consiste en un denso anillo (tipo diferenciado) o un collar (tipo tuneliforme) de tejido endocárdico fibroso situado por debajo del nivel de las valvas. No suele

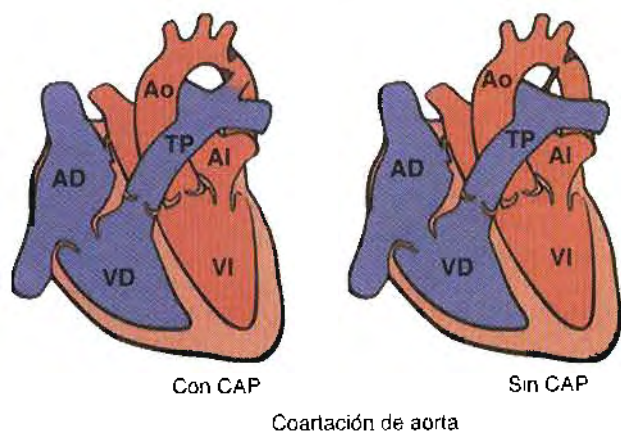


Figura 13-33

Dibujo que muestra una coartación de la aorta con y sin conducto arterioso permeable (CAP). Ao, aorta; AI, aurícula izquierda; AD, aurícula derecha; VI, ventrículo izquierdo; VD, ventrículo derecho; TP, tronco de la pulmonar. (Cortesía de William D. Edwards, MD, Mayo Clinic, Rochester, MN.)

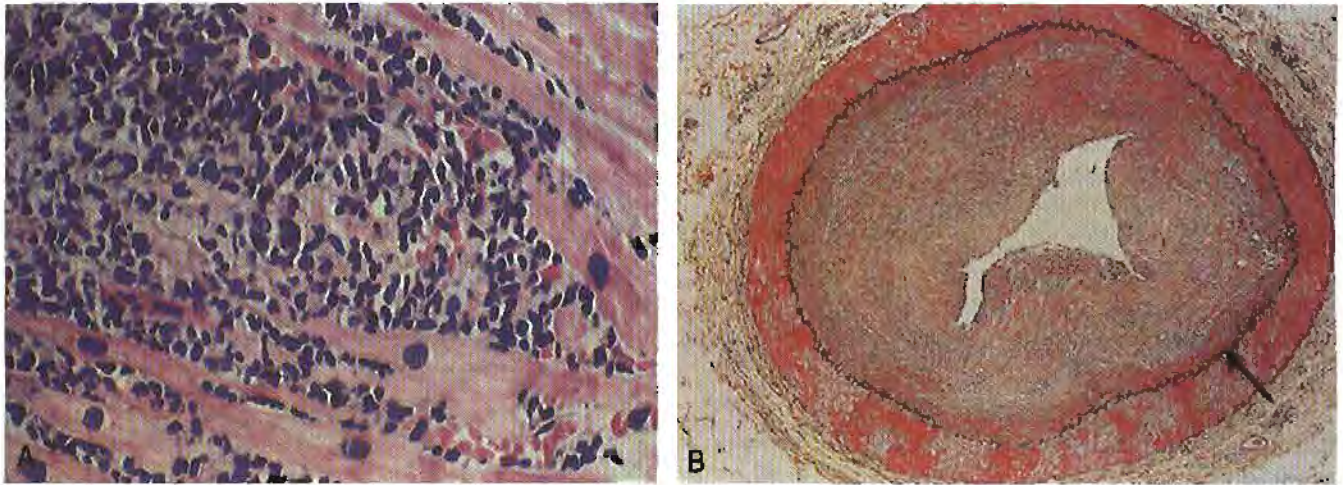


Figura 13-34

Complicaciones del trasplante cardíaco. A, Rechazo de un aloinjerto cardíaco caracterizado por un infiltrado linfocitario, con lesión asociada de los miocitos cardíacos. Arteriosclerosis coronaria del injerto mostrando un engrosamiento difuso y concéntrico de la íntima que produce una estenosis crítica. La lámina elástica interna (flecha) y la media están intactas (tinción pentacrónica de Movat, con la elastina en negro) (B, de Salomon RN et al: Arteriosclerosis coronaria humana asociada a un trasplante. Signos de reacción inmunitaria crónica contra las células endoteliales activadas del injerto. *Am J Pathol* 138:791, 1991)

asociarse a otras alteraciones, salvo a la coartación aórtica y al CAP; la estenosis aórtica es una lesión única en un 80 % de los casos. La *estenosis aórtica supravalvular* es una forma hereditaria de displasia aórtica, en la que la pared de la aorta ascendente está muy engrosada, produciendo estrechez de la luz. Puede tener relación con defectos del desarrollo de muchos órganos y aparatos, entre ellos el sistema vascular, junto a hipercalcemia infantil (síndrome de Williams). Los estudios realizados sugieren que las mutaciones del gen de la elastina pueden causar estenosis aórtica supravalvular<sup>82</sup>.

Suele oírse un soplo sistólico intenso acompañado a veces de frémito, que no permite distinguir la localización de la estenosis. Aparece hipertrofia de presión del ventrículo izquierdo, como consecuencia del obstáculo al paso de la sangre. En general, las estenosis congénitas se toleran bien salvo si son intensas. Las estenosis leves pueden tratarse de forma conservadora, con antibióticos profilácticos y evitando los esfuerzos intensos, pero la muerte súbita durante un esfuerzo siempre es una amenaza.

## TRASPLANTE DE CORAZÓN

El trasplante de aloinjertos cardíacos (unos 2500 anuales en todo el mundo)<sup>83</sup> se practica ahora con frecuencia en los casos de insuficiencia cardíaca rebelde de diverso origen, siendo la MD y la CI las dos más frecuentes. Hay tres factores importantes que contribuyen eficazmente al éxito del trasplante cardíaco: 1) la cuidadosa selección de los candidatos, 2) el perfeccionamiento de la inmunosupresión de mantenimiento (incluido el empleo de la ciclosporina A, junto con los esteroides y la azatioprina), y 3) el diagnóstico histopatológico precoz del rechazo agudo del injerto mediante biopsias endomiocárdicas seriadas.

Las principales complicaciones se reseñan en la Figura 13-34. Un problema postoperatorio importante es el rechazo del injerto; las biopsias endomiocárdicas a intervalos programados es el único método fidedigno para diagnosticar precozmente el rechazo cardíaco agudo antes de que se produzca una lesión miocárdica importante (y pueda diagnosticarse clínicamente) y todavía reversible en la mayoría de los casos. El rechazo se caracteriza por una inflamación linfocitaria intersticial que, en sus fases más avanzadas, lesiona los miocitos adyacentes (Fig. 13-34A). Cuando la lesión miocárdica no es extensa, el *episodio de rechazo* suele desaparecer espontáneamente o se suprime satisfactoriamente con el tratamiento inmunosupresor. El rechazo avanzado puede ser irreversible y mortal.

Otros problemas postoperatorios son las infecciones y la aparición de procesos malignos, especialmente de linfomas (generalmente relacionados con el virus de Epstein-Barr y favorecidos por la intensa inmunodepresión terapéutica crónica). La principal limitación actual es el engrosamiento estenosante progresivo, tardío y difuso, de la íntima de las arterias coronarias (*enfermedad vascular del injerto, arteriosclerosis del injerto*) (Fig. 13-34B). Se trata de un problema particularmente enojoso porque conduce a un IM silencioso (especialmente difícil de diagnosticar en estos pacientes con corazones desnervados, que no perciben el dolor torácico); en estas circunstancias, el resultado final es la insuficiencia cardíaca congestiva o la muerte súbita. A pesar de estos problemas, el pronóstico en conjunto es bueno, con un 70 a 80 % de supervivencias al cabo de 1 año, y una supervivencia de más del 60 % a los 5 años.

## REFERENCIAS

1. Christensen G: Cardiovascular and renal effects of atrial natriuretic factor. *Scand J Clin Lab Invest* 53:203, 1993.
2. Peters NS, et al: Cardiac arrhythmogenesis and the gap junction. *J Mol Cell Cardiol* 27:37, 1995.

3. Schoen FJ: Aortic valve structure-function correlations: role of elastic fibers no longer a stretch of the imagination. *J Heart Valve Dis* 6:1, 1997.
4. Duncan AK, et al: Cardiovascular disease in elderly patients. *Mayo Clin Proc* 71:184, 1996.
5. Silver MD: *Cardiovascular Pathology*, 2nd ed. New York, Churchill Livingstone, 1996.
6. Braunwald E (ed): *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1997.
7. Katz AM: The cardiomyopathy of overload: an unnatural response in the hypertrophied heart. *Ann Intern Med* 121:363, 1994.
8. Cohn J: The management of chronic heart failure. *N Engl J Med* 335:490, 1996.
9. Grossman W: Diastolic dysfunction in congestive heart failure. *N Engl J Med* 325:1552, 1992.
10. Colucci WS: Molecular and cellular mechanism of myocardial failure. *Am J Cardiol* 80(11A):15L, 1997.
11. Wankler M, Schwartz K: Calcium transport proteins in the nonfailing and failing heart: gene expression and function. *J Mol Med* 73:487, 1995.
12. Narula J, et al: Apoptosis in myocytes in end-stage heart failure. *N Engl J Med* 335:1182, 1996.
13. Levy D, et al: Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham heart study. *N Engl J Med* 322:1561, 1990.
14. Rich Edwards JW, et al: The primary prevention of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 332:1758, 1995.
15. Hennekens CH: Increasing burden of cardiovascular disease: current knowledge and future directions for research on risk factors. *Circulation* 97:1095, 1998.
16. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute MI. *J Am Coll Cardiol* 28:1328, 1996.
17. *The History and Practice of Coronary Revascularization*. Supplement to *J Am Coll Cardiol* 31:1B, 1998.
18. Burke AP, et al: Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med* 336:1276, 1997.
19. Theroux P, Fuster V: Acute coronary syndromes: unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *Circulation* 97:1195, 1998.
20. Johnstone MT, et al: The pathophysiology of the onset of morning cardiovascular events. *Am J Hypertens* 9:22S, 1996.
21. Lear J, et al: Sudden cardiac death triggered by an earthquake. *N Engl J Med* 334:413, 1996.
22. Libby P: Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 91:2844, 1995.
23. Davies MJ: Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. *Circulation* 94:2013, 1996.
24. Ribeiro PA, Shah PM: Unstable angina: new insights into pathophysiologic characteristics, prognosis, and management strategies. *Curr Probl Cardiol* 21:669, 1996.
25. Goldstein F, et al: Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 336:1769, 1997.
26. DeWood MA, et al: Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural MI. *N Engl J Med* 303:897, 1980.
27. Jennings RB, et al: Development of cell injury in sustained acute ischemia. *Circulation* 82:11-2, 1990.
28. James TN: Complex causes of fatal MI. *Circulation* 96:1696, 1997.
29. Itoh G, et al: DNA fragmentation of human infarcted myocardial cells demonstrated by the nick end labeling method and DNA agarose gel electrophoresis. *Am J Pathol* 146:1325, 1995.
30. Kajstura J, et al: Apoptotic and necrotic myocyte cell deaths are independent contributing variables of infarct size in rats. *Lab Invest* 74:86, 1996.
31. White HD, Van der Werf FJJ: Thrombolysis for acute myocardial infarction. *Circulation* 97:1632, 1998.
32. Bittl JA: Advances in coronary angioplasty. *N Engl J Med* 335:1290, 1996.
33. Kloner RA, et al: Medical and cellular implications of stunning, hibernation, and preconditioning. *Circulation* 97:1848, 1998.
34. Vanoverschelde JL, et al: Chronic myocardial hibernation in humans: from bedside to bench. *Circulation* 95:1961, 1997.
35. Kloner RA, Yellon D: Does ischemic preconditioning occur in patients? *J Am Coll Cardiol* 24:1133, 1994.
36. Van der Werf F: Cardiac troponins in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 335:1388, 1996.
37. Adams JF, et al: Diagnosis of perioperative MI with measurement of cardiac troponin I. *N Engl J Med* 330:670, 1994.
38. Vaughan DE, Pfeffer MA: Angiotensin converting enzyme inhibitors and cardiovascular remodeling. *Cardiovasc Res* 28:159, 1994.
39. Wright JN, Salem D: Sudden cardiac death and the «athlete's heart». *Arch Intern Med* 155:1473, 1995.
40. Libberthson RR: Sudden death from cardiac causes in children and young adults. *N Engl J Med* 334:1039, 1996.
41. Kannel WB: Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 275:1571, 1996.
42. Carabello BA, Crawford FA: Valvular heart disease. *N Engl J Med* 337:32, 1997.
43. Otto CM, et al: Characterization of the early lesion of «degenerative» valvular aortic stenosis: histological and immunohistochemical studies. *Circulation* 90:844, 1994.
44. Dietz HC: New insights into the genetic basis of aortic aneurysms. In Schoen FJ, Gimbrone MA Jr (eds): *Cardiovascular Pathology: Clinicopathologic Correlations and Pathogenetic Mechanisms*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1995, p 144.
45. Zuppiroli A, et al: Natural history of mitral valve prolapse. *Am J Cardiol* 75:1028, 1995.
46. Bronze MS, Dale JB: The reemergence of serious group streptococcal infections and acute rheumatic fever. *Am J Med Sci* 311:41, 1996.
47. Veasy LG, Hill HR: Immunologic and clinical correlations in rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Pediatr Infect Dis J* 16:400, 1997.
48. Dajani AS, et al: Prevention of bacterial endocarditis: recommendations by the American Heart Association. *Circulation* 96:358, 1997.
49. Hohnik M, et al: Heart valve involvement (Libman-Sacks endocarditis) in the antiphospholipid syndrome. *Circulation* 93:1579, 1996.
50. Robiolo PA, et al: Carcinoid heart disease: correlation of high serotonin levels with valvular abnormalities detected by cardiac catheterization and echocardiography. *Circulation* 92:790, 1995.
51. Connolly HM, et al: Fenfluramine-phentermine associated valvular heart disease: a new observation. *N Engl J Med* 337:581, 1997.
52. Vongpatanasin W, et al: Prosthetic heart valves. *N Engl J Med* 355:407, 1996.
53. Hammermeister KE, et al: A comparison of outcomes in men 11 years after heart-valve replacement with a mechanical valve or bioprosthesis. *N Engl J Med* 328:1289, 1993.
54. Report of the WHO/ISFC Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Br Heart J* 44:672, 1980.
55. Richardson P, et al: Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation* 93:841, 1996.
56. DeG GW, Fuster V: Idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 331:1564, 1994.
57. Keating MT, Sanguinetti MC: Molecular genetic insights into cardiovascular disease. *Science* 272:681, 1996.
58. Beggs AH: Dystrophinopathy, the expanding phenotype: dystrophin abnormalities in X-linked dilated cardiomyopathy. *Circulation* 95:2344, 1997.
59. Basso C, et al: Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: dysplasia, dystrophy, or myocarditis? *Circulation* 94:983, 1996.
60. Spirito P, et al: The management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 336:775, 1997.
61. Marian AJ, Roberts R: Recent advances in the molecular genetics of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 92:1336, 1995.
62. Kushwaha SS, et al: Restrictive cardiomyopathy. *N Engl J Med* 336:267, 1997.
63. Huber SA: Autoimmunity in myocarditis: relevance of animal models. *Clin Immunol Immunopathol* 83:93, 1997.
64. Morris SA, et al: Pathophysiological insights into the cardiomyopathy of Chagas' disease. *Circulation* 82:1900, 1990.
65. Michaels AD, et al: Cardiovascular involvement in AIDS. *Curr Probl Cardiol* 22:109, 1997.
66. Grady WW, et al: Infection of the heart by the human immunodeficiency virus. *Am J Cardiol* 66:203, 1990.
67. Aretz HT, et al: Myocarditis: a histopathologic definition and classification. *Am J Cardiovasc Pathol* 1-3, 1986.
68. Cooper LT Jr, et al: Idiopathic giant cell myocarditis—natural history and treatment. Multicenter Giant Cell Myocarditis Study Group Investigators. *N Engl J Med* 336:1860, 1997.
69. Shan K, et al: Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann Intern Med* 125:47, 1996.

70. Kloner RA, et al: The effects of acute and chronic cocaine use on the heart. *Circulation* 85:407, 1992.
71. Samuels MA: Neurally induced cardiac damage: definition of the problem. *Neurol Clin* 11:273, 1993.
72. Kyle RA, et al: The premortem recognition of systemic senile amyloidosis with cardiac involvement. *Am J Med* 171:395, 1996.
73. Jacobson DR, et al: Variant-sequence transthyretin (isoleucine 122) in late-onset cardiac amyloidosis in black Americans. *N Engl J Med* 336:466, 1997.
74. Polikar R, et al: The thyroid and the heart. *Circulation* 87:1435, 1993.
75. Burke A, Virmani R: Tumors of the Heart and Great Vessels, 3rd series, fascicle 16: Atlas of Tumor Pathology. Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1996.
76. Reynen K: Cardiac myxomas. *N Engl J Med* 333:1610, 1995.
77. Morris CD, Manasse VD: 25-year mortality after surgical repair of congenital heart defect in childhood. *JAMA* 266:3447, 1991.
78. Edwards WD: Congenital heart disease. In Danijanov I, Linder J (eds): *Anderson's Pathology*, 10th ed. St. Louis, Mosby, 1996.
79. Payne RM, et al: Toward a molecular understanding of congenital heart disease. *Circulation* 91:494, 1995.
80. Benson DW, et al: Reduced penetrance, variable expressivity, and genetic heterogeneity of familial atrial septal defects. *Circulation* 97:2043, 1998.
81. Murphy JG, et al: Long-term outcome after surgical repair of isolated atrial septal defect. *N Engl J Med* 323:1645, 1990.
82. Smoot LB: Elastin gene deletions in Williams syndrome. *Curr Opin Pediatr* 7:698, 1995.
83. O'Connell JB, et al: Cardiac transplantation: recipient selection, donor procurement, and medical follow-up. *Circulation* 86:1061, 1992.



# Alteraciones de los hematíes y trastornos hemorrágicos

## DESARROLLO NORMAL DE LAS CÉLULAS SANGUÍNEAS

### ORIGEN Y DIFERENCIACIÓN DE LAS CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS

#### ANEMIAS

##### ANEMIA POR PÉRDIDA DE SANGRE

- Pérdidas agudas de sangre
- Pérdida crónica de sangre

##### ANEMIAS HEMOLÍTICAS

- Esterocitosis hereditaria
- Enfermedades hemolíticas por déficit de las enzimas eritrocitarias: déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
- Drepanocitosis (anemia de células falciformes)
- Síndromes talasémicos

##### Talasemias $\beta$

##### Talasemias $\alpha$

- Hemoglobinuria paroxística nocturna
- Anemia inmunoquemática
- Anemia hemolítica por traumatismo de los hematíes

##### ANEMIAS POR DISMINUCIÓN DE LA ERITROPOYESIS

- Anemias megaloblásticas
- Anemias por déficit de vitamina  $B_{12}$ : anemia perniciosas
- Anemia por déficit de folato
- Anemia ferropénica
- Anemia de las enfermedades crónicas
- Anemia aplásica
- Aplasia eritrocitaria pura
- Otras formas de hipofunción medular

#### POLICITEMIA

#### TRASTORNOS HEMORRÁGICOS

##### TRASTORNOS HEMORRÁGICOS POR ALTERACIONES DE LA PARED VASCULAR

##### TRASTORNOS HEMORRÁGICOS POR DISMINUCIÓN DEL NÚMERO DE PLAQUETAS: TROMBOCITOPENIA

- Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI)
- Púrpura trombocitopénica idiopática aguda
- Trombocitopenia inducida por fármacos
- Trombocitopenia asociada al VIH
- Microangiopatías trombóticas: púrpura trombótica trombocitopénica (TTP) y síndrome hemolítico-urémico (SHU)

##### TRASTORNOS HEMORRÁGICOS POR DEFECTOS DE LA FUNCIÓN PLAQUETARIA

##### TRASTORNOS HEMORRÁGICOS POR ALTERACIONES DE LOS FACTORES DE LA COAGULACIÓN

- Déficit del complejo factor VIII-vWF
- Enfermedad de von Willebrand
- Hemofilia A (déficit del factor VIII)
- Hemofilia B (enfermedad de Christmas, déficit del factor IX)

##### COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA (CID)

La médula ósea, los ganglios linfáticos y el bazo participan en la hematopoyesis. Estos órganos y tejidos se han dividido clásicamente en *tejido mieloide*, que comprende a la médula ósea y a las células que se forman en ella (p. ej., eritrocitos o hematíes, plaquetas, granulocitos y monocitos), y *tejido linfoide*,

que comprende el timo, los ganglios linfáticos y el bazo. Pero se trata de una división artificial si se tienen en cuenta la fisiología y las enfermedades que afectan a las células hematopoyéticas. Por ejemplo, la médula ósea no es el lugar donde asienta la mayoría de las células linfoides maduras, pero allí



se forman las células linfoides primitivas. Igualmente, las leucemias, que son procesos neoplásicos de los leucocitos, se originan en la médula ósea pero producen una invasión bastante intensa de los ganglios linfáticos y el bazo. Algunas alteraciones de los hematíes, como las anemias hemolíticas, se deben a la formación de autoanticuerpos, lo que equivale a un trastorno primario de los linfocitos. Por tanto, no se puede trazar una línea divisoria clara entre las enfermedades que afectan a los tejidos mieloides y las que interesan a los tejidos linfoides. Partiendo de esta dificultad, se han dividido, algo arbitrariamente, a las enfermedades de los tejidos hematopoyéticos en dos capítulos. En el primero, se expondrán las alteraciones de los hematíes y las que afectan a la hemostasia. En el segundo, se comentarán los procesos que afectan a los leucocitos y a los ganglios linfáticos, así como las enfermedades primarias del bazo y el timo.

## NORMAL

Nuestro objetivo no es realizar una exposición completa de la hematopoyesis normal, pero conviene que conozcamos algunos datos para comprender las enfermedades de la sangre.

### DESARROLLO NORMAL DE LAS CÉLULAS SANGUÍNEAS

Los racimos de células madre o células precursoras, llamados islotes sanguíneos, aparecen en el saco vitelino del embrión humano durante la tercera semana del desarrollo fetal<sup>1</sup>. Los datos recientes sugieren que las células madre hematopoyéticas también pueden formarse en la aorta/gónada/mesonefros intraembrionario y que las células germinales pueden formar células madre hematopoyéticas. Hacia el tercer mes de la embriogénesis, algunas de esas células emigran al hígado, que se convierte entonces en el principal órgano de formación de la sangre hasta poco antes del nacimiento. Desde el cuarto mes de la vida fetal, la hematopoyesis se realiza en la médula ósea. Al nacer, la médula ósea de todo el esqueleto ya está funcionando, y es prácticamente la única fuente de las células sanguíneas. En el lactante a término, la hematopoyesis hepática ha quedado reducida al mínimo, aunque quizá persista todavía en pequeños focos muy desperdigados, que dejan de funcionar poco después de nacer. Al llegar a la pubertad, la médula ósea de cualquier parte del esqueleto posee plena capacidad hematopoyética y eritropoyética. En general, a los 18 años de edad sólo existe médula roja en las vértebras, costillas, esternón, cráneo, pelvis y epífisis proximales del húmero y del fémur, mientras que el resto de la médula se convierte en grasa, amarilla, y pierde su función hematopoyética. Por tanto, sólo la mitad del espacio medular del adulto goza de actividad hematopoyética.

Dentro de esta secuencia normal conviene insistir en algunos puntos. Al nacer, la médula ósea es prácticamente el único sitio donde se forman todas las células sanguíneas y un lugar importante para la formación de los precursores de los linfocitos. Es frecuente que los lactantes prematuros tengan focos

evidentes de hematopoyesis en el hígado y, raras veces, en el bazo, ganglios linfáticos, o en el timo. Sin embargo, en el lactante a término no es normal que persista una hematopoyesis extramedular importante. Cuando las demandas de células sanguíneas aumentan en el adulto, la médula grasa puede convertirse de nuevo en médula roja funcionante. Además, esto se acompaña de mayor actividad por parte de toda la médula. Gracias a este poder de adaptación, la médula puede aumentar la producción de hematíes (eritropoyesis) siete a ocho veces más de lo normal. Así, si los precursores medulares no han sido destruidos por la irradiación o las metástasis de un cáncer, por ejemplo, y si existen los sustratos necesarios (p. ej., cantidades suficientes de hierro, proteínas y de las vitaminas adecuadas), las pérdidas de hematíes como las que pueden causar los procesos hemolíticos sólo producen anemia cuando los mecanismos compensadores de la médula ósea son rebasados. En esas circunstancias, puede reaparecer la hematopoyesis extramedular, primero en el hígado y después en el bazo y los ganglios linfáticos.

### Origen y diferenciación de las células hematopoyéticas

Existen pocas dudas de que los elementos formes de la sangre (hematíes, granulocitos, monocitos, plaquetas y linfocitos) se originan de una misma célula madre hematopoyética pluripotencial<sup>1</sup>. De este precursor común proceden las células madre linfoides y las células madre medulares (con capacidad para diferenciarse en tres líneas celulares), encargadas de generar los linfocitos y las células mieloides, respectivamente (Fig. 14-1). La célula madre linfoide recientemente identificada genera a los precursores de las células T (células pro-T), de las células B (células pro-B), y posiblemente de las células citotóxicas naturales (NK)<sup>1a</sup>. No se expondrán aquí los detalles de la diferenciación linfoide, pero sí diremos que, frente a lo que ocurre en la diferenciación mieloide, no existen etapas morfológicas características que puedan ser reconocidas como tales. Por definición, hay que apoyarse en el hallazgo de los antígenos específicos de la diferenciación usando anticuerpos monoclonales (Capítulo 15). A partir de la célula madre mieloide pluripotencial, se forman al menos tres clases de *células madre comprometidas*, capaces de diferenciarse en los elementos de las líneas eritroide/megacariocítica, eosinófila y granulocitofagocítica. Las células madre comprometidas se llaman unidades formadoras de colonias (CFU, *colony-forming units*) porque producen *in vitro* colonias de una descendencia diferenciada (Fig. 14-1). De las diversas células madre comprometidas derivan estadios intermedios y, por último, los precursores morfológicamente reconocibles de las líneas celulares diferenciadas, es decir, los proeritroblastos, mieloblastos, megacarioblastos, monoblastos y eosinoblastos. Éstos, a su vez, forman la descendencia madura. Como las células sanguíneas maduras tienen un ciclo vital limitado, es evidente que deben ser reemplazadas constantemente. Esto puede conseguirse si las células madre poseen capacidad no sólo para diferenciarse, sino también para renovarse a sí mismas. *De ahí que la autorrenovación sea una propiedad importante de las células madre*. Las células madre pluripotenciales gozan de una capacidad de autorrenovación máxima, pero normal-

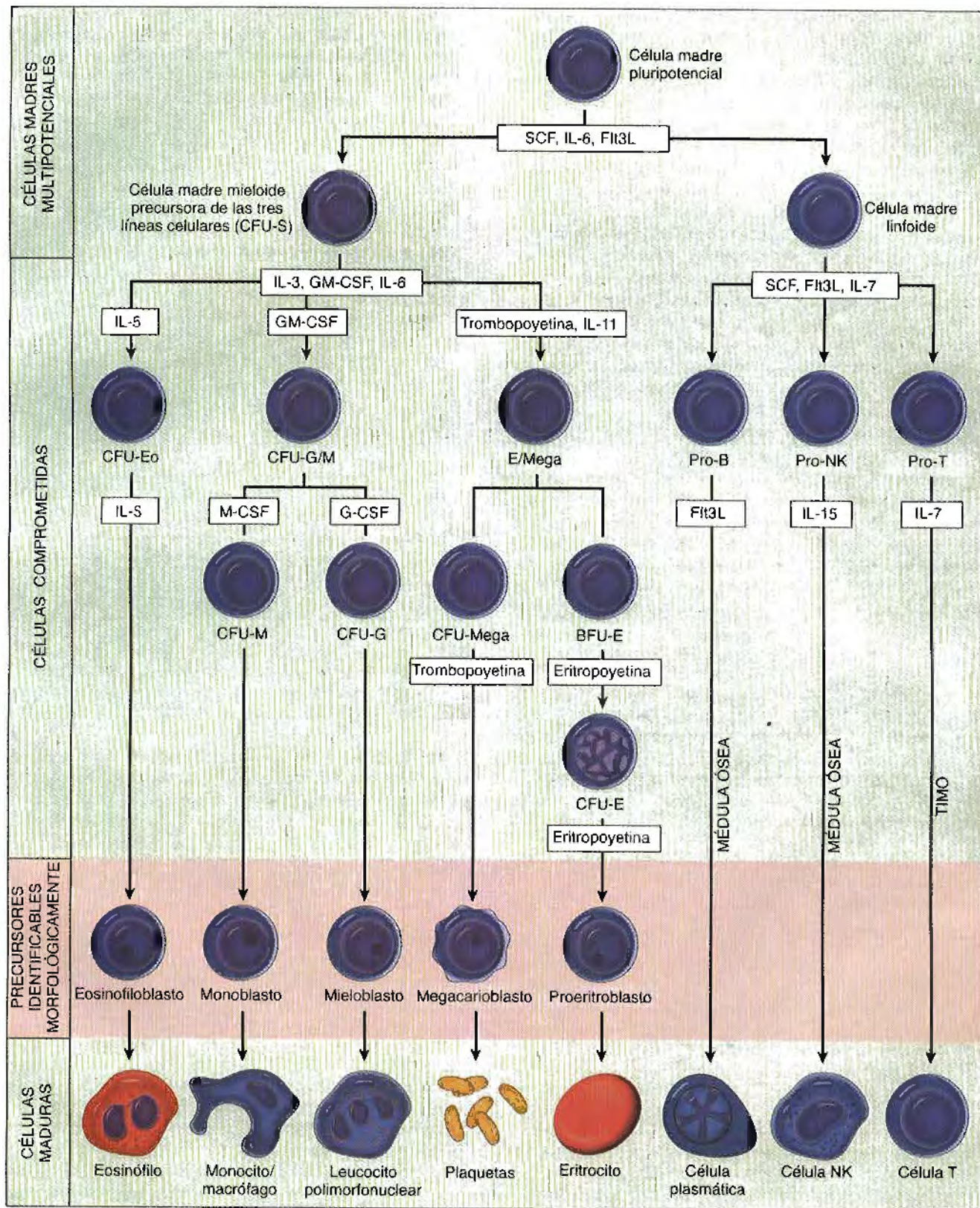


Figura 14-1

Diferenciación de las células hematopoyéticas. SCF: factor de célula madre; Fli3L: ligando del Fli3; GM-CSF: factor estimulador de las colonias de granulocitos-macrófagos; M-CSF: factor estimulador de las colonias de macrófagos; G-CSF: factor estimulador de las colonias de granulocitos. (Modificado de Wyngaarden JB, et al [eds]: Cecil Textbook of Medicine, 19th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1992, p 820.)

mente la mayoría de ellas no se ha incorporado al ciclo celular. A medida que se comprometen, la capacidad de autorrenovación se reduce, pero cada vez hay más células madre que entran en el ciclo celular. Por ejemplo, las células madre mieloides precursoras de las tres líneas celulares están normalmente dentro del ciclo celular, pero hasta un 50 % de las CFU-GM (precursoras de los granulocitos y macrófagos) están sintetizando DNA. Esto indica que normalmente el fondo común de células diferenciadas se repone gracias sobre todo a la proliferación de las células madre comprometidas. Aunque los precursores reconocibles más precoces (p. ej., mieloblastos o proeritroblastos) se multiplican intensamente, no pueden autorreplicarse, es decir, que se diferencian y «mueren». Por tanto, por definición, no son células madre.

La mayoría de las formas de hipofunción medular o de los procesos neoplásicos de la médula ósea (p. ej., anemias aplásicas, leucemias, policitemias) son trastornos de las células madre, por lo que han despertado mucho interés los mecanismos fisiológicos que regulan la proliferación y diferenciación de las células progenitoras. En estos procesos participan factores solubles además de las células del estroma de la médula ósea. Algunos factores del crecimiento hematopoyético, como el factor de las células madre (llamado también ligando *c-kit*) y el ligando *flt3* (*flt3-L*), actúan sobre la mayoría de las células madre inmaduras. Otros, como el factor estimulador de las colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), actúan sobre las CFU-GM. Como los genes de la mayoría de los factores del crecimiento han sido clonados, se pueden obtener grandes cantidades de proteínas recombinantes. Actualmente, se están utilizando algunos factores recombinantes para estimular la hematopoyesis. Entre ellos están la eritropoyetina, el GM-CSF, el G-CSF y la trombopoyetina.

**Anatomía y morfología de la médula ósea normal.** La médula ósea no sólo es un reservorio de células madre, sino que constituye también un microambiente único donde tiene lugar la proliferación y diferenciación ordenada de las células precursoras. Además, la médula regula la liberación de las células totalmente diferenciadas y su paso a la circulación. Con el microscopio electrónico, la cavidad medular tiene el aspecto de una inmensa red de sinusoides de paredes finas tapizados por una sola capa de células endoteliales. Existe membrana basal y células de la adventicia, pero forman una capa discontinua por fuera del endotelio. En medio de la mallá de sinusoides están los racimos de células hematopoyéticas y de células grasas. Las células sanguíneas diferenciadas pasan al interior de los sinusoides cruzando por entre las células endoteliales. Que este proceso está delicadamente regulado lo atestigua el hecho de que, cuando se produce una hematopoyesis extramedular, por ejemplo en el hazo (Capítulo 15), en la sangre periférica aparecen todas las formas de células sanguíneas anormales y primitivas que no pasan a la sangre durante la hematopoyesis medular normal.

**MORFOLOGÍA.** La morfología de las células hematopoyéticas de la médula ósea se estudia mejor en los frotis obtenidos por aspiración de la médula, pero también pueden obtenerse datos histológicos útiles examinando las muestras de biopsia medular. Por ejemplo, se puede estimar de forma aceptable la actividad medular calculando el cociente células

grasas/células hematopoyéticas en muestras de la médula ósea. Este cociente es de 1:1 aproximadamente en los adultos normales, pero en la hipoplasia medular (p. ej., anemia aplásica), el número de células grasas aumenta mucho, y en cambio pueden desaparecer casi del todo en las enfermedades caracterizadas por aumento de la hematopoyesis (p. ej., anemias hemolíticas). Una vez aplicados los fijadores y las técnicas de tinción fisular, el aspecto de las células de la médula ósea y de la sangre periférica es diferente al que ofrecen en las preparaciones teñidas con Giemsa o Wright y secadas al aire. Las células más precoces de las líneas mieloides y eritroides (mieloblastos, pronormoblastos) se pueden distinguir en general en los frotis teñidos de la médula obtenida por punción-aspiración, pero en los cortes de tejido es sumamente difícil o imposible distinguir los diversos «blastos». Con frecuencia, se puede intentar la identificación basándose en «su acompañamiento». Según esto, una célula primitiva situada cerca de un foco de granulocitos es probable que sea un mieloblasto.

El porcentaje relativo de las células medulares se altera casi siempre en las enfermedades de la sangre y la médula. Normalmente, la médula contiene un 60 % aproximadamente de granulocitos y sus precursores; un 20 % de precursores eritroides; un 10 % de linfocitos y monocitos y sus precursores; y otro 10 % de células no identificables o desintegradas. Por tanto, la relación mieloides/eritroides normal es de 3:1. Las células que predominan en el compartimiento mieloides son los mielocitos, metamielocitos y granulocitos. En el compartimiento eritroides, las formas dominantes son los normoblastos policromatófilos y ortocromáticos.

A continuación, se expondrán los diferentes trastornos de los hematíes.

## ANATOMÍA PATOLÓGICA

### ANEMIAS

La función de los hematíes es el transporte del oxígeno a los tejidos. De ahí que, en términos fisiológicos, la anemia pueda definirse como una menor capacidad de la sangre para efectuar el transporte de oxígeno. Como esa disminución del transporte del oxígeno por la sangre se debe, en la mayoría de los casos, a un déficit de hematíes, la anemia puede definirse como una reducción por debajo de los límites normales de la masa total de hematíes circulantes. Sin embargo, este parámetro no puede medirse fácilmente, y por tanto la anemia se ha definido también como una disminución por debajo de lo normal del volumen de los hematíes medido por el hematócrito, o cómo una reducción de la concentración de hemoglobina en la sangre. Casi es superfluo decir que toda retención de líquidos que aumenta el volumen del plasma y toda pérdida de líquidos que lo disminuye dan lugar a valores falsamente alterados cuando se miden en la práctica clínica.

Se han propuesto muchas clasificaciones de la anemia. En la Tabla 14-1 se ofrece una muy adecuada, basada en el mecanismo subyacente. También pueden clasificarse las anemias por el aspecto de los hematíes en los frotis de sangre periférica. Los factores que deben tenerse en cuenta en tales casos son: el tamaño de los hematíes (normocitos, microcitos o macrocitos); su contenido en hemoglobina, reflejado en la coloración de los hematíes (normocrómicos o hipocrómicos); y algunos otros rasgos, como la forma de los hematíes. Aunque el médico suele enjuiciar subjetivamente estos índices eritrocitarios, también puede medirlos de forma objetiva y expresarlos con diversos términos, de la forma siguiente:

- **Volumen corpuscular medio:** volumen promedio de los hematíes, expresado en fentolitros (micrómetros cúbicos).
- **Hemoglobina corpuscular media:** cantidad (masa) de hemoglobina que contienen en promedio los hematíes, expresada en picogramos.

**Tabla 14-2. VALORES NORMALES DE LOS ERITROCITOS EN EL ADULTO**

	Unidades	Varones	Mujeres
Hemoglobina	g/dL	13.6-17.2	12.0-15.0
Hematócrito	%	39-49	33-43
Recuento de eritrocitos	$\times 10^6/\text{mm}^3$	4.3-5.9	3.5-5.0
Recuento de reticulocitos	%		0.5-1.5
Volumen corpuscular medio	$\mu\text{m}^3$		76-100
Hemoglobina corpuscular media	pg		27-33
Concentración de hemoglobina corpuscular media	g/dL		33-17
Amplitud de distribución de los eritrocitos	—		11.5-14.5

\* Los valores normales varían de un laboratorio a otro, y deben utilizarse siempre interpretando los resultados del laboratorio que los proporciona.

- **Concentración de hemoglobina corpuscular media:** es la concentración de hemoglobina (expresada en gramos por decilitro) que contiene en promedio un determinado volumen de hematíes centrifugados.
- **Distribución de los hematíes por su anchura:** coeficiente de variación del volumen de los hematíes.

Los índices eritrocitarios pueden calcularse a partir de las cifras del hematócrito, hemoglobina y número de hematíes. Pero en muchos laboratorios, los aparatos de medida los determinan o los calculan automáticamente. Los valores normales en el adulto se consignan en la Tabla 14-2. Las anemias clasificadas según la morfología y las variaciones de los índices eritrocitarios suelen guardar correlación con las causas del déficit de los hematíes. Cualquiera que sea la naturaleza de la anemia, la reducción de la masa globular y del transporte de oxígeno, si son lo bastante intensas, producen ciertas manifestaciones clínicas.

Cuando la anemia es importante, los pacientes presentan palidez. Otras molestias frecuentes son: la debilidad, malestar, y facilidad para fatigarse. La menor cantidad de oxígeno en la sangre circulante da lugar a disnea con los esfuerzos ligeros. Las uñas se vuelven quebradizas y llegan a perder su convexidad normal para adoptar una forma cóncava en cuchara (coiloniquia). La anoxia puede causar alteraciones grasas en el hígado, miocardio y riñones. Si la esteatosis del miocardio es lo bastante intensa, puede aparecer insuficiencia cardíaca y complicar la dificultad respiratoria causada por el déficit del transporte de oxígeno. En ocasiones, la hipoxia miocárdica se manifiesta por angina de pecho, especialmente cuando una enfermedad vascular preexistente ya ha provocado cierto grado de isquemia miocárdica. En las hemorragias agudas y en el shock, puede aparecer un riñón de shock con oliguria y anuria. La hipoxia del sistema nervioso central puede manifestarse por cefalea, visión borrosa y lipotimia/síncope.

## Anemias por pérdidas de sangre

### PÉRDIDAS AGUDAS DE SANGRE

Las reacciones clínicas y morfológicas que provoca una hemorragia varían según la velocidad con que se pierde la sangre y según que esa pérdida sea externa o interna. En la hemorra-

**Tabla 14-1. CLASIFICACIÓN PATOGENICA DE LAS ANEMIAS**

#### Pérdidas de sangre

Agudas: traumatismos

Crónicas: lesiones del tubo digestivo, trastornos ginecológicos

#### Destrucción aumentada (anemias hemolíticas)

Alteraciones intrínsecas (intracorporales) de los eritrocitos

##### Hereditarias

Alteraciones de la membrana de los eritrocitos

Trastornos del citoesqueleto de la membrana: esferocitosis, eliptocitosis

Trastornos de la síntesis de lípidos: aumento selectivo de lecitina en la membrana

Déficit enzimáticos de los eritrocitos

Enzimas glucolíticas: déficit de piruvato cinasa, déficit de hexocinasa

Enzimas del ciclo de la hexosa monofosfato: G6PD, glutatión sintetasa

Trastornos de la síntesis de la hemoglobina

Déficit de síntesis de la globina: síndromes talasémicos

Síntesis de globinas estructuralmente anormales (hemoglobinopatías): anemia de células falciformes (drepanocitosis), hemoglobinas inestables

##### Adquiridas

Defecto de la membrana: hemoglobinuria paroxística nocturna

Alteraciones extrínsecas (extracorporales)

Mediadas por anticuerpos

Por isohemaglutininas: reacciones a la transfusión, eritroblastosis fetal

Por autoanticuerpos: idiopática (primaria), por fármacos, lupus eritematoso sistémico, neoplasias malignas, infección por micoplasmas

Por traumatismos mecánicos en los eritrocitos

Anemias hemolíticas microangiopáticas: púrpura trombótica trombocitopénica, coagulación intravascular diseminada

Anemia hemolítica por microtraumatismos en el corazón

Infecciones: paludismo

Por agentes químicos: intoxicación por plomo

Por secuestro en el sistema mononuclear fagocítico: hiperespleno

#### Alteraciones de la producción de eritrocitos

Trastornos de la proliferación y diferenciación de las células madre: anemia aplásica, eritroblastopenia pura, anemia de la insuficiencia renal, anemia de las endocrinopatías

Trastornos de la proliferación y maduración de los eritroblastos

Síntesis defectuosa del DNA: déficit o falta de utilización de vitamina B<sub>12</sub> y del ácido fólico (anemias megaloblásticas)

Síntesis defectuosa de la hemoglobina

Déficit de síntesis del hem: anemia ferropénica

Déficit de síntesis de la globina: talasemias

Mecanismos múltiples o desconocidos: anemia sideroblástica, anemia de las infecciones crónicas, anemias mieloplsicas por infiltración de la médula ósea

gia aguda, las alteraciones que se observan dependen más del volumen de sangre extravasada que de la pérdida de hemoglobina, pudiendo desembocar en shock y muerte. Si el paciente sobrevive, el volumen sanguíneo se recupera rápidamente al pasar a la circulación los líquidos del compartimiento intersticial. La hemodilución consecutiva produce un descenso del hematócrito. Al disminuir el aporte de oxígeno a los tejidos, se estimula la producción de eritropoyetina, y la médula ósea responde aumentando la eritropoyesis. Cuando la hemorragia es interna, por ejemplo en la cavidad peritoneal, se puede recuperar el hierro; pero si la hemorragia es externa, puede haber dificultades para reponer la sangre perdida si no existen reservas de hierro suficientes.

Poco después de una hemorragia aguda, los hematíes son, por su tamaño y color, aparentemente normales, normocíticos y normocromicos. Sin embargo, conforme la médula ósea comienza a sustituirlos, aparecen cambios en la sangre periférica. *Lo más llamativo es el aumento del número de reticulocitos, que alcanza el 10 a 15 % al cabo de 7 días.* Los reticulocitos se parecen a los macrocitos policromatófilos en el frotis sanguíneo habitual. A veces, estos cambios propios de regeneración celular se confunden con un proceso hemolítico subyacente. La movilización de los granulocitos y las plaquetas a partir de los fondos comunes marginales de estos elementos da lugar a trombocitosis y leucocitosis inmediatamente después de una pérdida brusca de sangre.

## PÉRDIDA CRÓNICA DE SANGRE

Las pérdidas crónicas de sangre sólo producen anemia cuando la velocidad de la pérdida sobrepasa a la capacidad regenerativa de los precursores eritroides o cuando se agotan las reservas de hierro. Además de las pérdidas crónicas de sangre, cualquier causa de déficit de hierro, como la malnutrición, los estados de malabsorción, o el aumento de las demandas por encima del aporte diario, como en el embarazo, producirán esa misma anemia, como se verá más adelante.

## Anemias hemolíticas

Las anemias hemolíticas se caracterizan por los siguientes hechos:

- ★ *Disminución de la supervivencia normal de los hematíes, es decir, destrucción prematura de los mismos.*
- *Acumulación de productos del catabolismo de la hemoglobina.*
- *Notable aumento de la eritropoyesis en la médula ósea, en un intento de compensar la pérdida de hematíes.*

Se estudiarán brevemente estos y algunos otros caracteres generales antes de describir las manifestaciones de cada forma de anemia hemolítica.

Como es bien sabido, la destrucción fisiológica de los hematíes envejecidos tiene lugar en el seno de los fagocitos mononucleares del bazo. En las anemias hemolíticas, *la destrucción prematura de los hematíes se produce también preferentemente en el sistema mononuclear fagocítico (hemólisis extravascular).* Son pocos los casos en los que los hematíes se destruyen preferentemente en el compartimiento vascular (hemólisis intravascular).

*La hemólisis intravascular se produce cuando los eritrocitos normales sufren lesiones mecánicas, fijación del complemento o una agresión por tóxicos exógenos. El traumatismo de los hematíes puede ocurrir cuando hay prótesis valvulares mecánicas o trombos alojados en la microcirculación. Durante una transfusión de sangre incompatible, los hematíes recubiertos de anticuerpos pueden fijar el complemento. Las lesiones tóxicas se producen, por ejemplo, en el paludismo por *P. falciparum* (Capítulo 9) y en la sepsis por clostridios.*

Cualquiera que sea el mecanismo, *la hemólisis intravascular se manifiesta por: 1) hemoglobinemia, 2) hemoglobinuria, 3) metahealbuminemia, 4) ictericia, y 5) hemosiderinuria.* Cuando la hemoglobina pasa al plasma, se une inmediatamente a una globulina  $\alpha_2$  (haptoglobina) formando un complejo que impide su excreción por la orina, ya que esos complejos son eliminados rápidamente por el sistema reticuloendotelial. *En todos los casos de hemólisis intravascular se observa una disminución característica de la haptoglobina sérica.* Cuando la haptoglobina se agota, parte de la hemoglobina libre o no unida se oxida rápidamente, formando metahemoglobina, y ambas, la hemoglobina y la metahemoglobina, se excretan por los riñones, proporcionando un color castaño rojizo a la orina (hemoglobinuria y metahemoglobinuria). Las células del túbulo proximal pueden reabsorber y catabolizar gran parte de la hemoglobina filtrada, pero el resto se escapa por la orina. *El hierro liberado por la hemoglobina puede acumularse dentro de las células tubulares y producir hemosiderosis del epitelio tubular renal.* Al mismo tiempo, los grupos hem derivados de los complejos se catabolizan en el sistema mononuclear fagocítico, produciendo, en último término, ictericia. *En las anemias hemolíticas, la bilirrubina sérica no está conjugada y el grado de hiperbilirrubinemia depende de la capacidad funcional del hígado, así como de la velocidad de la hemólisis.* Si el hígado es normal, raras veces hay ictericia intensa. La elevada excreción de bilirrubina por el hígado al tubo digestivo produce finalmente mayor formación y excreción fecal de urobilina (Capítulo 19).

1. *La hemólisis extravascular se produce siempre que los hematíes sufren lesiones, se convierten en elementos «extraños» o se vuelven menos deformables. Por ejemplo, en la esferocitosis hereditaria, el citoesqueleto anormal de la membrana reduce la deformabilidad del hematíe. Asimismo, en la anemia de células falciformes (drepanocitosis), la hemoglobina anormal forma un «gel» o «cristaliza» dentro de los eritrocitos, que se deforman y se vuelven menos moldeables. Para que los hematíes atraviesen con éxito los sinusoides esplénicos deben adoptar cambios morfológicos de intensidad extrema, de modo que los hematíes poco deformables son incapaces de realizar ese tránsito y son secuestrados en los cordones del bazo y, seguidamente, fagocitados (Fig. 14-2). Se cree que éste es un mecanismo patogénico importante de la hemólisis extravascular en algunas anemias hemolíticas. En la hemólisis extravascular es evidente que no hay hemoglobinemia, hemoglobinuria ni los correspondientes cambios intravasculares. Sin embargo, el catabolismo de los eritrocitos en las células fagocíticas provoca anemia e ictericia que, por lo demás, son indistinguibles de las causadas por la hemólisis intravascular. Además, como parte de la hemoglobina no se deja atrapar por las células fagocitarias, los niveles de haptoglobina en plasma están siempre disminuidos. Los cambios morfológicos que aparecen son idénticos a los de la hemólisis*

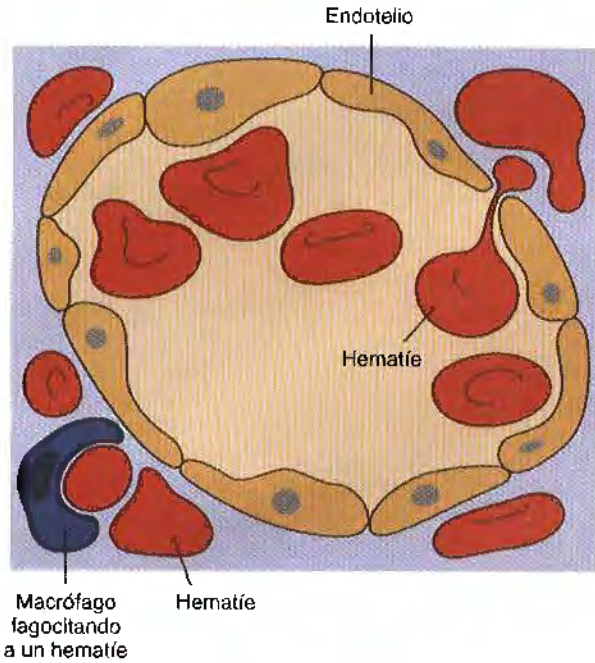


Figura 14-2

Esquema de un seno esplénico (fotografía con microscopio electrónico). Hay un hematíe aplastado que está pasando desde el exterior a la luz del seno. Obsérvese la gran deformación que deben sufrir los hematíes para atravesar la pared del seno.

intravascular, excepto que la eritrofagocitosis produce generalmente hipertrofia de las células del sistema mononuclear fagocítico, y esto puede causar esplenomegalia.

**MORFOLOGÍA.** Algunos cambios morfológicos son típicos de todas las anemias hemolíticas, sean de mecanismo intravascular o extravascular. La anemia y el descenso de la tensión de oxígeno en los tejidos estimulan la producción de eritropoyetina, y producen un notable aumento del número de normoblastos en la médula ósea (Fig. 14-3); a veces, el estímulo es tan intenso que aparece hematopoyesis extramedular. La eritropoyesis compensadora acelerada va seguida de intensa reticulocitosis en la sangre periférica. La gran cantidad de bilirrubina que se excreta por el hígado favorece la formación de cálculos pigmentarios (colelitiasis). Si el proceso se cronifica, los hematíes o la hemoglobina fagocitada acaban produciendo hemosiderosis, que habitualmente se limita al sistema mononuclear fagocítico. Por tanto, cualquiera que sea el sustrato básico de la hemólisis, si es suficientemente crónica, se puede prever la misma secuencia de alteraciones morfológicas.

Hay varias clasificaciones de las anemias hemolíticas. Una ya se ha propuesto: la división en hemólisis intravasculares y extravasculares. Sin embargo, como son pocos los procesos que causan hemólisis predominantemente intravascular, esta división es poco satisfactoria. La clasificación patogénica depende de que la causa subyacente de la destrucción de los he-

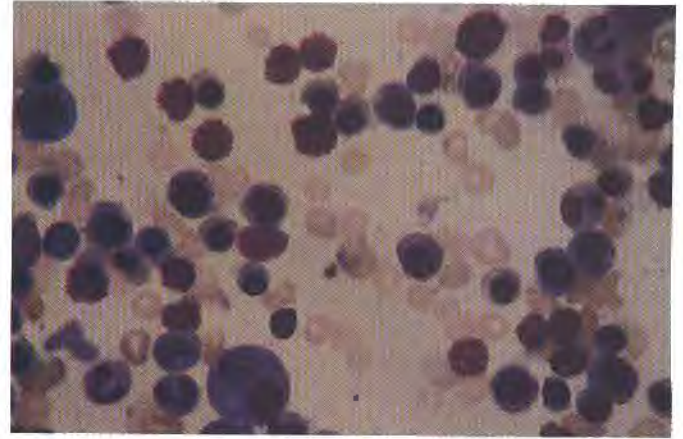


Figura 14-3

Frotis de médula ósea de un paciente con anemia hemolítica. La médula ósea muestra numerosos grupos de normoblastos en proliferación. (Cortesía del Dr. Steven Kroft, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

matíes sea extrínseca (mecanismo extracorpúscular) o intrínseca (defecto intracorpúscular). Estas anemias también pueden dividirse en hereditarias y adquiridas. En general, los trastornos hereditarios se deben a defectos corpusculares y los trastornos adquiridos a causas extrínsecas, como los autoanticuerpos. Todas las clasificaciones tienen su valor, pero aquí seguiremos el esquema intrínseco-extrínseco que aparece en la Tabla 14-1, y nos limitaremos a estudiar las entidades más frecuentes.

### ESFEROCITOSIS HEREDITARIA (EH)

*Este trastorno hereditario se caracteriza por un defecto intrínseco de la membrana eritrocitaria, que vuelve esféricos a los hematíes, y vulnerables a su secuestro y destrucción por el bazo.* La prevalencia de la EH es máxima en las personas oriundas del norte de Europa, en quienes se han descrito tasas de 1 por cada 5000 personas. En un 75 % aproximadamente de los casos, la herencia es de tipo autosómico dominante. El resto de los pacientes tiene una forma autosómica recesiva de la enfermedad, que es mucho más grave que la forma dominante.

**Patología molecular.** La forma esférica de los hematíes parece deberse a un defecto básico del esqueleto de la membrana celular<sup>2</sup>. La espectrina, la principal proteína del citoesqueleto de la membrana, consta de dos cadenas polipeptídicas,  $\alpha$  y  $\beta$ , que son dímeros entrelazados (helicoidales) y se encuentran formando «un plano» sobre la cara citoplásmica de la membrana celular (Fig. 14-4). Cada dímero de espectrina es como el segmento de una larga red de cables que se unen entre sí por sus cabezas, para formar tetrámeros. Los tetrámeros de espectrina están conectados por enlaces laterales de actina. La mailla así formada por los cables bidimensionales de espectrina está unida a la superficie interna de la membrana celular por la anquirina y la proteína 4.1. La anquirina forma un puente entre la espectrina y el transportador de iones a través de la membrana, conocido como banda 3, mientras que la proteína 4.1 sirve para unir la espectrina a la glucoforina A. Del conjunto de estas proteínas depende el mantenimiento de la for-

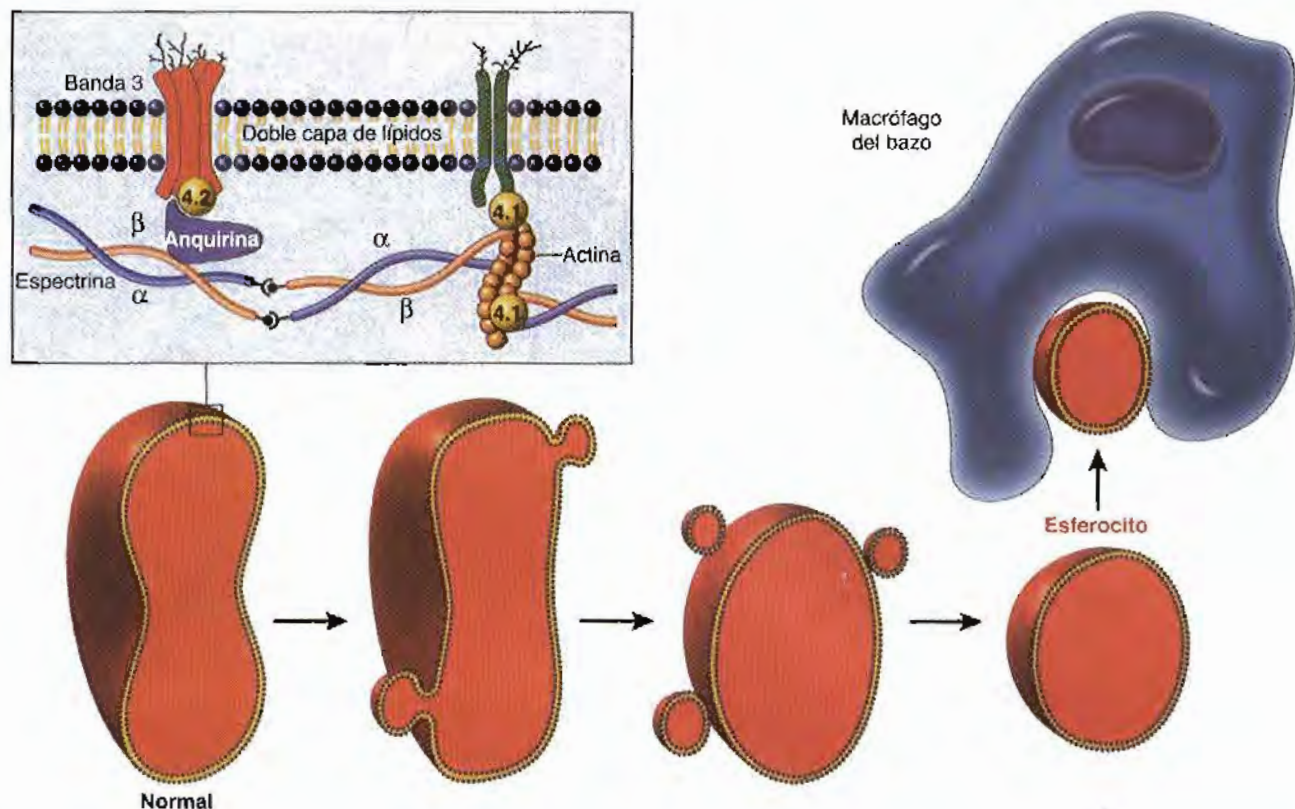


Figura 14-4

Representación esquemática del citoesqueleto de la membrana de los hematíes y efectos de las alteraciones de las proteínas del citoesqueleto sobre la forma de los hematíes. En las mutaciones que afectan a la integridad del citoesqueleto, los hematíes biconcavos normales pierden fragmentos de la membrana. Para adaptarse a la pérdida de superficie, el hematíe adopta una forma esférica. Los esferocitos son menos deformables de lo normal y por eso son atrapados en los cordones del bazo y fagocitados por los macrófagos.

ma, resistencia y flexibilidad normal de la membrana de los hematíes. El déficit de cualquiera de estas proteínas del esqueleto de la membrana podría afectar nocivamente a los hematíes, pero al parecer la alteración bioquímica que más abunda en los pacientes con cualquier forma de EH es el déficit de espectrina. La cantidad de espectrina que poseen estas células varía del 60 al 90 % de lo normal y guarda mucha correlación con la intensidad de la esferocitosis.

Las bases moleculares del déficit de espectrina son diversas, pero todas las mutaciones observadas en la EH actúan disminuyendo las interacciones «verticales» que mantienen unido el citoesqueleto de la membrana a la doble capa de lípidos que lo recubre. Así, la forma habitual autosómica dominante de la EH se debe con frecuencia a una mutación del gen de la anquirina. La reducción consecutiva de la síntesis de anquirina produce, a su vez, una disminución secundaria del ensamblaje de la espectrina a la membrana; por tanto, estos pacientes tienen un déficit combinado de anquirina y espectrina<sup>3</sup>. Además, se han detectado mutaciones del gen de la banda 3 en un 20 % aproximadamente de los pacientes con la forma autosómica dominante de esta enfermedad<sup>4</sup>. Se ha observado una mutación del gen de la espectrina en la rara forma autosómica recesiva de este proceso. Independientemente del defecto molecular primario, el déficit de espectrina se asocia a una menor estabilidad de la membrana y a la pérdida de fragmentos

de la misma cuando los hematíes soportan las fuerzas de cizalla de la circulación (Fig. 14-4). La reducción consiguiente del cociente superficie/volumen celular «obliga» a los hematíes a adoptar una forma que suponga el menor diámetro posible para un determinado volumen, es decir, la morfología de una esfera.

Aunque queda mucho por aprender sobre los defectos moleculares de la EH, las tribulaciones que han de sufrir los esferocitos se conocen bastante bien (Fig. 14-5). Durante la vida del esferocito «regordete» (y rígido, por tanto), el bazo es el «malo de la película». Los hematíes tienen que deformarse mucho para atravesar los cordones de Billroth y pasar a los sinusoides, cosa que les resulta muy difícil dada su forma esférica y la menor elasticidad de su membrana. La escasa deformabilidad de la membrana se ha comparado acertadamente con las dificultades que tiene «un obeso para doblar la cintura»<sup>5</sup>. Conforme aumenta el número de esferocitos que quedan atrapados en el bazo, la circulación por los cordones va lenta de por sí, se estanca aún más y el ambiente que rodea a los hematíes se vuelve cada vez más hostil. Se acumula ácido láctico y el pH extracelular desciende, lo que a su vez inhibe la glucólisis y la formación de trifosfato de adenosina (ATP). La pérdida de ATP altera la capacidad de expulsar el sodio, y éste es un nuevo factor causante de lesión osmótica. El estancamiento de los hematíes en los cordones favorece también su

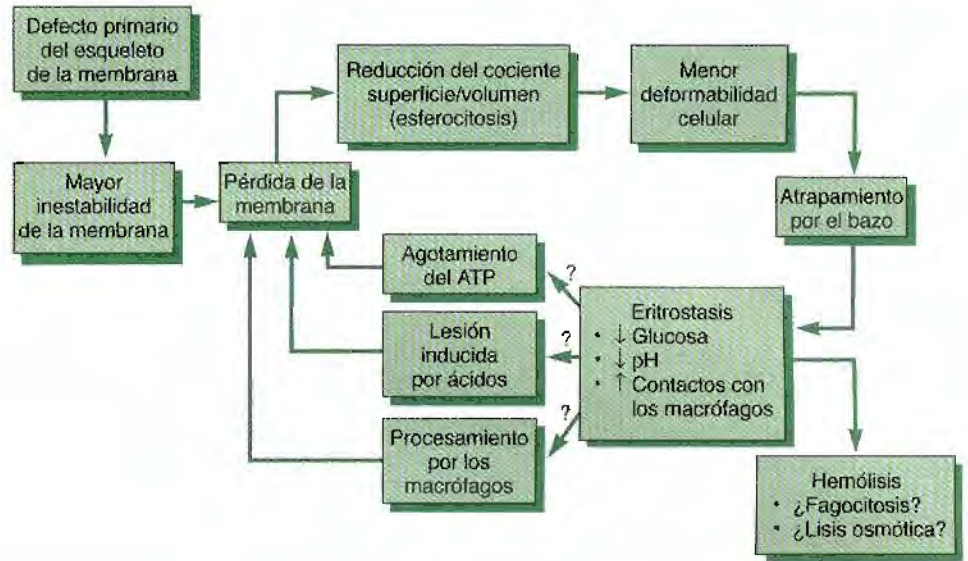


Figura 14-5

Modelo fisiopatológico de la esferocitosis hereditaria. (Adaptado de Wyngaarden JB, et al [eds]: Cecil Textbook of Medicine, 19th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1992, p 859.)

contacto con los abundantes macrófagos que allí existen, y al final el infortunado esferocito cae presa del apetito de los fagocitos. El papel crucial del bazo en la destrucción prematura de los esferocitos se comprueba por el efecto invariablemente beneficioso que produce la esplenectomía. Los esferocitos persisten, pero la anemia se corrige.

**MORFOLOGÍA.** El rasgo morfológico más llamativo de esta enfermedad puede que sea la forma esferoide de los hematíes, que en las extensiones se manifiesta por unos eritrocitos anormalmente pequeños y que carecen de su habitual palidez central (Fig. 14-6). La esferocitosis es característica, pero no patognomónica, pues también se ve en las anemias hemolíticas autoinmunitarias. Además de la reticulocitosis y de las características generales de todas las anemias hemolíticas ya detallados antes, hay otras alteraciones bastante típicas. Es característico de la EH un aumento moderado del bazo (500 a 1000 g); son pocas las anemias hemolíticas en las que la esplenomegalia es tan intensa o tan frecuente. Esto se debe a la marcada congestión de los cordones de Billroth, mientras que los senos están prácticamente vacíos. Puede verse eritrofagocitosis en los cordones congestivos. Habitualmente se encuentran todas las alteraciones asociadas a las anemias hemolíticas, como el aumento de la eritropoyesis, los cambios óseos y la hemosiderosis. La colelitiasis (por cálculos pigmentarios) aparece en un 40 a 50 % de los adultos afectados.

**Evolución clínica.** Las manifestaciones clínicas típicas son: anemia, esplenomegalia e ictericia. La gravedad del proceso varía mucho de un paciente a otro<sup>6</sup>. En una minoría de casos, la EH se manifiesta al nacer con intensa ictericia y exige transfusiones de recambio. En un 20 a 30 % de pacientes, la enfermedad es casi asintomática porque la ligera destrucción de los hematíes queda compensada por el aumento de la eritropoyesis. Sin embargo, en la mayoría de los casos, esta reacción compensadora es insuficiente y, por tanto, los pacientes padecen una anemia hemolítica crónica, que suele ser leve o moderada. Esta evolución clínica más o menos estable puede estar

salpicada por las crisis aplásicas (desencadenadas habitualmente por una infección por parvovirus de los precursores eritroides de la médula ósea), que provocan la interrupción temporal de la eritropoyesis; esto se manifiesta por un brusco empeoramiento de la anemia y por desaparición de los reticulocitos en la sangre periférica. Puede ser necesaria la transfusión para mantener la vida del paciente, pero en la mayoría de los casos, la crisis acaba remitiendo. Algunos pacientes presentan una «crisis hemolítica», debida a destrucción acelerada de los hematíes, pero su importancia clínica es menor que la de las crisis aplásicas. Los cálculos biliares que tienen muchos pacientes también pueden producir síntomas. El diagnóstico de la EH se basa en los antecedentes familiares, los signos hematológicos, y los datos de laboratorio de la esferocitosis, expresados por un aumento de la fragilidad osmótica. En dos terceras partes de los pacientes, los esferocitos son especial-

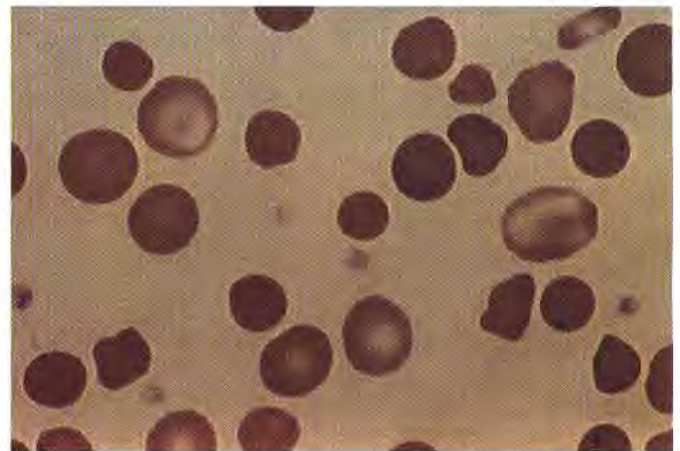


Figura 14-6

Sangre periférica de un paciente con esferocitosis hereditaria. Obsérvese la anisocitosis y la presencia de varios esferocitos intensamente teñidos, sin palidez central. (Cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)



mente vulnerables a la *lisis osmótica* provocada *in vitro* por soluciones salinas hipotónicas, pues existe poco margen para que los hematíes aumenten de volumen sin romperse. La deshidratación celular, secundaria quizá a la lesión de la membrana, se manifiesta por aumento de la concentración media de hemoglobina por hematíe. La alteración de este índice se observa en la mayoría de los pacientes con EH<sup>6</sup>. Como se mencionó anteriormente, la mayoría de los pacientes mejora con la esplenectomía.

## ENFERMEDADES HEMOLÍTICAS POR DÉFICIT DE LAS ENZIMAS ERITROCITARIAS: DÉFICIT DE GLUCOSA-6-FOSFATO DESHIDROGENASA

El hematíe y su membrana son vulnerables a los agentes oxidantes exógenos y endógenos. Los trastornos de la vía del monofosfato de hexosas o del metabolismo del glutatión debidas a un funcionamiento insuficiente o alterado de las enzimas disminuyen la capacidad de los hematíes para protegerse frente a las lesiones oxidantes y dan lugar a una enfermedad hemolítica. El trastorno enzimático más importante es el déficit de actividad de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD). Como se señala en la Figura 14-7, la G6PD reduce el NADP, convirtiéndolo en NADPH a la vez que se oxida la glucosa-6-fosfato. Luego, el NADPH convierte al glutatión oxidado en glutatión reducido. Este último es el que protege a los hematíes de la acción lesiva de los oxidantes, al catalizar la destrucción de los compuestos oxidantes, como el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

Se conocen cientos de variedades genéticas de G6PD, pero afortunadamente la mayoría de ellas no desencadenan ningun-

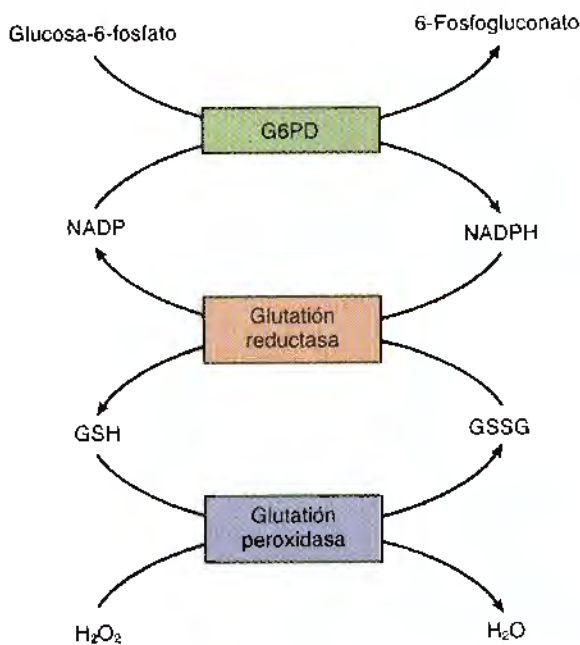


Figura 14-7

Papel defensivo de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) frente a la agresión de los agentes oxidantes. La eliminación del H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, un posible oxidante, depende de que exista suficiente glutatión reducido (GSH), que a su vez se forma por acción del NADPH. La síntesis de NADPH depende de la actividad de la G6PD. GSSG = glutatión oxidado.

na enfermedad ni proceso hemolítico. La forma más común es la llamada G6PD B. Hay dos variedades, conocidas como G6PD A y G6PD mediterránea, que dan lugar a una hemólisis clínicamente importante<sup>7</sup>. El tipo A<sup>-</sup> se encuentra en casi el 10 % de los negros estadounidenses; la G6PD mediterránea, como su nombre indica, se encuentra sobre todo en las poblaciones de Oriente Medio. Se supone que la prevalencia de estos genes nocivos se mantiene gracias a que el déficit de G6PD protege contra el paludismo por *Plasmodium falciparum*<sup>8</sup>.

Las variedades de G6PD se clasifican en cuatro grupos basados en el grado de actividad de la enzima que, a su vez, determina las manifestaciones clínicas. La variedad G6PD A<sup>-</sup>, asociada a un déficit moderado (10 al 60 % de actividad), pertenece a la clase III; la forma mediterránea, en la que los hematíes tienen menos del 10 % de la actividad enzimática, se considera del grupo II. Pero en estos dos casos, la mutación no altera la síntesis de la enzima; es la estabilidad de la enzima, más bien, la que está afectada. Por consiguiente, la enzima funciona bien en los reticulocitos, mientras que los hematíes envejecidos son muy deficientes en ella. De ahí que la exposición a los oxidantes hemolice a los hematíes viejos, pero no a los jóvenes. El reciente descubrimiento de la estructura cristalina de la G6PD ha aportado ideas que explican el fundamento de la menor estabilidad de la enzima. Las mutaciones causantes de enfermedad se deben a la pérdida de los pliegues normales de la proteína G6PD; como las formas sin pliegues de esta molécula son sensibles a la degradación proteolítica, su vida media es más breve. Por tanto, el déficit de G6PD, al igual que el déficit de  $\alpha_1$ -antitripsina, pertenece al grupo de enfermedades donde el plegamiento defectuoso de las proteínas constituye el núcleo esencial de este proceso<sup>9</sup>.

La herencia del gen mutante está ligada al cromosoma X. Por tanto, el defecto se expresa en todos los hematíes del varón afectado. La mujer heterocigota posee dos poblaciones de células, unas normales y otras deficientes, debido a la inactivación aleatoria de los cromosomas X. Por consiguiente, los varones son más vulnerables a los oxidantes que las mujeres. El déficit de G6PD se manifiesta de distintas formas, siendo la más frecuente la hemólisis después del contacto con un agente oxidante. Esto ocurre, por ejemplo, al tomar ciertos fármacos, y con más frecuencia todavía al exponerse a los radicales libres de oxígeno que producen los leucocitos en el curso de las infecciones. Los fármacos oxidantes capaces de producir hemólisis son muchos<sup>7</sup>: antipalúdicos, como primaquina y cloroquina, sulfamidas, nitrofurantoinas y otros. Algunos fármacos no son nocivos para los pacientes con la variedad más leve de G6PD A<sup>-</sup>, pero producen hemólisis en los que tienen la variedad mediterránea. Muchas infecciones pueden desencadenar hemólisis en los pacientes con déficit de G6PD, pero son especialmente importantes la hepatitis viral, la neumonía y la fiebre tifoidea. Los pacientes con déficit de G6PD también pueden sufrir hemólisis después de ingerir habas tiernas (*favismo*) porque estas legumbres producen oxidantes de la misma manera que lo hacen los fármacos. El favismo es endémico en el área mediterránea, Oriente Medio y en parte de África, lo que coincide con el consumo frecuente de habas tiernas en esas regiones. Es raro que el déficit de G6PD se manifieste sin contacto evidente con un oxidante, por ejemplo en forma de ictericia neonatal o de una anemia hemolítica crónica poco intensa.

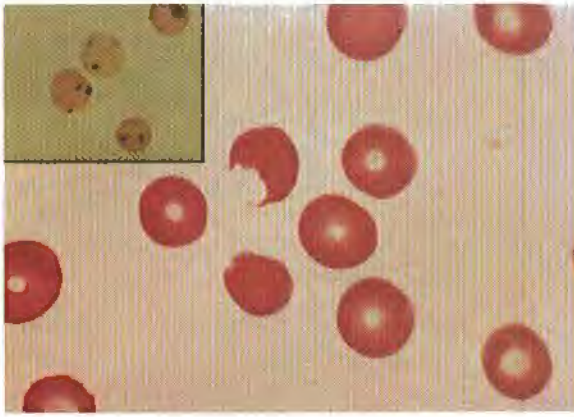


Figura 14-8

Frotis de la sangre periférica de un paciente con déficit de G6PD después de tomar un fármaco oxidante. *Recuadro.* Hematíes con precipitados de globina desnaturalizada (cuerpos de Heinz) visibles en la tinción supravital. Cuando los macrófagos del bazo arrancan estas inclusiones, aparecen «hematíes mordidos» como el que ofrece esta preparación. (Cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

La hemólisis del déficit de G6PD es intravascular y extravascular; al parecer, se producen los fenómenos siguientes. La infección o exposición a un oxidante produce la oxidación de los grupos sulfhidrilo de las cadenas de la globina. Esto da lugar a la desnaturalización de la hemoglobina y a la formación de precipitados (cuerpos de Heinz) que pueden verse en forma de inclusiones oscuras dentro de los hematíes teñidos con el violeta de genciana (cristal violeta) (Fig. 14-8). Estos precipitados pueden lesionar la membrana del hematíe lo suficiente como para producir hemólisis intravascular. Además, los cuerpos de Heinz adheridos a la membrana de los hematíes los vuelven menos deformables. Cuando los eritrocitos con cuerpos de Heinz pasan por los cordones del bazo, los macrófagos les arrancan estas inclusiones, y los hematíes tienen entonces el aspecto de haber sufrido un mordisco en su citoplasma («células mordidas») (Fig. 14-8). La consiguiente pérdida de membrana que acompaña a esta lesión favorece simultáneamente la formación de esferocitos. Todos estos cambios hacen que los hematíes queden predispuestos a ser atrapados en los cordones del bazo y destruidos por la eritrofagocitosis.

Las manifestaciones clínicas del déficit de G6PD se pueden deducir de todo lo que se ha expuesto. Las personas afectadas no sufren hemólisis salvo que se expongan a los oxidantes ya citados. Después de un período variable de 2 a 3 días, se desencadena una hemólisis intravascular aguda, caracterizada por hemoglobinemia, hemoglobinuria y descenso del hematócrito. Como sólo se lisan los hematíes viejos, el episodio desaparece espontáneamente y la hemólisis cesa cuando sólo quedan hematíes jóvenes en la circulación (aunque se siga administrando el agente oxidante). Como los pacientes con la variedad mediterránea tienen niveles de G6PD mucho menores, su anemia es más intensa.

La recuperación va precedida de reticulocitosis, como en las demás anemias hemolíticas. Puesto que los episodios de hemólisis por déficit de G6PD se producen en la mayoría de los pacientes sólo cuando incide una lesión oxidante, rara vez

se encuentran los cambios morfológicos que suelen presentar la mayoría de las anemias hemolíticas crónicas.

## DREPANOCITOSIS (Anemia de células falciformes)

La drepanocitosis es el prototipo de las hemoglobinopatías hereditarias, caracterizadas por la producción de una hemoglobina estructuralmente anormal. Como se recordará, la hemoglobina es un tetramero de cuatro cadenas de globina compuesto por dos parejas de cadenas iguales, cada una de ellas con su propio grupo hem. La hemoglobina del adulto está formada por un 96 % de HbA ( $\alpha_2\beta_2$ ), un 3 % de HbA<sub>2</sub> ( $\alpha_2\delta_2$ ) y un 1 % de hemoglobina fetal ( $\alpha_2\gamma_2$ ). Las hemoglobinopatías clínicamente importantes se deben a mutaciones del gen de la globina  $\beta$ . La anemia de células falciformes se debe a una mutación puntual que produce la sustitución del ácido glutámico por la valina en la posición 6 de la cadena de la globina  $\beta$ . La hemoglobina resultante, llamada HbS, tiene propiedades fisicoquímicas anormales que producen la drepanocitosis. Se conocen varios cientos de hemoglobinas anormales que tienen bien una mutación puntual o bien una delección de una de las cadenas de la globina.

Alrededor del 8 % de los estadounidenses de raza negra son heterocigotos para la HbS. Si un individuo es homocigoto para la mutación falciforme, casi toda la hemoglobina de los hematíes es HbS. Los heterocigotos sólo tienen alrededor del 40 % de HbS; el resto es hemoglobina normal. En los lugares con paludismo endémico, como el África negra, hasta un 30 % de la población es heterocigota. Quizá esta frecuencia esté relacionada en parte con la ligera protección que confiere la HbS contra el paludismo por *P. falciparum*.

**Patogenia.** Las moléculas de HbS que pierden su oxígeno se agregan y polimerizan. Este cambio convierte a la hemoglobina, un líquido que normalmente se mueve con fluidez, en un gel viscoso que provoca finalmente la formación de fibras de HbS y la consiguiente deformidad de los hematíes, que adquieren forma de hoz o de hojas de acebo (Fig. 14-9).

La falciformación de los hematíes es, al principio, un fenómeno reversible: la HbS, al oxigenarse, vuelve a despolimerizarse y el hematíe recobra su forma normal. Sin embargo, cuando los episodios de falciformación y normalización se repiten, aparecen lesiones de la membrana y la falciformación se vuelve irreversible. Estos hematíes anómalos conservan su forma anormal aunque se oxigenen totalmente y dejen de formarse agregados de HbS. La precipitación de las fibras de HbS también tiene efectos nocivos sobre la membrana del hematíe, como defectos de la fosforilación de la membrana y separación de la membrana celular del esqueleto de la membrana subyacente. Estas lesiones secundarias de la membrana no se ven solamente en las células con falciformación irreversible, sino también en los hematíes de aspecto normal. Al lesionarse la membrana, los hematíes pierden potasio y agua, y al mismo tiempo se enriquecen en calcio, que normalmente es rechazado energicamente. Es difícil que estas células mantengan un volumen intracelular normal; por consiguiente, la concentración de hemoglobina aumenta y los hematíes se deshidratan y se vuelven más densos<sup>10</sup>. Se supone que estas alteraciones de la membrana son importantes para explicar la patogenia de las oclusiones de la microcirculación que se estudian más adelante.

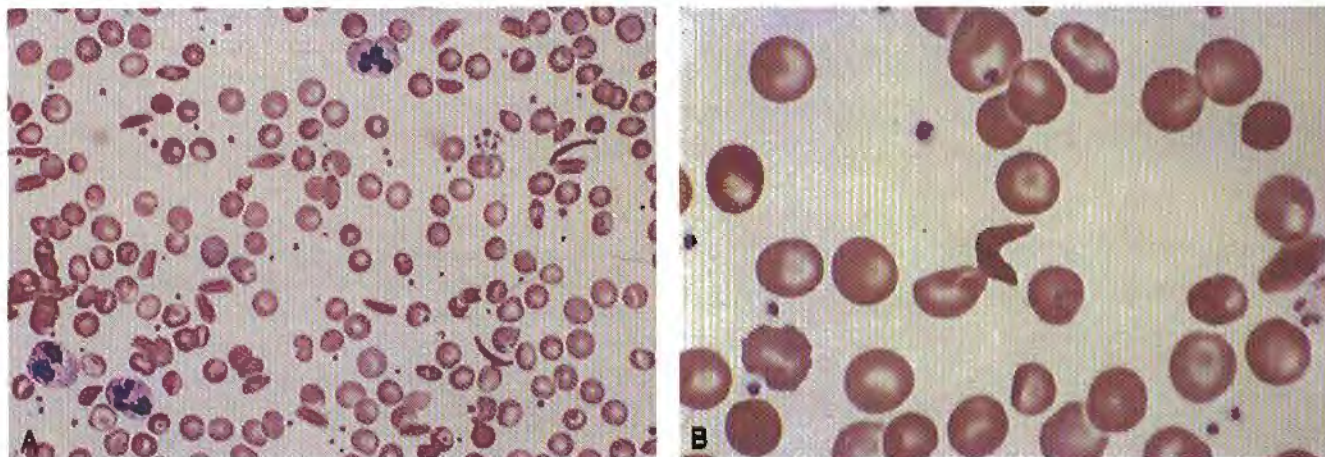


Figura 14-9

Sangre periférica de un paciente con anemia de células falciformes (drepanocitosis). A, Imagen a pequeño aumento que muestra hematíes falciformes, anisocitosis y poikilocitosis. B, A mayor aumento, se observa en el centro una célula falciforme deformada irreversiblemente. (Cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX)

Varios factores influyen en la velocidad e intensidad de la falciformación:

- Quizá el más importante de todos es la cantidad de HbS y su interacción con las otras cadenas de hemoglobina dentro del hematíe. Los heterocigotos tienen un 40 % de HbS aproximadamente; el resto es HbA que reacciona débilmente con la HbS durante el proceso de gelificación. Por eso, los heterocigotos tienen poca tendencia a la falciformación, salvo en circunstancias de hipoxia intensa. Se dice que estas personas tienen el rasgo falciforme, y si no se exponen a una hipoxia intensa no sufrirán hemólisis ni anemia. En cambio, el homocigoto, con hemoglobina de tipo S prácticamente sin diluir, padece una anemia de células falciformes completamente desarrollada. Las hemoglobinas distintas de la HbA normal, especialmente la hemoglobina fetal (HbF), influyen mucho en la cristalización de la HbS y en la gravedad de la anemia drepanocítica. Por ejemplo, la HbF inhibe la polimerización de la HbS, por lo que los recién nacidos no presentan la enfermedad hasta que llegan a los 5 a 6 meses de edad, cuando la cantidad de HbF alojada en los hematíes se acerca a la del adulto. La acción beneficiosa de la HbF, como se verá, se ha utilizado para idear un tratamiento de la anemia de células falciformes. La acción moduladora de las otras hemoglobinas se ilustra con el ejemplo de las HbC y HbD. Estas dos hemoglobinas tienen también mutaciones en la cadena de la globina  $\beta$ , aunque diferentes a las de la de HbS. Cualquiera de ellas puede encontrarse junto a la HbS en los hematíes de un heterocigoto doble para la HbS y para el gen de esa otra variedad de la globina. La tasa de portadores de HbC en los negros estadounidenses es de cerca del 2 al 3 %, lo que equivale a una probabilidad de que 1 de cada 1250 recién nacidos sea doblemente heterocigoto para la HbS y la HbC. La HbC tiene más tendencia a agregarse con la HbS que la HbA, y por tanto, quienes tienen HbS y HbC (llamados HbSC) padecen una forma más grave de la enfermedad que los que tienen HbS y HbA (rasgo falciforme).

- La velocidad de polimerización de la HbS se altera también mucho según la concentración de la hemoglobina corpuscular media, es decir, la MCHC. Cuanto mayor es la concentración de HbS dentro del hematíe, más posibilidades existen de que haya contacto e interacción entre las moléculas de HbS. Así pues, la deshidratación, que aumenta la MCHC, favorece mucho la falciformación y las oclusiones vasculares (véase más adelante). Por el contrario, para una determinada cantidad de HbS por hematíe, los procesos que disminuyen la MCHC reducen la gravedad de la enfermedad. Esto se ve claramente en los pacientes con drepanocitosis homocigótica y talasemia  $\alpha$  simultáneas. La enfermedad de estos pacientes es leve porque la talasemia se caracteriza por menor síntesis de la globina, y esto disminuye la concentración total de la hemoglobina corpuscular.
- Finalmente, el descenso del pH, al disminuir la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, puede incrementar la falciformación porque la acidez aumenta la cantidad de HbS desoxigenada.

La formación de HbS tiene dos consecuencias importantes: 1) una anemia hemolítica crónica, y 2) la oclusión de los vasos pequeños, que va seguida de lesiones isquémicas en los tejidos (Fig. 14-10).

Los hematíes con falciformación irreversible tienen una membrana rígida, no deformable, y es difícil que alcancen los sinusoides esplénicos. Son secuestrados por el bazo y destruidos allí por el sistema mononuclear fagocítico. Puede haber también cierto grado de hemólisis intravascular debida a la mayor fragilidad mecánica de los hematíes muy dañados. La supervivencia media de los hematíes guarda correlación con el porcentaje de células con falciformación irreversible que existen en la circulación, quedando abreviada aproximadamente a 20 días. Este dato apoya la idea de que la hemólisis se debe principalmente a la lisis de las células irreversiblemente falciformes.

La patogenia de las oclusiones de la circulación, una manifestación clínicamente importante de la anemia drepanocítica,

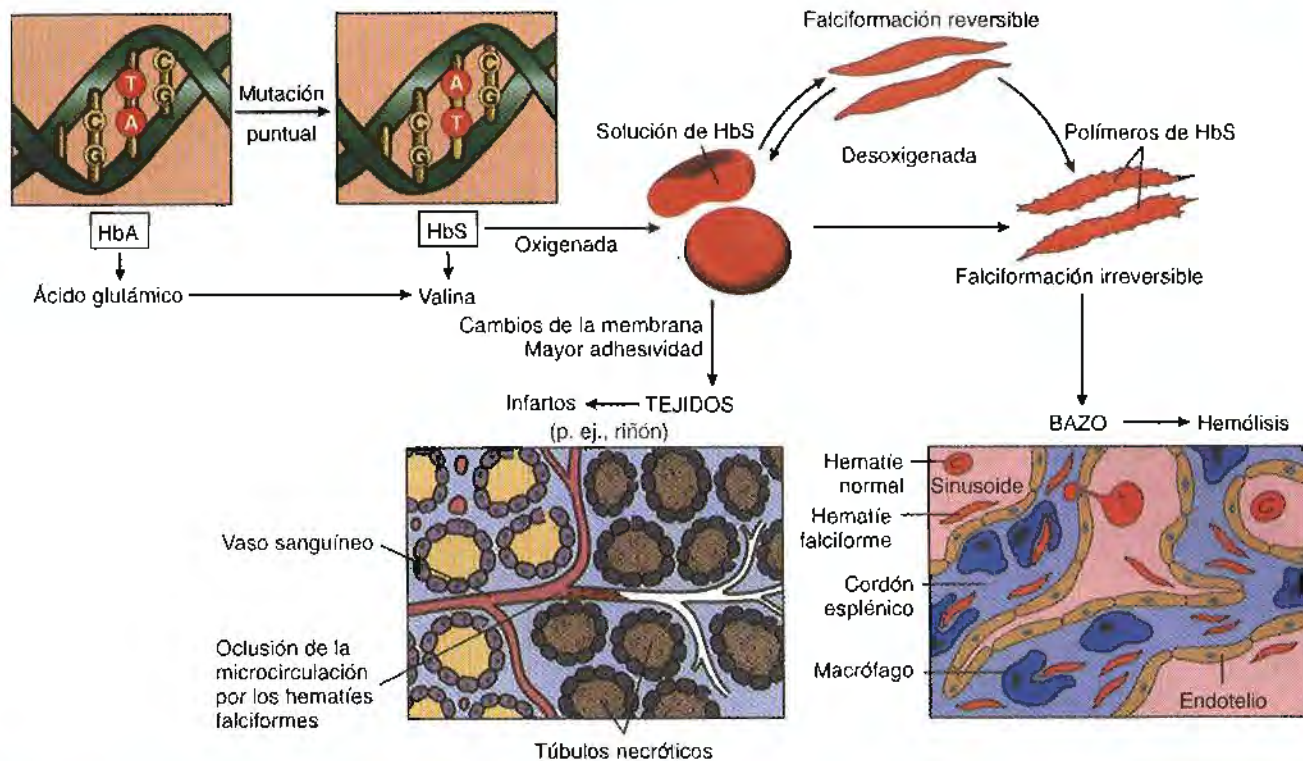


Figura 14-10

Fisiopatología y consecuencias morfológicas de la anemia de células falciformes.

es mucho menos segura<sup>11</sup>. No hay correlación entre la frecuencia de las células irreversiblemente falciformes y la frecuencia o la gravedad de los episodios de isquemia. Por eso, se supone que, al principio, las oclusiones vasculares se deben a las células que contienen HbS pero que no son claramente falciformes. A este respecto, se cree que las alteraciones de la membrana eritrocitaria descritas anteriormente desempeñan algún papel. En las membranas alteradas hay mayor expresión de las moléculas de adhesión que favorecen *in vitro* la adherencia de los hematíes al endotelio; efectivamente, los hematíes sin falciformación irreversible son los que más se adhieren en un cultivo a las células endoteliales. Son los hematíes de aspecto normal y cuyas membranas están alteradas por los ciclos repetidos de falciformación reversible los que se adhieren al endotelio y estrechan la luz de los pequeños vasos. Esto provoca seguidamente el atrapamiento de los hematíes falciformes, más rígidos, y la subsiguiente vasooclusión<sup>12</sup>. Todavía tiene más importancia el hecho de que la estrechez vascular aumenta el tiempo que necesitan las células de aspecto normal para atravesar la microcirculación. Esto, a su vez, favorece la falciformación, porque la HbS se expone durante mucho más tiempo de lo normal a una falta relativa de oxígeno, y con ello se agrava todavía más la oclusión vascular<sup>10</sup>.

**MORFOLOGÍA.** Las alteraciones anatómicas dependen de las tres características siguientes de la anemia drepanocítica: mayor destrucción de los hematíes falciformes con la aparición secundaria de

anemia, aumento de la liberación de hemoglobina y de la formación de bilirrubina, y estasis capilar con trombosis. Ya se han citado las consecuencias de la mayor destrucción de los hematíes y de la anemia al estudiar los aspectos generales de todas las anemias hemolíticas. Hay hiperplasia de la médula ósea debida a la proliferación compensadora de los normoblastos. La expansión medular puede causar reabsorción del hueso acompañada de neoformación ósea secundaria, hasta producir la imagen radiográfica del cráneo «en cepillo». Puede haber hematopoyesis extramedular en el bazo o el hígado, y rara vez en otros sitios.

En los niños, el bazo suele estar agrandado, alcanzando hasta 500 g, en las primeras fases de la enfermedad. En el examen histológico, se observa una intensa congestión de la pulpa roja, causada por el atrapamiento de los hematíes falciformes en los cordones y los senos del bazo (Fig. 14-11). Esta eritrostasis esplénica favorece la trombosis y los infartos, o al menos una intensa hipoxia tisular. Las cicatrices que sucesivamente provocan estas lesiones conducen a una retracción progresiva del bazo, de modo que en la adolescencia o al comienzo de la edad adulta el bazo puede quedar convertido en un pequeño resto de tejido fibroso; es la llamada **autoesplenectomía** (Fig. 14-12). También se producen infartos secundarios a las oclusiones vasculares y a la anoxia en los huesos, cerebro, riñones, hígado y retina. Además, se han descrito oclusiones trombóticas de los vasos

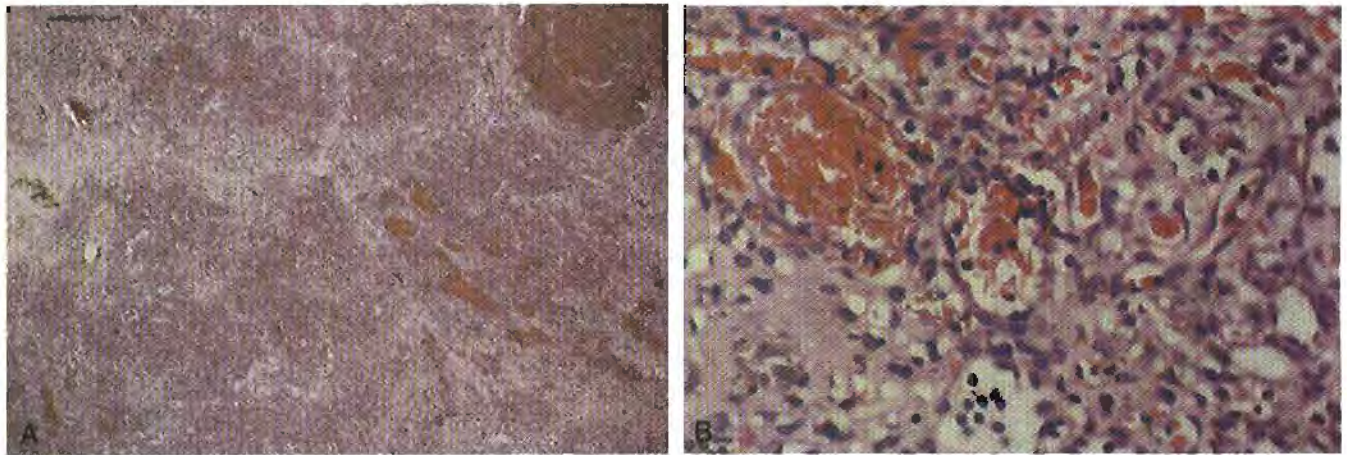


Figura 14-11

A. El bazo en la anemia de células falciformes (a pequeño aumento). La pulpa roja con sus cordones y sinusoides está muy congestiva; entre las áreas congestivas hay también zonas pálidas de fibrosis debidas a lesiones isquémicas. B. A gran aumento, los sinusoides esplénicos están dilatados y llenos de hematíes falciformes. (Cortesía del Dr. Darren Wirthwein, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

pulmonares, y muchos pacientes tienen cor pulmonale. El estancamiento de la sangre en los vasos del tejido subcutáneo produce úlceras en las piernas de los pacientes adultos, algo que es raro en los niños. La mayor liberación de hemoglobina provoca la formación de cálculos biliares pigmentarios en algunos individuos, y todos los pacientes tienen hiperbilirrubinemia en las fases de hemólisis activa.

**Evolución clínica.** Por la descripción de la enfermedad realizada hasta aquí se deduce que estos pacientes están amenazados por problemas derivados de: 1) la anemia intensa, 2) las complicaciones vasooclusivas, y 3) la hiperbilirrubinemia crónica<sup>13</sup>. La mayor susceptibilidad a las infecciones es otra amenaza, cuya base es multifactorial: 1) el bazo funciona mal porque la eritrofagocitosis contrarresta la capacidad de este órgano para eliminar las bacterias de la sangre; 2) en fases

más avanzadas, la fibrosis completa del bazo anula su importante papel como filtro de los microorganismos vehiculados por la sangre; y 3) los defectos de la vía alternativa del complemento deterioran la opsonización de las bacterias encapsuladas, como neumococos y Haemophilus influenzae. La septicemia y la meningitis debida a estos dos microorganismos son la causa más frecuente de muerte en los niños con anemia de células falciformes.

La hemólisis crónica provoca una anemia bastante grave, con valores del hematócrito que oscilan del 18 al 30 %. La hemólisis se acompaña de intensa reticulocitosis e hiperbilirrubinemia. La falciformación irreversible afecta a un 5 a 15 % de los hematíes, pudiéndose ver fácilmente en los frotis de sangre periférica. El curso prolongado de la enfermedad se ve interrumpido con frecuencia por una serie de «crisis». Las *crisis vasooclusivas*, llamadas también *crisis dolorosas*, consisten en episodios de lesiones hipóxicas e infartos acompañados de intenso dolor en la región afectada. Habitualmente no se descubren las causas predisponentes, aunque se ha observado su asociación con las infecciones, la deshidratación y la acidosis, circunstancias todas que favorecen la falciformación. Los sitios más afectados por estos episodios vasooclusivos son los huesos, pulmones, hígado, bazo y pene. En los niños, las *crisis dolorosas óseas* son sumamente frecuentes y, a menudo, difíciles de distinguir de una osteomielitis aguda. Normalmente, se manifiestan por el llamado *síndrome mano-pie*, debido a la dactilitis de los huesos de esas partes del cuerpo<sup>14</sup>. De igual modo, la afectación pulmonar puede manifestarse por fiebre, tos, dolor torácico y un infiltrado pulmonar. Este *síndrome torácico agudo* puede deberse también, en algunos casos, a una infección pulmonar. La hipoxia del sistema nervioso central puede manifestarse por convulsiones o ictus. Las úlceras de las piernas son otra consecuencia más de la tendencia a la vasooclusión. Las *crisis aplásicas* suponen el cese temporal de la actividad de la médula ósea y suelen estar desencadenadas por la infección de los precursores eritroides por un parvovirus. Los reticulocitos desaparecen de la sangre periférica y la anemia empeora bruscamente. La llamada *crisis de secuestro*



Figura 14-12

Bazo muy encogido de un paciente con anemia de células falciformes. (Cortesía de los Dres. Dennis Burns y Darren Wirthwein, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

puede observarse en los niños con esplenomegalia. El secuestro masivo de los hematíes deformados produce aumento rápido del tamaño del bazo, hipovolemia y, a veces, shock. Este cuadro puede contrarrestarse con transfusiones de sangre. Los varones pueden presentar bruscamente priapismo doloroso, debido a ingurgitación vascular del pene. La hipoxia crónica produce deterioro generalizado del crecimiento y el desarrollo, así como lesiones de órganos tales como el bazo, corazón, riñones y pulmones. Antes de finalizar esta descripción, hay que insistir en que las manifestaciones clínicas de la drepanocitosis varían mucho. Por razones no bien aclaradas, algunos individuos quedan incapacitados por las crisis vasooclusivas repetidas, mientras que otros sólo presentan síntomas leves.

El diagnóstico suele hacerse fácilmente por las manifestaciones clínicas y por el aspecto de las extensiones de sangre periférica. Además, se puede confirmar con varias pruebas demostrativas de la falciformación que, en general, se basan en mezclar la sangre del paciente con un reactivo que consume oxígeno, como el metabisulfito, para provocar la falciformación. Además, la electroforesis de la hemoglobina permite demostrar la movilidad específica de la HbS. El diagnóstico prenatal puede realizarse con técnicas moleculares que analizan el DNA fetal obtenido por amniocentesis o por biopsia de las vellosidades coriónicas. El pronóstico de los pacientes con anemia drepanocítica ha mejorado considerablemente gracias al perfeccionamiento de los cuidados de sostén. Alrededor del 90 % de los pacientes llegan a los 20 años de edad, y cerca del 50 % sobrepasan el quinto decenio de la vida. Se ha logrado un avance importante en el tratamiento de la anemia drepanocítica al saberse que la HbF retrasa la falciformación. El tratamiento de los pacientes cancerosos con hidroxiurea produce un aumento espectacular de la concentración de HbF en los hematíes y descende simultáneamente la frecuencia de las crisis vasooclusivas<sup>15</sup>. Ya se está realizando un estudio intensivo del mecanismo por el que se produce el «nuevo despertar» de los genes de la HbF<sup>16</sup>.

### SÍNDROMES TALASÉMICOS

Los síndromes talasémicos son un grupo heterogéneo de trastornos mendelianos, caracterizados todos ellos por la falta de síntesis de una de las dos cadenas de la globina,  $\alpha$  o  $\beta$ , de la HbA ( $\alpha_2\beta_2$ ). La talasemia  $\beta$  consiste en un déficit de síntesis de la cadena  $\beta$ , mientras que la talasemia  $\alpha$  se debe al déficit

de síntesis de la cadena  $\alpha$ . Las consecuencias hematológicas de la disminución de la síntesis de una cadena de la globina dependen no sólo de la baja concentración de la hemoglobina intracorpúscular (hipocromía), sino también del exceso relativo de la otra cadena. Por ejemplo, en la talasemia  $\beta$ , sobran cadenas  $\alpha$ . Como consecuencia, las cadenas  $\alpha$  sobrantes tienden a agregarse y a formar inclusiones dentro de los eritrocitos y sus precursores, provocando la destrucción prematura de los eritroblastos que están madurando en la médula ósea (*eritropoyesis ineficaz*) y la lisis de los hematíes maduros en el bazo (*hemólisis*).

### Talasemias $\beta$

La alteración común a todas las talasemias  $\beta$  es la ausencia completa o la disminución de la síntesis de las cadenas estructuralmente normales de la globina  $\beta$  sin deterioro de la síntesis de las cadenas  $\alpha$ . No obstante, existen variaciones tanto de la gravedad clínica de la anemia resultante, como de la base bioquímica y genética del déficit de las cadenas de la globina  $\beta$ . Podemos comenzar esta exposición estudiando las lesiones moleculares de la talasemia  $\beta$ , para describir después las variedades clínicas y los defectos moleculares subyacentes.

**Patogenia molecular.** La hemoglobina del adulto, o HbA, tiene dos cadenas  $\alpha$  y dos cadenas  $\beta$ . Las cadenas  $\beta$  son codificadas por dos genes de la globina  $\beta$ , situados cada uno de ellos en uno de los cromosomas 11. Por el contrario, hay dos pares de genes funcionantes de la globina  $\alpha$  en cada uno de los cromosomas 16.

Los cuadros de la talasemia  $\beta$  pueden clasificarse en dos grupos: 1) la talasemia  $\beta^0$ , asociada a la ausencia total de las cadenas  $\beta$  en el estado homocigótico; y 2) la talasemia  $\beta^+$ , caracterizada por una síntesis escasa, pero todavía detectable, de globina  $\beta$  en el estado homocigótico. Al descifrar la secuencia de los genes clonados de la globina  $\beta$  procedente de los pacientes con talasemia, se han encontrado aproximadamente 100 mutaciones responsables de la talasemia  $\beta^0$  o de la talasemia  $\beta^+$ <sup>17</sup>. La mayoría de ellas son mutaciones puntuales. Frente a la talasemia  $\alpha$ , que se estudiará más adelante, en la talasemia  $\beta$  son poco frecuentes las deleciones de genes. En los textos especializados se encontrarán los detalles de estas mutaciones y de sus consecuencias sobre la síntesis de la globina  $\beta$ <sup>18</sup>. Citaremos algunos ejemplos ilustrativos (Fig. 14-13).

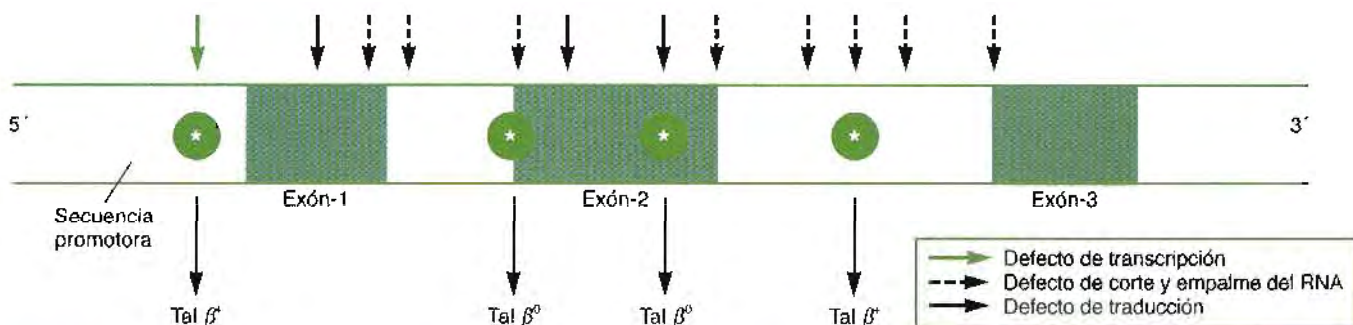


Figura 14-13

Representación esquemática de gen de la globina  $\beta$ , con algunos de los sitios donde se han localizado mutaciones puntuales que producen talasemia.

- **Mutaciones en la región del promotor.** Algunas mutaciones puntuales dentro de las secuencias del promotor disminuyen la unión de la RNA polimerasa y reducen por tanto la velocidad de transcripción en un 75 a 80 %. Como se sintetiza algo de globina  $\beta$ , los pacientes presentan la talasemia  $\beta$ .
- **Mutaciones de los terminadores de la cadena.** Hay dos clases de mutaciones que pueden provocar la interrupción prematura de la traducción del mRNA. Una mutación puntual en uno de los exones puede dar lugar a la formación de un codón de detención; otras veces, la sustitución de un solo nucleótido o una pequeña deleción altera el marco de lectura del mRNA, e introduce codones de detención más abajo de la cadena polipeptídica, los cuales interrumpen la síntesis de la proteína (mutaciones por desplazamiento del marco de lectura; véase Capítulo 6). La terminación prematura de la cadena por cualquiera de estos dos mecanismos da lugar a la formación de fragmentos no funcionantes del gen de la globina  $\beta$ , que producen la talasemia  $\beta^0$ .
- **Mutaciones por corte y empalme.** Las mutaciones que producen un ensamblaje anómalo son la causa más frecuente de la talasemia. La mayoría de ellas afectan a los intrones, pero algunas están situadas en los exones. Si la mutación altera las uniones de empalme normal, no se produce el ensamblaje, y todo el mRNA formado es anormal. El mRNA no ensamblado se degrada dentro del núcleo celular y se produce la talasemia  $\beta^0$ . Sin embargo, algunas mutaciones afectan a intrones que están alejados del sitio normal del empalme intrón-exón. Estas mutaciones generan nuevos sitios sensibles a la acción de las enzimas de corte y empalme en lugares anormales (dentro de un intrón, por ejemplo). Como los sitios del ensamblaje normal no están afectados, se producen empalmes normales y anormales, dando lugar asimismo a formas normales y anormales del mRNA de la globina  $\beta$ . Estos pacientes presentan talasemia  $\beta^+$ .

Cuando la síntesis de la globina  $\beta$  disminuye, la anemia se desarrolla a través de dos mecanismos (Fig. 14-14). Existe, por supuesto, falta de formación suficiente de HbA, de modo que la concentración total de hemoglobina en los hematíes (MCHC) es baja y los eritrocitos son hipocrómicos. Mucho más importante es el efecto sobre la supervivencia de los hematíes y sus precursores, que aparece secundariamente al desequilibrio entre la síntesis de las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$ . Como la síntesis de cadenas se mantiene intacta, la mayoría de esas cadenas no encuentran el complemento de cadenas  $\beta$  a las que deberían unirse. En consecuencia, las cadenas  $\alpha$  libres forman agregados muy inestables que precipitan dentro de los normoblastos bajo la forma de inclusiones insolubles. Esto va seguido de diversos efectos indeseables, el más importante de los cuales es una lesión de la membrana que provoca pérdida de  $K^+$  y menor síntesis de DNA. La consecuencia final es la muerte por apoptosis de los precursores eritroides de la médula ósea, un fenómeno conocido como eritropoyesis ineficaz.<sup>19</sup> En los pacientes graves, se calcula que un 70 a 85 % aproximadamente de los normoblastos medulares sufren apoptosis. Los hematíes con inclusiones derivados de los precursores que se salvan de la muerte intracelular están más expuestos a ser destruidos en el bazo. Las inclusiones lesionan las membranas celulares, disminuyen su deformabilidad y se convierte en un «bocado apertoso» para los fagocitos del bazo. El componente hemolítico provoca un considerable acortamiento de la supervivencia de los hematíes.

En la talasemia  $\beta$  grave, la intensa anemia producida por la eritropoyesis ineficaz y la hemólisis da lugar a otros problemas. Se estimula la secreción de eritropoyetina, lo que provoca hiperplasia eritroide de la médula ósea y, con frecuencia, fuera de ella. La masiva eritropoyesis invade la cortical ósea, altera el crecimiento óseo y produce otras alteraciones esqueléticas, que se describen más adelante. La hematopoyesis extramedular afecta al hígado y al bazo y, en casos extremos, produce masas extraóseas en el tórax, abdomen y pelvis. Otra consecuencia desastrosa de la talasemia  $\beta$  grave (y también de otros procesos causantes de eritropoyesis ineficaz) es la absorción excesiva del hierro de los alimentos. Esto, unido a la acumulación de hierro secundaria a las repetidas transfusiones que necesitan estos pacientes, causa un estado de sobrecarga de hierro, que suele ir seguido de lesión secundaria de los órganos parenquimatosos, que afecta especialmente al hígado sobrecargado de hierro y, a veces, produce hemocromatosis secundaria (Capítulo 19).

**Síndromes clínicos.** La clasificación clínica de las talasemias  $\beta$  se basa en la gravedad de la anemia, y ésta depende a su vez de la clase de defecto genético ( $\beta^+$  o  $\beta^0$ ), así como de la dotación genética (homocigótica o heterocigótica)<sup>20</sup>. En general, los individuos homocigotos para los genes de la talasemia  $\beta$  ( $\beta^+/ \beta^+$  o  $\beta^0/ \beta^0$ ) padecen una anemia grave que exige transfusiones, y se dice que tienen talasemia  $\beta$  mayor. Los heterocigotos tienen un gen normal ( $\beta^+/ \beta$  o  $\beta^0/ \beta$ ) y esto permite una síntesis de globina  $\beta$  lo suficientemente normal para que los sujetos afectados permanezcan asintomáticos y tengan solamente una anemia leve. Este proceso se llama talasemia  $\beta$  menor o rasgo de talasemia  $\beta$ . Hay una tercera forma clínica, cuya gravedad es intermedia: la llamada talasemia intermedia. Estos pacientes tienen anemia intensa, pero no llegan a necesitar transfusiones periódicas. Genéticamente, los cuadros intermedios son heterogéneos y abarcan variedades leves de talasemia  $\beta^+$  homocigótica, algunas formas graves de talasemia  $\beta$  heterocigótica ( $\beta^0/ \beta$  o  $\beta^+/ \beta$ ) y la doble heterocigosidad de los genes  $\beta^+$  y  $\beta^0$  (genotipo  $\beta^+/ \beta^0$ ). No se describen por separado todas las manifestaciones clínicas y morfológicas, pero pueden deducirse del estudio que sigue a continuación sobre las talasemias mayor y menor.

**Talasemia mayor.** Los genes de la talasemia  $\beta$  son los más frecuentes y la talasemia mayor es la variedad más común en los países mediterráneos, partes de África y el Sureste asiático. En EE.UU., la incidencia máxima se observa en emigrantes de esas regiones. Como se señala en la Tabla 14-3, el genotipo de estos pacientes suele ser  $\beta^+/ \beta^+$  o  $\beta^0/ \beta^0$ . Hay algunos casos que son  $\beta^0/ \beta^+$  (heterocigotos dobles, si ambos padres son portadores de  $\beta^+$  y  $\beta^0$ ). En todos estos genotipos, la anemia es grave y empieza a manifestarse 6 a 9 meses después de nacer, cuando la síntesis de la hemoglobina pasa de HbF a HbA. En los pacientes no transfundidos, los valores de hemoglobina oscilan entre 3 y 6 g/dL. En los frotis de sangre periférica hay alteraciones intensas: intensa anisocitosis (hematíes de tamaño variable) con muchos eritrocitos pequeños y prácticamente incoloros (microcitos hipocrómicos). A menudo se ven formas anormales, como dianocitos (así llamados por la escasa cantidad de hemoglobina que tienen en el centro), hematíes punteados y fragmentados. Las inclusiones corresponden a agregados de las cadenas que, como son eliminados por el bazo, no aparecen en la sangre periférica. La cifra de reticulocitos es elevada, pero debido a la eritropoyesis ineficaz es menor de lo que podría deducirse por la intensidad de la ane-

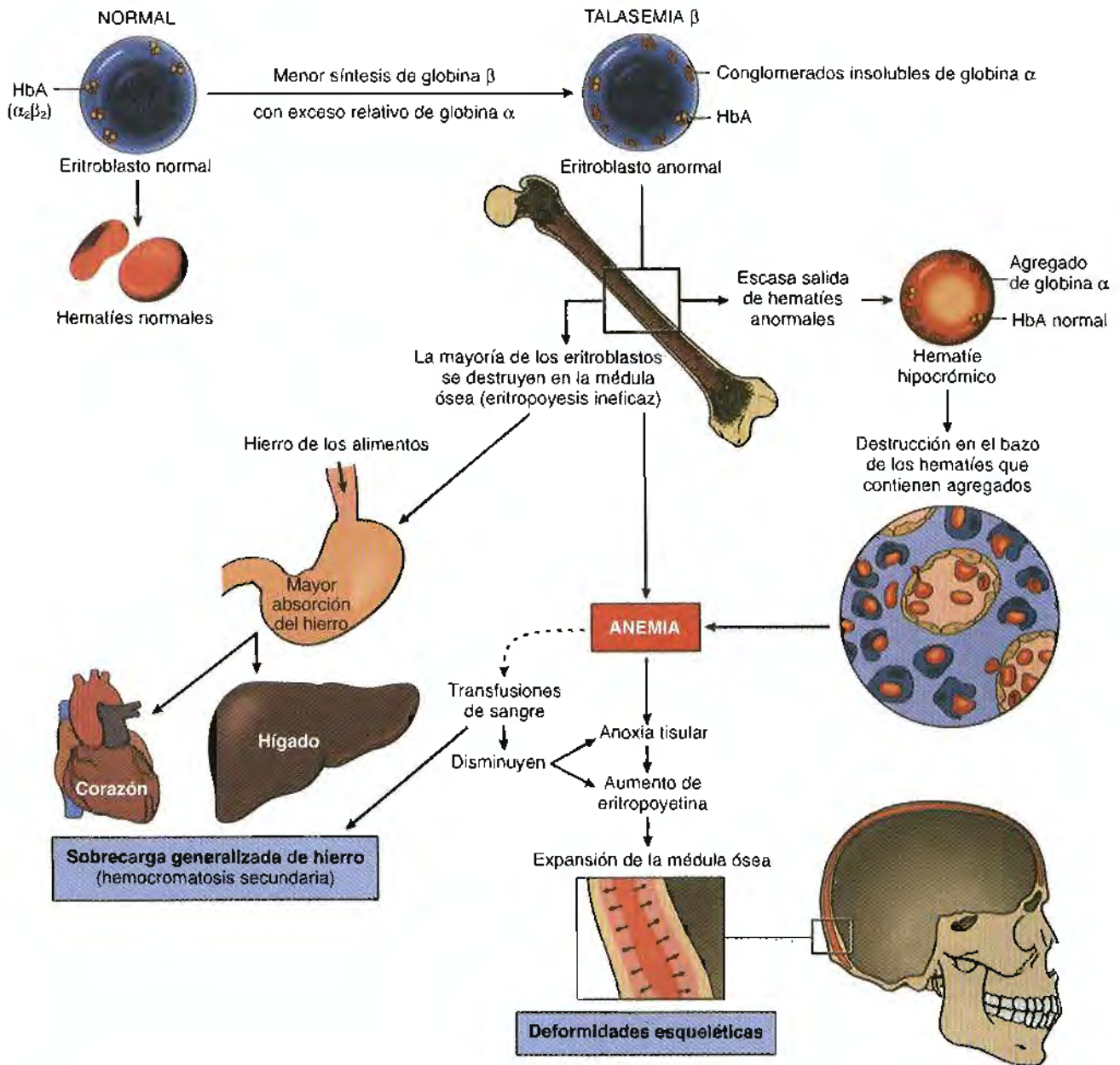


Figura 14-14

Patogenia de la talasemia  $\beta$  mayor. Obsérvese que los agregados de globina en exceso no se ven en los frotis sanguíneos ordinarios. Las transfusiones de sangre, por un lado, corrigen la anemia y atenúan el estímulo para la secreción de eritropoyetina y las deformidades inducidas por la expansión de la médula ósea; pero por otro lado provocan sobrecarga de hierro en el organismo.

mia. También se ven cantidades variables de normoblastos con poca hemoglobina. Los hemátios no contienen nada de HbA (genotipo  $\beta^0/\beta^0$ ) o pequeñas cantidades de ella (genotipo  $\beta^+/ \beta^+$ ). La HbF está muy aumentada y de hecho constituye la principal hemoglobina de los hemátios. Los niveles de HbA<sub>2</sub> pueden ser normales, bajos o elevados.

**MORFOLOGÍA.** Las principales alteraciones morfológicas, además de los caracteres de todas las anemias hemolíticas, se encuentran en la médula ósea y

el bazo. En los pacientes que no han sido transfundidos, hay gran proliferación medular, especialmente en los huesos de la cara, que provoca adelgazamiento de la cortical ósea y neoformación ósea de la superficie externa, lo que se manifiesta por la imagen radiológica del «cráneo en cepillo» (Fig. 14-15). La intensa hepatoesplenomegalia se debe a la hiperplasia de las células reticuloendoteliales, secundaria a la intensa eritrofagocitosis y a la hematopoyesis extramedular. El bazo puede pesar hasta 1500 g.



Tabla 14-3. CLASIFICACIÓN CLÍNICA Y GENÉTICA DE LAS TALASEMIAS

Nomenclatura clínica	Genotipo	Enfermedad	Genética molecular
<b>Talasemias <math>\beta</math></b>			
Talasemia mayor	Talasemia $\beta^0$ homocigótica ( $\beta^0/\beta^0$ ) Talasemia $\beta^+$ homocigótica ( $\beta^+/\beta^+$ )	Grave, requiere transfusiones repetidas de sangre	Raras deleciones de genes en $\beta^0/\beta^0$ Defectos de la transcripción, procesamiento o traducción del mRNA de la globina $\beta$
Talasemia intermedia	$\beta^0/\beta^+$ $\beta^+/ \beta^+$	Grave, pero no exige transfusiones periódicas	
Talasemia menor	$\beta^0/\beta$ $\beta^+/\beta$	Asintomática, con anemia leve o nula; alteraciones visibles de los hematíes	
<b>Talasemias <math>\alpha</math></b>			
Portador asintomático	$-\alpha/\alpha$	Asintomático; sin alteraciones de los hematíes	Deleciones de genes principalmente
Rasgo de talasemias $\alpha$	$-\alpha/\alpha$ (asiática) $-\alpha^0/\alpha$ (del África negra)	Asintomática, como la talasemia $\beta$ menor	
Enfermedad de la HbH	$-\alpha/\alpha$	Grave	
Hidropesía fetal	$-\alpha/-$	Muerte intrauterina	

Casi todos los pacientes tienen hemosiderosis y a veces incluso hemocromatosis secundaria, dos manifestaciones de la sobrecarga de hierro (Capítulo 19). El depósito excesivo de hierro se debe a las numerosas transfusiones y al aumento de absorción del hierro dietético, esto último como consecuencia de la eritropoyesis ineficaz. El exceso de hierro en el cuerpo lesiona diversos órganos, como el corazón, hígado y páncreas (Capítulo 19).

La evolución clínica de la talasemia  $\beta$  mayor es breve porque los niños, salvo que sean transfundidos, sufren retraso del crecimiento y fallecen a temprana edad por las graves consecuencias de la anemia. Las transfusiones de sangre no sólo mejoran la anemia, sino que también suprimen los fenómenos secundarios relacionados con la eritropoyesis excesiva. Las manifestaciones clínicas pueden deducirse partiendo de las alteraciones morfológicas y hematológicas. Si sobreviven lo bastante, la cara de los pacientes se vuelve más grande y algo deforme. Suele haber hepatoesplenomegalia. La afectación cardíaca debida a la progresiva sobrecarga de hierro con hemocromatosis secundaria (Capítulo 19) es una causa importante de muerte incluso en los pacientes que, por lo demás, podrían sobrevivir gracias a las transfusiones. Para disminuir la sobrecarga de hierro, la mayoría de los pacientes son tratados con quelantes. Con las transfusiones y los quelantes, muchos pacientes llegan al tercer decenio de la vida, pero, en general, el pronóstico sigue siendo funesto. Actualmente, el único tratamiento que permite la curación es el trasplante de médula ósea de un hermano HLA-idéntico. El diagnóstico prenatal puede hacerse por análisis molecular del DNA.

**Talasemia menor.** Esta forma es mucho más frecuente que la talasemia mayor, y afecta lógicamente a los mismos grupos étnicos. En la mayoría de los casos, estos pacientes son heterocigotas para el gen  $\beta^+$  o  $\beta^0$ . Se cree que el rasgo talasémico confiere resistencia frente al paludismo por *P. falciparum*, lo que justifica su prevalencia en aquellas partes del mundo donde el paludismo es endémico. Los individuos con rasgo talasémico permanecen casi siempre asintomáticos, y la anemia, si la tienen, es leve. En el frotis de sangre periférica suelen encontrarse algunas alteraciones de los hematíes, como hipocromía, microcitosis, punteado basófilo y dianocitos. La médula ósea muestra ligera hiperplasia eritroide. Un hallazgo característico en la electroforesis de la hemoglobina es el aumento de la HbA<sub>2</sub>, que puede representar el 4 al 8 % de toda la hemo-

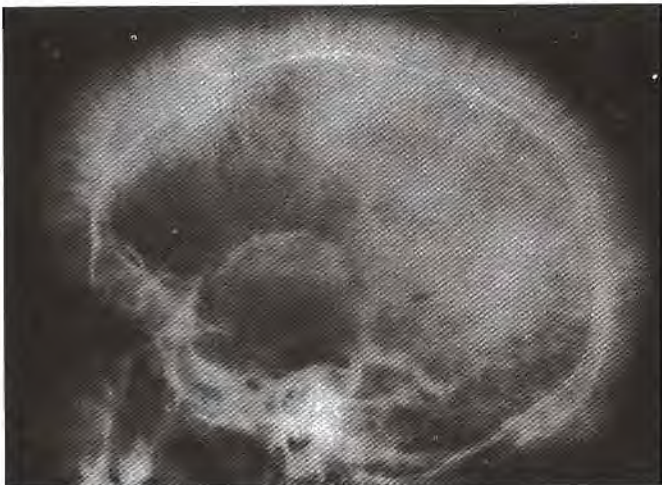


Figura 14-15

Talasemia: radiografía en la que se observa la neoformación ósea que aparece en la tabla externa del cráneo, en forma de irradiaciones divergentes produciendo una imagen de «cráneo en cepillo». (Cortesía del Dr. Jack Reynolds, Department of Radiology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

globina (normal,  $2.5 \pm 0.3\%$ ). Los niveles de HbF pueden ser normales o ligeramente altos. El diagnóstico del rasgo de talasemia  $\beta$  es importante por dos motivos: 1) para distinguirlo de la anemia hipocrómica microcítica por déficit de hierro, y 2) para el consejo genético. La importancia de distinguir el rasgo talasémico de la anemia ferropénica reside en que esta última mejora administrando hierro, mientras que aquél puede empeorar. La distinción suele lograrse determinando el hierro sérico, la capacidad total de fijación del hierro y la ferritina sérica (véase Anemia ferropénica). También es útil la electroforesis de la hemoglobina.

### Talasemias $\alpha$

Estos trastornos se caracterizan por la síntesis disminuida (talasemia  $\alpha^+$ ) o nula (talasemia  $\alpha^0$ ) de las cadenas de la globina  $\alpha$ . Como normalmente hay cuatro genes de la globina  $\alpha$ , la gravedad de los síndromes clínicos es muy variable, según el número de genes afectados. Al igual que en las talasemias  $\beta$ , la anemia se debe a la falta de hemoglobina suficiente y a las consecuencias del exceso de cadenas no- $\alpha$  ( $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ) que no encuentran pareja a la que unirse. Sin embargo, la situación es algo complicada porque las cadenas no- $\alpha$  se sintetizan normalmente en momentos distintos del desarrollo. Por tanto, el recién nacido con talasemia  $\alpha$  tiene un exceso de cadenas de globina  $\gamma$  sin aparear, lo que conduce a la formación de tetrámeros  $\gamma_4$  que dan lugar a la llamada hemoglobina Barts; en cambio, en los adultos, las cadenas sobrantes de globina  $\beta$  se agregan y forman tetrámeros llamados HbH. Como, en general, las cadenas no- $\alpha$  forman agregados más solubles y menos tóxicos que los derivados de las cadenas  $\alpha$ , la anemia hemolítica y la eritropoyesis ineficaz tienden a ser menos graves que en las talasemias  $\beta$  con un grado equivalente de desequilibrio entre las cadenas. En la talasemia  $\alpha$  se han encontrado diversas alteraciones moleculares. Sin embargo, a diferencia de la talasemia  $\beta$ , la causa más frecuente de síntesis disminuida de cadenas  $\alpha$  parece ser la delección de los genes de la globina  $\alpha$ .

**Síndromes clínicos.** Su clasificación se basa en el número y posición de los genes ausentes de la globina  $\alpha$ , pues de ello depende el cuadro clínico. Los genes de la globina  $\alpha$  están formando parejas en cada uno de los cromosomas 16. Cada gen de la globina  $\alpha$  contribuye normalmente a formar un 25% de las cadenas de globina  $\alpha$ , y puede sufrir delecciones independientemente de los otros genes de la globina  $\alpha$ . Lo mejor es estudiar la terminología de las talasemias  $\alpha$  siguiendo la Tabla 14-3, en la que se ofrecen los términos clínicos y sus equivalencias genéticas junto con las manifestaciones clínicas más destacadas. A continuación, se describen de forma resumida estos procesos.

**Estado de portador asintomático.** Se caracteriza por la delección de un solo gen de la globina  $\alpha$  y una disminución apenas detectable de la síntesis de las cadenas de la globina  $\alpha$ . Estos individuos, que poseen tres genes normales de la globina  $\alpha$ , están totalmente asintomáticos y no tienen anemia.

**Rasgo de talasemia  $\alpha$ .** Se caracteriza por la delección de dos genes de la globina  $\alpha$ . Los genes afectados pueden estar en el mismo cromosoma (conteniendo el otro los dos genes normales), o puede haber delección de un gen de la globina en cada uno de los dos cromosomas (Tabla 14-3). El primer genotipo citado es más frecuente en los asiáticos, mientras que el

segundo se observa en la población oriunda de África. Estos dos modelos hereditarios producen déficit de la misma cantidad de cadenas de la globina  $\alpha$ , y por tanto son idénticos clínicamente, pero la situación de genes ausentes establece una gran diferencia en cuanto a la probabilidad de que la descendencia padezca una talasemia  $\alpha$  grave (HbH o hidropesía fetal). Como se comprueba en la Tabla 14-3, la unión de dos personas de la población del África negra portadoras del rasgo talasémico con delección de dos genes  $\alpha$  en dos cromosomas separados no produciría una descendencia con la enfermedad de la HbH ni con hidropesía fetal.

El cuadro clínico del rasgo talasémico  $\alpha$  es idéntico al descrito en la talasemia  $\beta$  menor, es decir, anemia mínima o nula y ausencia completa de signos físicos.

**Enfermedad de la hemoglobina H.** Esta forma se asocia a la delección de tres de los cuatro genes de la globina  $\alpha$ . Como ya se ha comentado, la enfermedad de la HbH se observa principalmente en las poblaciones asiáticas y raras veces en personas de origen africano. Como sólo hay un gen normal para la síntesis de la globina  $\alpha$ , se forman muy pocas cadenas de globina  $\alpha$ , y hay mucha globina  $\beta$  sobrante cuyos tetrámeros forman la HbH. Esta hemoglobina H tiene una afinidad sumamente elevada por el oxígeno y, por tanto, no sirve para los intercambios del mismo. De ahí que la anemia del paciente sea aparentemente desproporcionada para la cantidad de hemoglobina. Incubando *in vitro* los hematíes con azul brillante de cresilo se pueden demostrar las inclusiones de HbH. La HbH oxidada precipita con esta técnica, pues es incapaz de resistir el estrés oxidativo. Esta propiedad de la HbH es la principal causa de la anemia, pues los hematíes viejos con precipitados de HbH oxidada son eliminados por el bazo. Estos pacientes tienen una anemia moderadamente intensa; el cuadro clínico se parece al de la talasemia  $\beta$  intermedia.

**Hidropesía fetal.** Ésta es la forma más grave de talasemia  $\alpha$ , y se debe a la ausencia de los cuatro genes de la globina  $\alpha$ . En el feto, las cadenas sobrantes de la globina  $\gamma$  forman tetrámeros (hemoglobina Bart), que tienen una enorme afinidad por el oxígeno y no son capaces de cederlo a los tejidos. Antiguamente, la grave anoxia tisular asociada a esta afección provocaba siempre la muerte intrauterina del feto; gracias a las transfusiones intraútero puede salvarse a muchos lactantes. El feto presenta gran palidez, edema generalizado y una hepatoesplenomegalia masiva parecida a la que se observa en la eritroblastosis fetal (Capítulo 11).

## HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA

A pesar de su rareza, este proceso ha fascinado a los hematólogos porque es el único ejemplo de anemia hemolítica que presenta un defecto adquirido, en lugar de hereditario, de la membrana de los hematíes. Antes de describir la base molecular de la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), conviene recordar que hay dos formas de que las proteínas queden sujetas a la doble capa de lípidos. La mayoría de las proteínas de la membrana tienen una secuencia que les permite incrustarse en la membrana celular (Fig. 14-16). Son las llamadas proteínas «transmembrana» (que cruzan de un lado a otro la membrana). Sin embargo, algunas proteínas no poseen una región (dominio) que abarque la membrana, sino que están incrustadas en la membrana celular gracias a un fosfolípido llamado glucosilfosfatidil-inositol (GPI). Pues bien, la HPN se

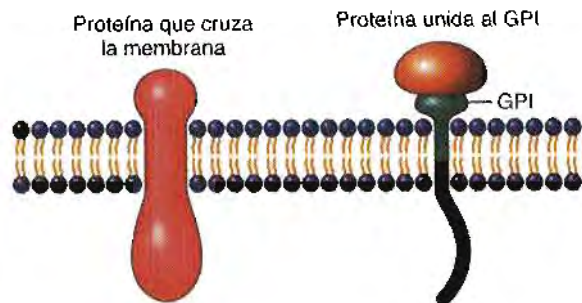


Figura 14-16

Dos clases de proteínas de la membrana: la que cruza de un lado a otro la membrana y la unida al glucosil fosfatidil inositol (GPI). Esta última se mantiene sujeta a la membrana celular gracias al glucosil fosfatidil inositol. En la HPN no puede sintetizarse la porción GPI y, por tanto, las proteínas de unión a la GPI no pueden expresarse en la membrana celular.

debe a una mutación del gen del fosfatidilinositol glucano A (PIGA), que es esencial para la síntesis de la molécula de sujeción GPI. Esta mutación somática del PIGA afecta a las células madre pluripotenciales; por tanto, la descendencia clonal de las células madre mutantes (hematíes, leucocitos, plaquetas) son deficientes en todas las proteínas que están unidas a la membrana celular por la molécula de sujeción GPI<sup>21</sup>. Hay varias proteínas unidas a la GPI que inactivan el complemento y, por tanto, cuando esas proteínas faltan, los hematíes se vuelven excepcionalmente sensibles a la lisis por el complemento endógeno. No todos los hematíes están afectados en los pacientes de HPN; hay un número considerable de ellos que son completamente normales, lo que indica que el clon mutante coexiste con la descendencia de unas células madre normales. Como la HPN es un proceso adquirido, no hay pruebas de que haya mayor incidencia familiar.

En la HPN, hay déficit de las proteínas ligadas a la GPI que regulan la actividad del complemento (factor acelerador de la desintegración o CD55; inhibidor de membrana de la lisis reactiva o CD59; y una proteína ligadora de C8). De todas ellas, la CD59 es la más importante porque inhibe la activación espontánea *in vivo* de la vía alternativa del complemento mediante la inactivación rápida de la convertasa 3. Estos defectos no se limitan a los hematíes: los granulocitos y las plaquetas son sensibles también a la lisis por acción del complemento.

Habitualmente, los pacientes tienen hemólisis intravascular, que es paroxística y nocturna solamente en un 25 % de los casos. La mayoría de los demás pacientes presentan una hemólisis crónica sin gran hemoglobinuria. A lo largo del prolongado curso de la enfermedad, la hemosiderinuria y la pérdida de hierro consiguiente conducen finalmente a un déficit de hierro. Las demás manifestaciones clínicas consisten en numerosos episodios de trombosis en las venas hepáticas, la porta y las venas cerebrales, que son mortales en un 50 % de casos. La evolución de esta enfermedad es crónica, con una supervivencia media de 10 años. Como la HPN es un proceso clonal adquirido de las células madre, puede evolucionar y transformarse en otros procesos patológicos de estas células, como la anemia aplásica o la leucemia aguda.

## ANEMIA INMUNOHEMOLÍTICA

Las anemias hemolíticas de este grupo se deben a mecanismos extracorpóreos. Aunque se las suele llamar anemias hemolíticas autoinmunitarias, es mejor la denominación de *anemias inmunoemolíticas* porque, en algunos casos, la reacción inmunitaria se desencadena al tomar un fármaco<sup>22</sup>. Estos procesos inmunoemolíticos se han clasificado de distintas maneras, pero casi siempre lo han hecho basándose en la naturaleza específica del anticuerpo responsable (Tabla 14-4).

Cualquiera que sea el anticuerpo, para distinguir a las anemias inmunoemolíticas de otras clases de anemia hemolítica es necesario demostrar los anticuerpos dirigidos contra los hematíes. El principal criterio diagnóstico es la *prueba de la antiglobulina de Coombs*, que se basa en la capacidad de los anticuerpos obtenidos de un animal y dirigidos contra las globulinas humanas de aglutinar los hematíes si esas globulinas se encuentran en la superficie de los eritrocitos. La dependencia térmica del anticuerpo ayuda más todavía a averiguar el tipo de anticuerpo. Ahora existen métodos inmunológicos cuantitativos para medir directamente estos autoanticuerpos.

**Anemia hemolítica por anticuerpos calientes.** Es la forma más frecuente de anemia hemolítica inmunitaria. El proceso es idiopático y primario en el 50 % de los pacientes; en el otro 50 % hay un proceso predisponente de fondo (Tabla 14-4) o algún fármaco que ha provocado una forma secundaria de anemia inmunoemolítica. La mayoría de los autoanticuerpos son inmunoglobulinas (Ig) G; sólo a veces se encuentran anticuerpos IgA. En esta forma de enfermedad hemolítica, el proceso que destruye a los hematíes no es, en su mayor parte, una hemólisis intravascular<sup>22</sup>, sino que depende de que los hematíes recubiertos de IgG se unen a los receptores Fc de los monocitos y de los macrófagos del bazo, y sufren cambios que los convierten en esferocitos. Esos cambios se originan cuando los hematíes recubiertos de IgG pierden porciones de su membrana durante los intentos de fagocitosis. *Seguidamente,*

### Tabla 14-4. CLASIFICACIÓN DE LAS ANEMIAS INMUNOHEMOLÍTICAS

#### Con anticuerpos calientes

Son anticuerpos de tipo IgG, que suelen fijar el complemento y actúan a 37 °C

- Primarios o idiopáticos
- Secundarios a
  - Linfomas y leucemias
  - Otros procesos neoplásicos
  - Trastornos autoinmunitarios (especialmente el lupus eritematoso sistémico)
  - Por fármacos

#### Con aglutininos frías

Son anticuerpos de tipo IgM, más activos *in vitro* entre 0 y 4 °C. Se disocian a 30 °C o más, fijan el complemento a temperaturas mayores, pero la aglutinación de las células por la IgM y el complemento sólo ocurre en las partes frías periféricas del cuerpo

- Agudas (infección por micoplasmas, mononucleosis infecciosa)
- Crónicas
  - Idiopática
  - Asociada a los linfomas

#### Con hemolisinas frías (hemoglobinuria paroxística nocturna)

Son anticuerpos IgG que se unen a los hematíes a temperaturas bajas, fijan el complemento y producen hemólisis cuando la temperatura se eleva a 30 °C

los esferocitos son secuestrados y eliminados por el bazo, el principal sitio donde se destruyen los hematíes en este proceso. De ahí que esta forma de anemia se caracterice por una moderada esplenomegalia.

Como ocurre en la mayoría de los procesos autoinmunitarios, la causa de la formación de autoanticuerpos se desconoce en gran parte. En muchas ocasiones sorprende que los anticuerpos se dirijan contra los antígenos del grupo sanguíneo Rh. Los mecanismos de la hemólisis inducida por fármacos se conocen mejor: intervienen dos mecanismos inmunitarios<sup>23</sup>:

- **El modelo del hapteno.** Ciertos fármacos, como la penicilina y las cefalosporinas, actúan como un hapteno y se combinan con la membrana del hematíe, favoreciendo la formación de anticuerpos, que reaccionan con el fármaco unido a la célula y provocan los fenómenos destructivos antes citados. Esta forma de anemia hemolítica suelen causarla los antibióticos en grandes dosis y aparece 1 a 2 semanas después de iniciar el tratamiento. En la anemia hemolítica inducida por fármacos, los anticuerpos se unen solamente al fármaco nocivo, pero en otros casos, como en la hemólisis inducida por la quinidina, los anticuerpos se dirigen contra un complejo formado por el fármaco y una proteína de la membrana. En cualquier caso de anemia hemolítica por fármacos, la destrucción de los hematíes puede ser intravascular, después de fijar el complemento, o extravascular a cargo del sistema reticuloendotelial.

- **El modelo de autoanticuerpos.** En este caso, el fármaco, por ejemplo, el hipotensor alfa metildopa, pone en marcha de alguna manera la formación de anticuerpos que se dirigen contra antígenos intrínsecos de los hematíes, especialmente los del grupo sanguíneo Rh. Un 10 % aproximadamente de los pacientes que toman metildopa presentan autoanticuerpos, que pueden detectarse con la prueba de Coombs. Sin embargo, sólo el 1 % presenta una hemólisis importante clínicamente.

**Anemia inmunohemolítica por aglutininas frías.** Esta variedad de anemia inmunohemolítica se debe a anticuerpos IgM caracterizados por su gran afinidad para unirse a los hematíes a temperaturas bajas (0 a 4 °C)<sup>24</sup>. Como los hematíes son aglutinados a bajas temperaturas, se conocen como aglutininas frías. Estos anticuerpos aparecen de forma *aguda* durante la fase de recuperación de ciertas infecciones, como la neumonía por micoplasma y la mononucleosis infecciosa. Esta forma de anemia hemolítica desaparece espontáneamente y raras veces provoca manifestaciones de hemólisis. Las aglutininas frías de tipo *crónico* aparecen de forma idiopática o en los procesos linfoproliferativos. Los anticuerpos producidos son monoclonales, lo que sugiere que su aparición se realiza por un mecanismo similar al de otras gammopatías monoclonales (Capítulo 15). Los síntomas derivan de la aglutinación *in vivo* de los hematíes y de la fijación del complemento en las partes distales del cuerpo, donde las temperaturas pueden ser inferiores a 30 °C. Por tanto, puede haber hemólisis intravascular. Sin embargo, en la mayoría de los casos, la IgM que va unida a los hematíes se libera cuando éstos vuelven a calentarse a 37 °C. De esta manera, el C3, y concretamente el C3b, queda unido a la membrana, volviéndola susceptible a la fagocitosis por los fagocitos mononucleares del hígado y el bazo. La anemia hemolítica es de intensidad variable. Además, la obstrucción vascular causada por los conglomerados de hematíes produce palidez, cianosis de las partes expuestas al frío y fenómeno de Raynaud (Capítulo 12).

**Anemia hemolítica por hemolisinas frías.** Estos autoanticuerpos son característicos de la *hemoglobinuria paroxística al frío*, que se manifiesta por una hemólisis masiva aguda e intermitente acompañada a menudo de hemoglobinuria y que aparece tras la exposición del paciente al frío. La lisis depende claramente del complemento. Los autoanticuerpos son de tipo IgG y reaccionan con el antígeno del grupo sanguíneo P; se unen a los hematíes y fijan el complemento a temperaturas bajas. Cuando la temperatura se eleva, se produce la hemólisis gracias a la activación de la cascada lítica del complemento. El anticuerpo responsable se conoce también como anticuerpo de Donath-Landsteiner, antiguamente asociado a la sífilis. Hoy en día, la mayoría de los casos de hemoglobinuria paroxística al frío aparecen tras ciertas infecciones, como la neumonía por micoplasma, sarampión, parotiditis y algunos síndromes virales y «gripales» mal definidos. Se desconocen los mecanismos responsables de la formación de estos anticuerpos.

## ANEMIA HEMOLÍTICA POR TRUMATISMOS DE LOS HEMATÍES

Los traumatismos físicos pueden provocar la rotura de los hematíes en diversas circunstancias. *Adquieren importancia clínica las anemias hemolíticas asociadas a las prótesis valvulares cardíacas y a la estrechez por obstrucción de los vasos sanguíneos.* La anemia hemolítica traumática es más intensa en los pacientes portadores de prótesis valvulares mecánicas que en los que tienen válvulas biológicas porcinas. En los pacientes con prótesis valvulares de cualquier clase, la lesión de los hematíes se debe a las fuerzas de cizalla generadas por las turbulencias de la corriente sanguínea y a los gradientes de presión anormales que producen las válvulas. Por otro lado, la anemia microangiopática es también una lesión mecánica resultante del aplastamiento que sufren los hematíes al atravesar los vasos anormalmente estrechos. Las estrecheces se deben principalmente al depósito generalizado de fibrina en la microcirculación, como ocurre en la coagulación intravascular diseminada, que se estudia más adelante en este capítulo. Otras causas de anemia hemolítica microangiopática son la hipertensión maligna, el lupus eritematoso sistémico, la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT), el síndrome hemolítico-urémico (SHU) y el cáncer diseminado. La mayoría de estos procesos se estudian en otro lugar de este libro. Aquí basta señalar que el rasgo común a todos esos procesos es la existencia de lesiones vasculares que predisponen a los hematíes circulantes a la lesión mecánica. Es frecuente que llame atención la morfología de los hematíes fragmentados (esquistocitos), de modo que en los frotis de sangre periférica pueden verse equinocitos, «hematíes en casco» y «hematíes en triángulo» (Fig. 14-17). Salvo en la PTT y en el cuadro afín del SHU, la hemólisis no es un problema clínico importante en la mayoría de los casos.

## Anemias por disminución de la eritropoyesis

La eritropoyesis insuficiente puede deberse al déficit de algún sustrato esencial para la formación de los hematíes. A este grupo pertenecen la anemia por déficit de vitamina B<sub>12</sub> y

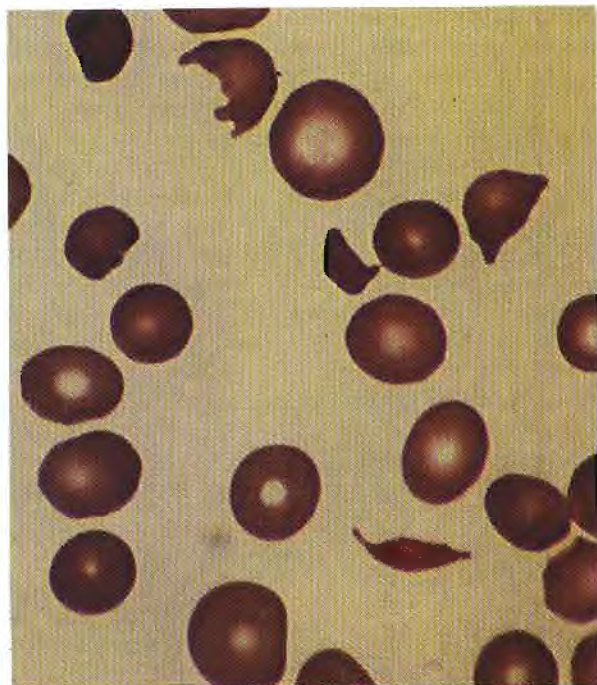


Figura 14-17

Anemia hemolítica microangiopática. Frotis de la sangre periférica de un paciente con síndrome hemolítico-urémico que muestra varios hematíes fragmentados. (Cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

folato, que se caracteriza por la síntesis defectuosa del DNA (anemias megaloblásticas), y las anemias ferropénicas, donde está disminuida la síntesis del hem. Otras causas de déficit de la eritropoyesis son: la anemia de las enfermedades crónicas y «la hipofunción de las células madre de la médula ósea», que abarca procesos tales como la anemia aplásica, la aplasia eritrocitaria pura y la anemia de la insuficiencia renal.

## ANEMIAS MEGALOBLÁSTICAS

A continuación, se describen en primer lugar los principales rasgos de estas anemias y luego se estudian las dos clases importantes de anemia megaloblástica: 1) la anemia perniciosa, o forma principal de la anemia por déficit de vitamina B<sub>12</sub>, y 2) la anemia por déficit de folato.

Dentro de las anemias megaloblásticas, se agrupan varias entidades cuyos rasgos comunes son: la *síntesis disminuida de DNA* y unas alteraciones morfológicas características en la sangre y la médula ósea. Como su nombre indica, los precursores eritroides y los hematíes tienen un tamaño anormalmente grande, que se supone relacionado con una maduración y división defectuosa de estas células. El fundamento exacto de estos cambios no se conoce del todo.

Más adelante se estudian algunas funciones metabólicas de la vitamina B<sub>12</sub>; por ahora basta con saber que la vitamina B<sub>12</sub> y el ácido fólico son coenzimas que intervienen en la síntesis del DNA. El déficit o la menor utilización de estas vitaminas provoca una maduración nuclear defectuosa por síntesis insuficiente o alterada del DNA. Sin embargo, la síntesis del

RNA y de las proteínas no se altera, así que el aumento de tamaño del citoplasma no se corresponde con la síntesis del DNA, y hay retraso o bloqueo de la mitosis. Parece haber por tanto una asincronía entre la maduración del citoplasma y la del núcleo.

**MORFOLOGÍA.** Algunos rasgos morfológicos son comunes a todas las formas de anemia megaloblástica. En la sangre periférica varía mucho la forma y tamaño de los hematíes (anisocitosis) que, sin embargo, son normocrómicos. **Muchos hematíes son grandes y ovals (macro-ovalocitos), con un volumen corpuscular medio mayor de 100  $\mu\text{m}^3$  (normal, 82 a 92).** Como son más gruesos de lo normal y están repletos de hemoglobina, la mayoría de los macrocitos carecen de la palidez central de los hematíes normales y pueden ser incluso «hipercrómicos» aunque la MCHC no está elevada. La cifra de reticulocitos es menor de lo normal y, cuando la anemia es intensa, en la sangre periférica aparecen de vez en cuando hematíes nucleados. **Los neutrófilos también son más grandes de lo normal (macropolimorfonucleares) y están hipersegmentados, es decir, que tienen cinco, seis o más lóbulos nucleares** (Fig. 14-18). La médula es hiper celular y se observan cambios megaloblásticos en todas las etapas del desarrollo de los hematíes. Las células más primitivas (promegaloblastos) son grandes, tienen un citoplasma intensamente basófilo y una cromatina nuclear característicamente fina (Fig. 14-19, célula A). Los nucleolos son grandes. Conforme estas células se diferencian y se cargan de hemoglobina, el núcleo conserva su fina cromatina y, por tanto, no se forman las típicas masas oscuras de cromatina propias de los normoblastos. Por ejemplo, los megaloblastos ortocromáticos tienen un citoplasma abundante, de color rosa, con bastante hemoglobina, pero el núcleo, en vez de ser picnótico, sigue siendo bastante grande e inmaduro, provocando una evidente disocia-

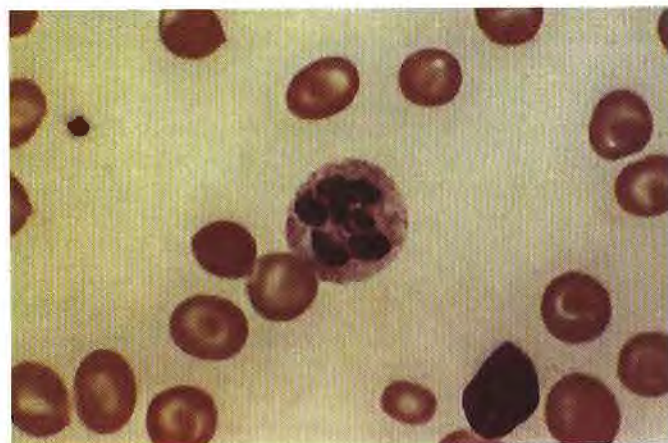


Figura 14-18

Extensión de la sangre periférica de un paciente con anemia megaloblástica donde se observa un neutrófilo con un núcleo hexalobulado (macro-polícito). (Cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)



Figura 14-19

Extensión de la médula ósea de un paciente con anemia megaloblástica. A a C, Megaloblastos en diversos estadios de diferenciación. Obsérvese que el megaloblasto ortocromático (B) contiene hemoglobina (como lo demuestra el color del citoplasma), pero que a diferencia del normoblasto ortocromático, el núcleo no es picnótico. Los precursores de los granulocitos también son grandes. (Cortesía del Dr. José Hernández, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

ción entre la maduración del núcleo y del citoplasma. Como la síntesis del DNA está alterada en todas las células en fase de proliferación, los precursores granulocíticos también muestran asincronía nucleocitoplásmica, dando lugar a metamielocitos y cayados gigantes, como antes se mencionó. Los megacariocitos también pueden ser anormalmente grandes y sus núcleos son multilobulados y abigarrados, aunque a veces su aspecto es bastante normal. Al aumentar la celularidad, parte o toda la grasa medular puede convertirse en médula roja. El cociente eritroide/mielode, que normalmente es 1:3, puede llegar a ser 1:1.

Estas alteraciones de la maduración dan lugar a la acumulación de megaloblastos en la médula, que forman hematíes en cantidades demasiado escasas; de ahí la anemia. Hay dos procesos simultáneos que acentúan más la anemia: 1) la eritropoyesis inefcaz, y 2) la mayor destrucción de los hematíes por hemólisis. La eritropoyesis inefcaz deriva de la destrucción intramedular de los megaloblastos, que se autohemolizan más fácilmente que los normoblastos y son englobados más fácilmente por los fagocitos mononucleares de la médula que los precursores eritroides normales. También hay destrucción prematura de los precursores de los granulocitos y las plaquetas, lo que provoca leucopenia y trombocitopenia. No se conoce bien la razón de la hemólisis excesiva que sufren los hematíes maduros; se su-

pone que está favorecida por algún defecto intracorpúscular y por algún factor plasmático mal caracterizado. Como ocurre en otros procesos hemolíticos, la destrucción acelerada de los hematíes puede causar, después de varios años, signos de sobrecarga de hierro leve o moderada (Capítulo 19).

**Anemias por déficit de vitamina B<sub>12</sub>: anemia perniciosa**

En el Cuadro 14-5 se citan las principales causas de anemia megaloblástica. Como se señaló al principio, la anemia perniciosa es una consecuencia importante del déficit de vitamina B<sub>12</sub>. *Lo que distingue a la anemia perniciosa de otras anemias megaloblásticas por déficit de vitamina B<sub>12</sub> es la causa de la malabsorción de dicha vitamina: una gastritis atrófica con falta de producción del factor intrínseco (FI).*

Antes de situar a la anemia perniciosa en el lugar que le corresponde dentro de las anemias por déficit de vitamina B<sub>12</sub> conviene estudiar el metabolismo de esta vitamina.

**Etiología del déficit de vitamina B<sub>12</sub>.** La vitamina B<sub>12</sub> es un complejo organometálico llamado cobalamina. En condiciones normales, el ser humano depende totalmente de los ali-

**Tabla 14-5. CAUSAS DE ANEMIA MEGALOBLÁSTICA**

**Déficit de vitamina B<sub>12</sub>**

- Por disminución del aporte
  - Dieta inadecuada, vegetarianos
- Por absorción disminuida
  - Déficit del factor intrínseco
    - Anemia perniciosa \*
    - Gastrectomía
  - Estados de malabsorción
    - Enfermedades difusas del intestino (p. ej., linfoma, esclerosis sistémica)
    - Resección del íleon, ileítis
    - Consumo excesivo por parásitos intestinales
    - Infección por botriocéfalos
  - Proliferación bacteriana excesiva en asas ciegas y divertículos intestinales
- Aumento de las necesidades
  - Embarazo, hipertiroidismo, cánceres diseminados

**Déficit de ácido fólico**

- Por disminución del aporte
  - Dieta inadecuada (alcoholismo, lactancia)
- Por absorción disminuida
  - Estados de malabsorción
  - Enfermedad intrínseca del intestino
  - Anticonvulsivos, anticonceptivos orales
- Aumento de las pérdidas
  - Hemodiálisis
- Aumento de las necesidades
  - Embarazo, lactancia, cáncer diseminado, aumento intenso de la hematopoyesis
- Menor utilización
  - Antagonistas del ácido fólico

**Falta de respuesta al tratamiento con vitamina B<sub>12</sub> o ácido fólico**

- Inhibidores metabólicos, p. ej., mercaptopurinas, fluorouracilo, citosina
- Trastornos no explicados
  - Anemia megaloblástica que responde a la piridoxina y tiamina
  - Eritroleucemia aguda (M6) (síndrome de DiGuglielmo)

Modificado de Bock WS: Megaloblastic anemias. En Wyngaarden JB, Smith LH (eds): Cecil Textbook of Medicine, 18th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1988, p 900.

mentos de origen animal para cubrir sus necesidades de vitamina B<sub>12</sub>. Los microorganismos son los que finalmente generan la cobalamina en la cadena alimentaria. Las plantas contienen poca cobalamina salvo la que aporta la contaminación bacteriana; los vegetarianos estrictos o las dietas macrobióticas no proporcionan por tanto cantidades suficientes de este nutriente esencial. Las necesidades diarias son del orden de 2 a 3 mg, y una dieta proporcionada normal contiene cantidades considerablemente mayores. Las reservas corporales de esta vitamina, cuando se conservan íntegras, duran años.

La absorción de la vitamina B<sub>12</sub> precisa del FI, que es secretado junto con el ácido clorhídrico por las células parietales de la mucosa del fundus gástrico (Fig. 14-20). Primero, la pepsina separa a la vitamina de las proteínas a las que está unida, en el medio ácido del estómago. Después, la vitamina liberada se une a las proteínas salivales ligadoras de la vitamina B<sub>12</sub>, llamadas cobalofilinas o ligadores R (rápidos). En el duodeno, los complejos R-vitamina B<sub>12</sub> se descomponen por acción de las proteasas pancreáticas, y la vitamina B<sub>12</sub> que queda libre se une al FI. Este complejo FI-vitamina B<sub>12</sub> llega al íleon y se fija a los receptores específicos del FI que poseen las células ileales. A continuación, la vitamina B<sub>12</sub> atraviesa la membrana citoplásmica y penetra en las células de la mucosa. Allí es captada por una proteína del plasma, la transcobalamina II, que la traslada al hígado y a otras células del cuerpo, especialmente al fondo común de proliferación rápida de la médula ósea y a la mucosa de revestimiento del tubo digestivo.

Con estos datos, ya se pueden comentar las distintas causas del déficit de vitamina B<sub>12</sub> (Tabla 14-5). Es evidente que la dieta debe ser insuficiente durante muchos años para que se agoten las reservas de B<sub>12</sub>. La absorción de esta vitamina puede alterarse si se anula cualquiera de los pasos anteriormente descritos. Cuando hay aclorhidria o falta de secreción de pepsina (como ocurre en algunos ancianos), la vitamina B<sub>12</sub> no se separa fácilmente de su unión a las proteínas. En la gastrectomía y en la anemia perniciosa no hay FI para transportarla hasta el íleon. Cuando se pierde la función exocrina del páncreas, aparece déficit de B<sub>12</sub> porque la vitamina no puede separarse de los complejos R-vitamina B<sub>12</sub>. La resección del íleon o una enfermedad ileal difusa son capaces de suprimir o lesionar el sitio donde se absorbe el complejo FI-vitamina B<sub>12</sub>. La parasitación por botriocéfalos que compiten con este nutriente puede provocar un estado carencial. En algunas circunstancias, como el embarazo, hipertiroidismo y el cáncer diseminado, las demandas de vitamina B<sub>12</sub> pueden ser tan grandes que provoquen un déficit relativo de la misma, aunque su absorción sea normal.

**Funciones bioquímicas de la vitamina B<sub>12</sub>.** Se conocen dos reacciones en el ser humano que necesitan vitamina B<sub>12</sub>. La metilcobalamina es un cofactor esencial de la enzima metionina sintasa que transforma la homocisteína en metionina (Fig. 14-21). En este proceso, la metilcobalamina cede su grupo metilo y se regenera a partir del ácido N<sup>5</sup>-metiltetrahidrofólico (N<sup>5</sup>-metil FH<sub>4</sub>), la principal forma de ácido fólico en el plasma, que luego se convierte en ácido tetrahidrofólico (FH<sub>4</sub>). El FH<sub>4</sub> es esencial, pues es necesario (a través de su derivado N<sup>5-10</sup>-metilén FH<sub>4</sub>) para convertir el monofosfato de desoxiuridina en monofosfato de desoxitimidina, que es un precursor inmediato del DNA. Se ha sostenido que la causa fundamental de la falta de síntesis del DNA en el déficit de vitamina B<sub>12</sub> es la menor disponibilidad de ácido tetrahidrofóli-

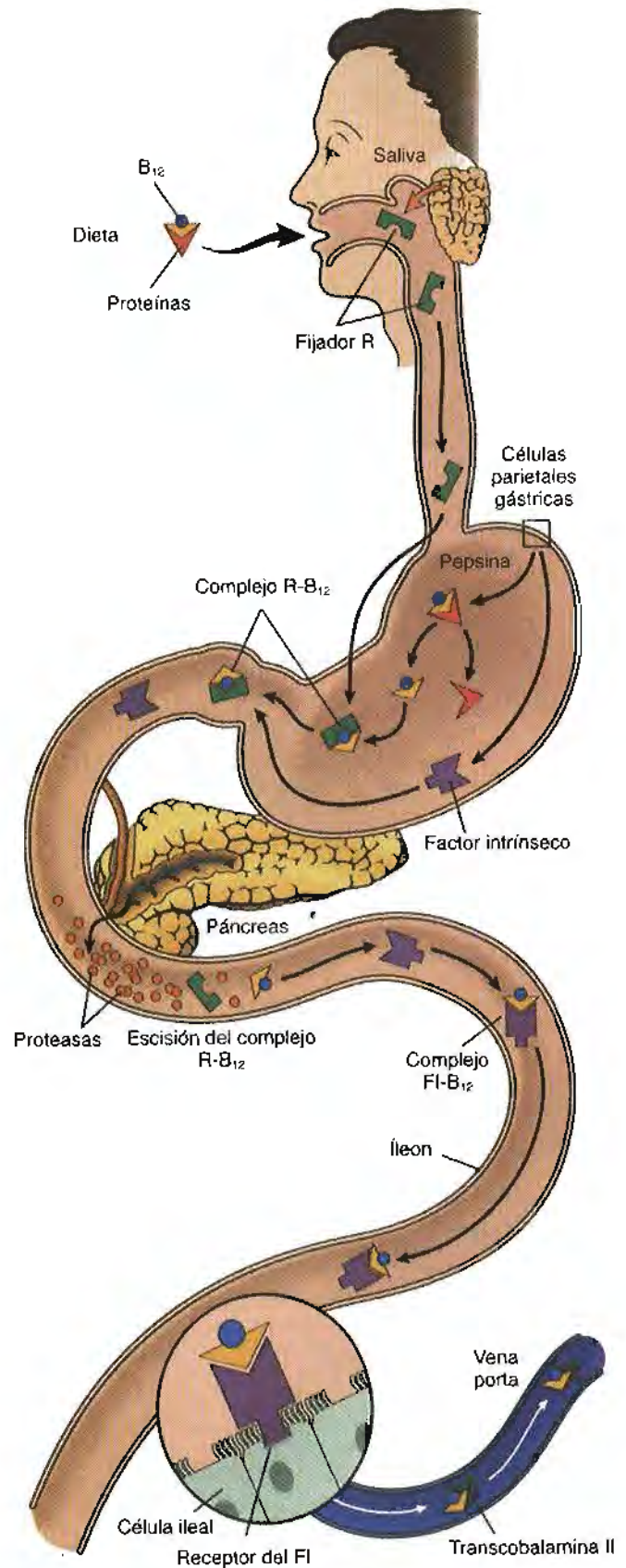


Figura 14-20

Dibujo esquemático de la absorción de la vitamina B<sub>12</sub>.

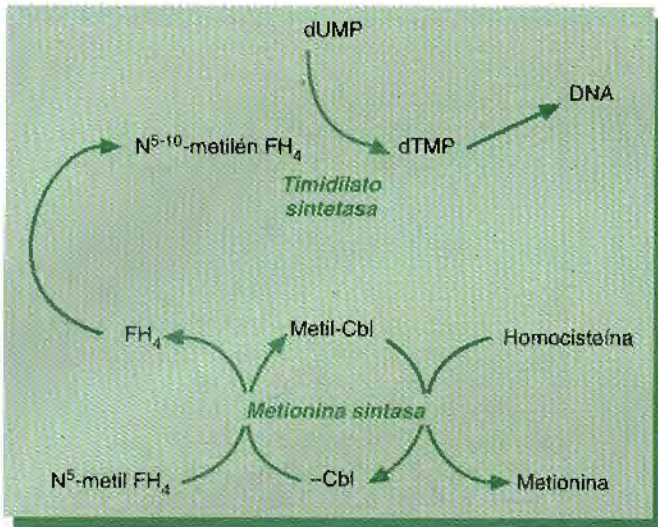


Figura 14-21

Esquema de la relación existente entre el  $N^5$ -metil  $FH_4$ , la metionina sintasa y la timidilato sintetasa. En el déficit de cobalamina, el folato es secuestrado en forma de  $N^5$ -metil  $FH_4$ . Éste acaba por privar a la timidilato sintetasa de su coenzima de folato ( $N^5,^{10}$ -metilén  $FH_4$ ) y así se altera la síntesis del DNA.

co, pues la mayor parte del mismo queda «atrapado» en forma de  $N^5$ -metil  $FH_4$ <sup>25</sup>. Además de ese atrapamiento del ácido tetrahidrofólico en su forma metilada, el déficit «interno» de ácido fólico por falta de vitamina  $B_{12}$  también puede estar causado por la falta de síntesis de las formas metabólicamente activas de los folatos, los poliglutamatos<sup>26</sup>. Para la síntesis de los poliglutamatos de folato se necesitan los grupos formato (de un solo átomo de carbono) derivados de la metionina, que a su vez se forma en una reacción dependiente de la vitamina  $B_{12}$  (Fig. 14-21). Cualquiera que sea el mecanismo del déficit interno de folato, la hipótesis de que la falta de folato es la causa inmediata de la anemia por déficit de vitamina  $B_{12}$  se apoya en la observación de que la anemia mejora al administrar ácido fólico.

En el déficit de vitamina  $B_{12}$  aparecen complicaciones neurológicas que todavía son un gran enigma<sup>27</sup>. Puesto que la administración de ácido fólico alivia la anemia megaloblástica secundaria al déficit de vitamina  $B_{12}$ , pero no mejora el déficit neurológico, tiene que haber un mecanismo diferente del déficit interno de folato que lo justifique. Antes se afirmó que existen dos reacciones que necesitan la vitamina  $B_{12}$ . Además de la reacción de transmetilación, citada anteriormente, la cobalamina participa en la isomerización de la metilmalonil-coenzima A en succinil-coenzima A, que requiere adenosilcobalamina como grupo prostético de la enzima metilmalonil-coenzima A mutasa. Por tanto, el déficit de vitamina  $B_{12}$  produce niveles elevados de metilmalonato, que se excreta por la orina en forma de ácido metilmalónico. El bloqueo de la vía metabólica del succinilo junto a la elevación de los niveles de metilmalonato y propionato (un precursor) podría llevar a la formación de ácidos grasos anormales, que posiblemente se incorporen a los lípidos neuronales. Este trastorno bioquímico favorecería la desintegración de la mielina y sería el responsable de algunas de las complicaciones neurológicas del déficit de vitamina  $B_{12}$  (Capítulo 30).

Tras este repaso del metabolismo de la vitamina  $B_{12}$  podemos volver a centrarnos de la anemia perniciosa.

**Incidencia.** La anemia perniciosa es algo más prevalente en los países escandinavos y «de habla inglesa», pero se observa en todos los grupos raciales, incluidos los negros e hispanos de EE.UU. Es una enfermedad de la edad avanzada, que suele diagnosticarse en los decenios quinto a octavo de la vida. Se sospecha que existe una notable predisposición genética, pero no está claro ni bien definido el tipo de transmisión genética. Como se verá más adelante, es probable que estos pacientes hereden una predisposición a formar autoanticuerpos.

**Patogenia.** Se cree que la anemia perniciosa es la consecuencia de una destrucción, mediada posiblemente por un mecanismo autoinmunitario, de la mucosa gástrica. La consiguiente *gastritis atrófica crónica* se caracteriza por la pérdida de células parietales, un abundante infiltrado de linfocitos y células plasmáticas, y por alteraciones nucleares de las células de la mucosa parecidas a las que se observan en los precursores eritroides. Estos cambios morfológicos se acompañan de varias reacciones inmunitarias. Muchos pacientes con anemia perniciosa, aunque no todos, tienen tres clases de anticuerpos. Un 75 % aproximadamente tienen el anticuerpo de tipo I, que impide la unión de la vitamina  $B_{12}$  al FI y que se llama *anticuerpo bloqueante*. Estos anticuerpos se encuentran en el suero y el jugo gástrico. Los anticuerpos de tipo II impiden la unión del FI o del complejo FI-vitamina  $B_{12}$  a su receptor ileal. Estas inmunoglobulinas se encuentran también en muchos pacientes con anemia perniciosa. El tercer tipo de anticuerpo aparece en un 85 a 90 % de los pacientes y está situado en las microvellosidades del sistema canalicular de las células parietales gástricas. A veces se le llama *anticuerpo canalicular parietal*, y reacciona con las subunidades  $\alpha$  y  $\beta$  de la bomba de protones del estómago<sup>28</sup>. Sin embargo, estos anticuerpos no son absolutamente específicos de la anemia perniciosa ni de otras enfermedades autoinmunitarias, pues se encuentran también hasta en un 50 % de los pacientes con gastritis crónica idiopática que no tienen anemia perniciosa. Como se verá más adelante, son más bien la consecuencia que la causa de una lesión gástrica.

A pesar de la existencia de estos autoanticuerpos, no está demostrado que sean la causa primaria de las alteraciones gástricas. Se sospecha que la respuesta provocada por unas células T autorreactivas irradia la lesión de la mucosa gástrica, y que ésta desencadena seguidamente la formación de los autoanticuerpos. Estos anticuerpos lesionan todavía más al epitelio, y a continuación la masa de células secretoras del FI cae por debajo del umbral y, una vez agotadas las reservas de vitamina  $B_{12}$ , aparece la anemia. En un modelo animal de gastritis autoinmunitaria, la enfermedad está mediada por células T CD4+ y por una clase de autoanticuerpos que se parecen a los observados en la anemia perniciosa<sup>29</sup>. La posibilidad de que la anemia perniciosa sea una enfermedad autoinmunitaria se apoya también en la conocida asociación de esta enfermedad con la tiroiditis y la adrenalitis autoinmunitarias. Por el contrario, los pacientes con otras enfermedades autoinmunitarias organoespecíficas tienen predisposición a formar autoanticuerpos dirigidos contra el FI.

**MORFOLOGÍA.** Las principales alteraciones específicas de la anemia perniciosa se encuentran en la médula ósea, el tubo digestivo y el sistema nervioso central. Los cambios en la médula ósea y en la san-



gre se parecen a los de todas las anemias megaloblásticas, y ya se han descrito.

En el **tubo digestivo**, se encuentran siempre alteraciones de la lengua y el estómago. La lengua es «carnosa» y tiene aspecto liso y brillante (**glositis atrófica**). El estómago presenta los cambios de una gastritis crónica difusa (Capítulo 18). El cambio histológico más característico es la atrofia de las glándulas del fundus que alcanza a las células principales y a las células parietales; estas últimas desaparecen prácticamente. El epitelio de revestimiento de las glándulas está sustituido por células calciformes secretoras de moco, parecidas a las que tapizan el intestino grueso. Esta metaplasia se llama **intestinalización**. Algunas células y sus núcleos pueden alcanzar un tamaño doble del normal, lo que probablemente refleja el defecto de síntesis del DNA anteriormente descrito. Como se verá, los pacientes con anemia perniciosa soportan mayor incidencia de cáncer gástrico. Las alteraciones del estómago se deben a fenómenos autoinmunitarios, y no al déficit de vitamina B<sub>12</sub>; por eso la administración parenteral de vitamina B<sub>12</sub> corrige las alteraciones de la médula ósea, pero la atrofia gástrica y la aclorhidria persisten.

Se encuentran **lesiones del sistema nervioso central** en un 75 % aproximadamente de todos los casos de anemia perniciosa fulminante, pero a veces la afectación neuronal puede aparecer sin que exista anemia megaloblástica. **Las principales alteraciones afectan a la médula espinal, donde existe degeneración de la mielina de los cordones posteriores y laterales**, seguida en ocasiones de desaparición de los axones. Estas lesiones dan lugar a paraparesia espástica, ataxia sensorial y a intensas parestesias en los miembros inferiores. Con menos frecuencia, hay lesiones degenerativas de los ganglios de las raíces posteriores y de los nervios periféricos (Capítulo 30). Como están afectadas las vías sensitivas y motoras, a veces se emplean los términos de «degeneración combinada subaguda» o de «enfermedad de vías combinadas» para designar a las lesiones neurológicas asociadas al déficit de la vitamina B<sub>12</sub>.

**Evolución clínica.** Es característico el comienzo insidioso de la anemia perniciosa, así que cuando los pacientes acuden al médico, la anemia suele ser intensa. Habitualmente, el curso es progresivo salvo que se interrumpe con el tratamiento.

**Los datos de valor diagnóstico son:** 1) una anemia megaloblástica moderada a intensa; 2) leucopenia con granulocitos hipersegmentados; 3) trombocitopenia leve a moderada; 4) alteraciones neurológicas por lesión de los cordones posterolaterales de la médula espinal; 5) aclorhidria incluso después del estímulo histamínico; 6) falta de absorción de una dosis oral de cobalamina (demostrada por la excreción urinaria de la cianocobalamina marcada con un isótopo y tomada por vía oral, la llamada prueba de Schilling); 7) niveles séricos bajos de vitamina B<sub>12</sub>; 8) excreción urinaria de ácido metilmalónico; y 9) una intensa respuesta reticulocitaria con mejoría de los valores del hematócrito tras la administración parenteral de vitamina B<sub>12</sub>. Los anticuerpos séricos contra el FI son muy específicos de anemia perniciosa. Su presencia confirma la causa del déficit de vitamina B<sub>12</sub> y no la presencia o ausencia de un déficit de cobalamina.

Las alteraciones citológicas de la mucosa gástrica se asocian a mayores riesgos de cáncer gástrico (Capítulo 18). Con la vitamina B<sub>12</sub> parenteral se puede curar la anemia y hacer desaparecer o al menos detener las alteraciones neurológicas periféricas, pero los cambios de la mucosa gástrica no se modifican. Puede recuperarse una longevidad prácticamente normal.

### Anemia por déficit de folato

El **déficit de folato**, o más exactamente de **ácido pteroilmonoglutámico**, produce una anemia megaloblástica con las mismas características que las observadas en el déficit de vitamina B<sub>12</sub>. Sin embargo, no aparecen las alteraciones neurológicas que se dan en el déficit de vitamina B<sub>12</sub>. La función primordial del ácido fólico, y concretamente de los derivados del tetrahidrofolato (FH<sub>4</sub>), es actuar como intermediarios en la transferencia de unidades de un carbono, como los grupos formilo y metilo, a varios compuestos (Fig. 14-22). En este proceso, el FH<sub>4</sub> actúa como aceptor de los fragmentos de un carbono procedentes de ciertos compuestos como la serina y el ácido formiminoglutámico (FIGlu), y los derivados del FH<sub>4</sub> así formados ceden seguidamente los fragmentos de un carbono que habrían adquirido para utilizarlos en la síntesis de moléculas dotadas de actividad biológica. Por tanto, el FH<sub>4</sub> debe considerarse como un «intermediario» de este trasiego. Los procesos metabólicos más importantes que dependen de esta transferencia de carbonos son: 1) la síntesis de las purinas; la formación de metionina a partir de la homocisteína; una reacción que también requiere vitamina B<sub>12</sub>; y 3) la síntesis del monofosfato de desoxitimidilato. En las dos primeras reacciones, el FH<sub>4</sub> se regenera a partir de los derivados de los portadores de un carbono y está dispuesto a aceptar otro fragmento de un carbono y a entrar nuevamente en el fondo común de los dadores de formilos o metilos. Durante la síntesis del timidilato se forma dihidrofolato, que tiene que ser reducido por la reductasa de dihidrofolato para dar FH<sub>4</sub>, que vuelve a entrar en el fondo común. El paso de la reductasa es importante, pues esta enzima puede ser inhibida por varios fármacos. Entre las moléculas biológicamente activas cuya síntesis depende de los folatos, el timidilato es quizá la más importante. Como

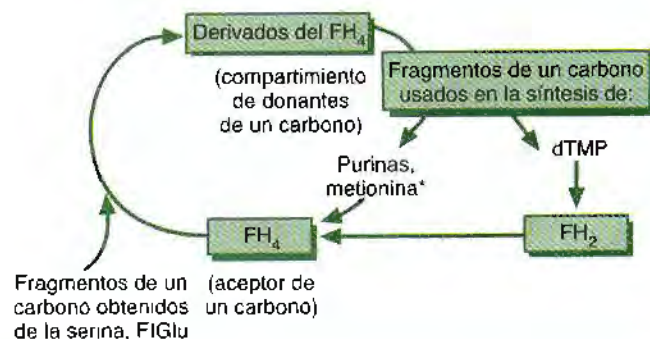


Figura 14-22

Esquema que ilustra sobre el papel de los derivados del folato en la transferencia de fragmentos de un carbono para la síntesis de las macromoléculas biológicas. FH<sub>4</sub> = ácido tetrahidrofolico; FH<sub>2</sub> = ácido dihidrofolico; FIGlu = formiminoglutamato; dTMP = monofosfato de desoxitimidilato. \* Para sintetizar la metionina también se necesita vitamina B<sub>12</sub>.

anteriormente se expuso con respecto a la anemia perniciosa, para la síntesis del DNA se necesita monofosfato de desoxitimidilato. De estos comentarios se desprende que la inhibición de la síntesis del DNA, el común denominador del déficit de ácido fólico y de vitamina B<sub>12</sub>, es la causa inmediata de la megaloblastosis. Un efecto bioquímico mínimo del déficit de folato es el metabolismo insuficiente del FIGlu, un producto de degradación de la histidina. En el déficit de folato se produce acumulación del FIGlu, que se excreta por la orina, y se convierte así en un indicador clínicamente valioso del déficit de folato.

**Etiología.** Los seres humanos dependen por completo del contenido en ácido fólico de los alimentos para sus necesidades, que son del orden de 50 a 200 mg diarios. La mayoría de las dietas normales contienen cantidades sobradas, siendo los alimentos más ricos en esta vitamina los vegetales de hoja verde, como lechugas, espinacas, espárragos y brécol. Algunas frutas (p. ej., limones, plátanos, melones) y las proteínas animales (p. ej., hígado) contienen cantidades menores. El ácido fólico se encuentra en estos alimentos en forma de folipoliglutamatos. *A pesar de su abundancia en los alimentos crudos, los poliglutamatos (según su forma específica) son sensibles al calor; la cocción, ahumado y fritura de los alimentos durante 5 a 10 minutos destruye hasta el 95 % de su contenido en folatos.* Las conjugasas intestinales desdohlan los poliglutamatos en monoglutamatos, que se absorben fácilmente en el yeyuno proximal. Durante la absorción intestinal se modifican de tal modo que sólo el 5-metiltetrahidrofolato pasa a la circulación, siendo ésta la única forma normal de transporte de los folatos. Las reservas orgánicas de folatos son bastante moderadas, y puede producirse un déficit en cuestión de meses con balance negativo. Hay tres causas importantes de déficit de ácido fólico: 1) aporte disminuido, 2) aumento de las necesidades, y 3) menor utilización (Tabla 14-5).

La reducción del aporte puede deberse a dietas insuficientemente nutritivas o a defectos de la absorción intestinal. Una dieta normal contiene folato sobrado para cubrir las necesidades diarias del adulto. El aporte dietético insuficiente se asocia casi constantemente a una alimentación global escasa, especialmente si faltan las vitaminas «del grupo B». *Esas dietas insuficientes se dan con más frecuencia en los alcohólicos crónicos, los indigentes y las personas muy ancianas.* En los alcohólicos con cirrosis, también participan otros mecanismos que explican el déficit de folato, como su atrapamiento en el hígado, su pérdida excesiva por la orina y su metabolismo alterado. En esas circunstancias, la anemia megaloblástica suele asociarse a malnutrición general y a los síntomas de otras avitaminosis, como queilosis, glositis y dermatitis. Los síndromes de malabsorción, como el esprue tropical y no tropical, pueden causar una absorción insuficiente de este nutriente. Igualmente, las enfermedades infiltrantes difusas del intestino delgado (p. ej., linfomas) pueden reducir la absorción intestinal. Asimismo, algunos fármacos, como la difenilhidantoina y los anticonceptivos orales, disminuyen la absorción.

Además del aporte insuficiente de ácido fólico, puede encontrarse un *déficit relativo* de este nutriente cuando aumentan las necesidades, como en el embarazo, la lactancia, los procesos hematológicos asociados a intensa hematopoyesis (anemias hemolíticas) y el cáncer diseminado. En todos estos casos de mayor demanda de DNA, un aporte normal se vuelve insuficiente.

*Los antagonistas del ácido fólico*, como el metotrexato, la 6-mercaptopurina y la ciclofosfamida, inhiben la dihidrofolato reductasa y producen déficit de tetrahidrofolato. Al quedar bloqueada la función del folato, se afectan todas las células de crecimiento rápido, y esto provoca lesiones ulcerosas en el tubo digestivo además de anemia megaloblástica. Gracias a sus efectos inhibidores sobre el crecimiento, estos antimetabólitos se utilizan en el tratamiento del cáncer.

Como se señaló al principio, *la anemia megaloblástica por déficit de ácido fólico es idéntica a la que produce el déficit de vitamina B<sub>12</sub>*. Por tanto, el diagnóstico de déficit de folato exige la demostración de: 1) disminución de las concentraciones de folato en el suero o los hematíes, y 2) aumento de la excreción de FIGlu después de administrar una dosis de histidina.

Aunque después de administrar ácido fólico se produce una respuesta hematológica inmediata, que se anuncia por la aparición de reticulocitosis, hay que tener en cuenta que incluso en los pacientes con anemia por déficit de vitamina B<sub>12</sub> puede producirse una reticulocitosis similar a la del tratamiento con ácido fólico. Sin embargo, el ácido fólico no influye en el empeoramiento de las alteraciones neurológicas típicas de los estados de déficit de la vitamina B<sub>12</sub>, y por tanto, la respuesta hematológica al tratamiento con folato no puede utilizarse para descartar un déficit de vitamina B<sub>12</sub>.

## ANEMIA FERROPÉNICA

El déficit de hierro es, probablemente, el trastorno nutricional más frecuente en todo el mundo. Aunque la prevalencia de la anemia ferropénica es mayor en los países en vías de desarrollo, este tipo de anemia también es corriente en EE.UU.<sup>29</sup>, especialmente en los niños pequeños, las adolescentes y las mujeres en edad de procrear. Los factores que subyacen en el déficit de hierro difieren algo en los distintos grupos de población y lo mejor es estudiarlos dentro del metabolismo del hierro.

**Metabolismo del hierro.** El hierro corporal total es normalmente de unos 2 g en las mujeres y de hasta 6 g en los varones. Como se indica en la Tabla 14-6, el hierro está repartido en un compartimiento funcional y otro de depósito. Un 80 % aproximadamente del hierro funcional está unido a la hemoglobina; el resto se encuentra en la mioglobina y las enzimas que contienen hierro, como la catalasa y los citocromos. Las reservas de hierro, representadas por la hemosiderina y la ferritina, contienen aproximadamente un 15 a 20 % del hierro corporal total. Incluso en las mujeres jóvenes y sanas, los de-

**Tabla 14-6. DISTRIBUCIÓN DEL HIERRO EN LOS ADULTOS JÓVENES SANOS (mg)**

	Varones	Mujeres
Total	3450	2450
Funcional		
Hemoglobina	2100	1750
Mioglobina	300	250
Enzimas	50	50
De depósito		
Ferritina, hemosiderina	1000	400

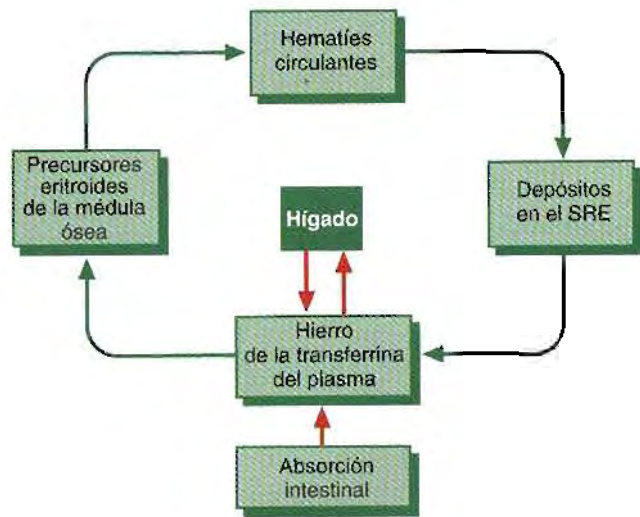


Figura 14-23

Ciclo interno del hierro. El hierro del plasma, unido a la transferrina, pasa a la médula ósea y allí se utiliza para formar los hemátios incorporándose a la hemoglobina. Los hemátios maduros salen a la circulación y, al cabo de 120 días, son englobados por los macrófagos del sistema reticuloendotelial (SRE). En él se extrae el hierro de la hemoglobina y se devuelve al plasma, completando así el ciclo. (De Wyngaarden JB, et al [eds]: Cecil Textbook of Medicine, 19th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1992, p 841.)

pósitos de hierro son bastante menores que en los varones. Ellas tienen un balance del hierro mucho más precario y, por tanto, son más vulnerables a las pérdidas excesivas o a las demandas elevadas que se asocian a la menstruación y al embarazo.

Todo el hierro de depósito está en forma de ferritina o de hemosiderina<sup>30</sup>. La ferritina es esencialmente un complejo de proteínas-hierro que puede encontrarse en todos los tejidos, pero especialmente en el hígado, bazo, médula ósea, y músculos esqueléticos. En el hígado, la mayor parte de la ferritina se acumula en las células parenquimatosas; en otros tejidos, como bazo y médula ósea, se encuentra principalmente en las células mononucleares fagocíticas. El hierro de los hepatocitos proviene de la transferrina del plasma, mientras que el hierro depositado en los fagocitos mononucleares, como los de las células de Kupffer, procede en su mayor parte de la destrucción de los hemátios (Fig. 14-23). La ferritina intracelular se encuentra tanto en el hialoplasma como en los lisosomas, donde las cubiertas proteínicas de la ferritina se destruyen y el hierro se acumula formando granulaciones de hemosiderina. En las funciones habituales, la hemosiderina celular tiene el aspecto de granulaciones amarillo-doradas. El hierro es capaz de reaccionar químicamente, y cuando la hemosiderina se pone en contacto con ferrocianuro potásico (reacción del azul de Prusia) en los cortes de tejido, las granulaciones adquieren un color azul oscuro. Cuando los depósitos de hierro son normales, sólo existen en el cuerpo indicios de hemosiderina, principalmente en las células reticuloendoteliales de la médula ósea, el bazo y el hígado. En las células con sobrecarga de hierro, la mayor parte de este metal se encuentra en forma de hemosiderina.

En el plasma circulan cantidades muy pequeñas de ferritina. Como la ferritina del plasma procede en gran parte del hierro de depósito, su concentración es un buen indicador de

la magnitud de las reservas de hierro. Cuando hay déficit de hierro, la ferritina es siempre inferior a 12  $\mu\text{g/litro}$ , mientras que en la sobrecarga de hierro pueden encontrarse valores altos, cercanos a los 5000  $\mu\text{g/litro}$ . La importancia fisiológica del hierro de depósito estriba en que puede movilizarse rápidamente si aumentan las necesidades de hierro, como ocurre después de una pérdida de sangre.

El hierro es vehiculado en el plasma por una glucoproteína fijadora del hierro llamada transferrina (Fig. 14-23) que se sintetiza en el hígado. En las personas normales, un 33 % de la transferrina está saturada con hierro, apareciendo en el suero en unas concentraciones que, por término medio, son de 120  $\mu\text{g/dL}$  en el varón y de 100  $\mu\text{g/dL}$  en la mujer. Por tanto, la capacidad total de fijación del hierro en el suero oscila entre 300 y 350  $\mu\text{g/dL}$ . La principal función de la transferrina del plasma consiste en ceder el hierro a las células, entre ellas a los precursores eritroides, cuando lo necesitan para sintetizar la hemoglobina. Los hemátios inmaduros poseen receptores de alta afinidad para la transferrina, y el hierro penetra en los eritroblastos por endocitosis mediada por un receptor.

La absorción del hierro y su regulación son complejas y se conocen mal. El sitio donde se absorbe el hierro más intensamente es el duodeno, pero el estómago, íleon y colon también participan en menor grado.

La captación del hierro por la mucosa se produce de dos formas distintas (Fig. 14-24). Se absorbe un 25 % aproximadamente del hierro del hem derivado de la hemoglobina, mioglobina y otras proteínas animales. El hem, una vez liberado de sus apoproteínas por el ácido gástrico, es absorbido directamente por las células de la mucosa. En el interior de ellas, el hem se degrada enzimáticamente, dejando hierro libre. En cambio, sólo se absorbe un 1 a 2 % del hierro no hem por mecanismos que son complejos y mal conocidos. Según algunos autores, se necesita la intervención de tres proteínas para que el hierro inorgánico (no hem) pase desde la luz intestinal al

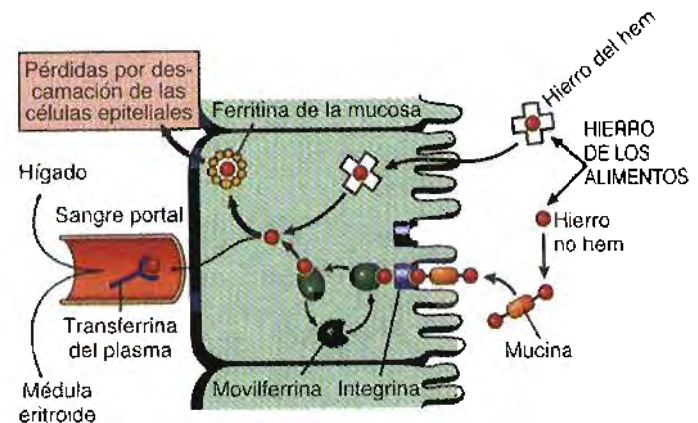


Figura 14-24

Representación esquemática de la absorción del hierro. Se observa la captación del hierro del hem y del hierro no hem por la mucosa. No se ha dibujado la proteína Nramp2 que transporta el hierro a través de la membrana de las células de la mucosa. Cuando los depósitos de hierro corporal están llenos y la eritropoyesis es normal, la mayoría del hierro absorbido se elimina por el intestino por descaamación de las células epiteliales. Por el contrario, cuando aumentan las necesidades de hierro o se estimula la eritropoyesis, gran parte del hierro absorbido se incorpora a la transferrina del plasma y al mismo tiempo disminuye la pérdida de hierro de la mucosa en forma de ferritina.

citósol. Al principio, las *mucinas lumenales* mantienen al hierro disuelto y dispuesto a absorberse gracias al pH más alcalino del duodeno. En la superficie de las células de la mucosa duodenal, el hierro se une a una molécula *análoga a la integrina* que favorece algo su paso a través de la membrana celular, posiblemente por medio de un transportador del hierro. Otra proteína del citósol, llamada *movilferrina*, recibe el hierro intracelular y lo cede a la ferritina o a la transferrina<sup>31</sup> (Fig. 14-24). En estudios recientes, se ha logrado identificar una posible proteína transportadora del hierro que es necesaria para que este metal atraviese la membrana del enterocito. En los ratones, la mutación de esta proteína de transporte (llamada Nramp2) produce anemia microcítica e hipocrómica, que se parece a la anemia ferropénica de los seres humanos. En estos ratones mutantes, el hierro tampoco puede ser vehiculado hasta los precursores eritroides, lo que sugiere que la proteína Nramp2 se necesita también para que la transferrina ceda el hierro a los eritroblastos<sup>32,33</sup>.

Al parecer, después de absorberse, el hierro hem y no hem pasan al fondo de reserva común de la célula de la mucosa. Normalmente, una parte del hierro que penetra en la célula se incorpora rápidamente a la transferrina del plasma. Pero la mayoría se deposita como ferritina, parte del mismo se traslada más lentamente a la transferrina del plasma, y parte se pierde con la descamación de las células de la mucosa. La cantidad de hierro de la mucosa que sigue estas distintas vías depende principalmente de las necesidades de hierro del cuerpo. Cuando el organismo está saturado de hierro, la formación de ferritina en las células de la mucosa es máxima, mientras que cuando hay déficit de hierro aumenta el transporte de hierro hacia el plasma.

Como las pérdidas de hierro del cuerpo son limitadas, el balance del hierro se mantiene en gran medida regulando la absorción (bloqueo de la mucosa). Los factores que regulan la absorción del hierro alojado en las células de la mucosa se desconocen casi por completo. Sin embargo, se sabe que la magnitud de la absorción depende de la cantidad total de hierro del cuerpo y de la actividad eritropoyética, más concretamente de las necesidades de hierro que tienen los precursores eritroides. Cuando aumenta el hierro de depósito, desciende el porcentaje de hierro que se absorbe, y viceversa. En la eritropoyesis ineficaz, como por ejemplo en las talasemias, la absorción del hierro aumenta a pesar del exceso de hierro depositado en el cuerpo. Es posible que las células de la mucosa emitan alguna señal que modifique su propia captación y liberación de hierro. El gen *HFE* (llamado también *HLA-H*), recientemente descubierto, es un interesante regulador que posiblemente intervenga en la absorción del hierro<sup>34</sup>. Como se expone en el Capítulo 19, la mutación de este gen provoca falta de regulación y absorción excesiva del hierro de la dieta, dando lugar a hemocromatosis, una enfermedad caracterizada por la sobrecarga generalizada de hierro.

**Etiología.** Con estos datos sobre el metabolismo normal del hierro, se pueden estudiar las causas y los efectos del déficit de hierro<sup>35</sup>.

Las necesidades de hierro se comprenden mejor conociendo las pérdidas obligadas diarias de este metal. Así, para mantener un equilibrio normal, tiene que absorberse aproximadamente 1 mg de hierro cada día a partir de los alimentos. Como sólo se absorbe un 10 a 15 % del hierro ingerido, las necesidades diarias de hierro son de 5 a 10 mg para el varón adulto y

de 7 a 20 mg para la mujer adulta. Como el aporte diario de hierro en los países occidentales es, por término medio, de unos 15 a 20 mg, la mayoría de los varones ingieren una cantidad más que suficiente de hierro, mientras que muchas mujeres consumen sólo lo justo o un poco más.

La biodisponibilidad del hierro de la dieta es tan importante como la cantidad total. El hierro del hem se absorbe mucho mejor que el hierro inorgánico. La absorción de este último varía dependiendo de otros componentes de la dieta. El ácido ascórbico, el ácido cítrico, los aminoácidos y los azúcares aumentan la absorción del hierro inorgánico, mientras que los tanatos (del té, por ejemplo), carbonatos, oxalatos y fosfatos inhiben su absorción.

*Puede aparecer déficit de hierro por:* 1) *carencia dietética*, 2) *absorción disminuida*, 3) *aumento de las necesidades*, o 4) *pérdidas crónicas de sangre*.

La *carencia dietética* es una causa rara de déficit de hierro en los países industrializados, donde abundan alimentos (incluida la carne) y donde dos tercios del hierro de la dieta se encuentra en forma hem, fácilmente asimilable. La situación es distinta en los países en vías de desarrollo, donde los alimentos escasean, y las dietas, que son preferentemente vegetarianas, contienen hierro inorgánico poco absorbible. A pesar de su abundancia, todavía existen dietas pobres en hierro en las sociedades privilegiadas en las siguientes circunstancias:

- *En los ancianos*, que a menudo consumen dietas escasas o poco variadas, pues por razones económicas o por mala dentadura apenas comen carne.
- *En los indigentes*, que siendo con frecuencia grupos minoritarios, están expuestos a la carencia de hierro por razones evidentes.
- *Los lactantes* también corren riesgo, porque la dieta a base de leche contiene muy poco hierro. La leche materna, por ejemplo, sólo proporciona unos 0.3 mg/L de hierro; sin embargo, su biodisponibilidad es mayor que en la leche de vaca, que contiene doble cantidad de hierro, pero es poco biodisponible.
- *Los niños*, para quienes es vital consumir, durante los primeros años de la vida especialmente, una dieta con hierro suficiente para compensar el crecimiento y el aumento del volumen sanguíneo.

La *absorción del hierro disminuye* en el espuere, otros procesos intestinales causantes de esteatorrea y en la diarrea crónica. La gastrectomía reduce la absorción de hierro al disminuir la secreción de ácido clorhídrico y aumentar la velocidad del tránsito por el duodeno. Ciertos alimentos, como se desprende de lo anteriormente citado, pueden alterar también la absorción.

El *aumento de las necesidades* es una causa posiblemente importante de déficit de hierro. Los lactantes y niños que están creciendo, los adolescentes y las mujeres premenopáusicas (especialmente las embarazadas) tienen necesidades de hierro mucho mayores que las mujeres que no menstrúan. Están particularmente expuestas las mujeres que han tenido embarazos múltiples y frecuentes.

Las *pérdidas crónicas de sangre* son la causa más importante del déficit de hierro en el mundo occidental. Las hemorragias dentro de los tejidos o de las cavidades corporales pueden ir seguidas de recuperación y reutilización completa del

hierro. Pero las hemorragias externas agotan las reservas de hierro. Éstas pueden producirse en el tubo digestivo (p. ej., úlceras pépticas, gastritis hemorrágica, carcinoma gástrico, carcinoma de colon, hemorroides o infestaciones por oxiuros o uncinarias), en el tracto urinario (p. ej., tumores del riñón, pelvis renal o vejiga) o en el aparato genital (p. ej., menorragias, cáncer de útero).

Cuando se investigan las posibles causas de un déficit de hierro, *debe recordarse que en los varones y las mujeres posmenopáusicas del mundo occidental su origen está en alguna pérdida de sangre por el tubo digestivo mientras no se demuestre otra cosa. Atribuir prematuramente una carencia de hierro en esas personas a cualquier otra causa equivale a correr el riesgo de pasar por alto un cáncer u otra lesión sangrante oculta del tracto gastrointestinal.*

*Independientemente de la causa, el déficit de hierro ocasiona una anemia hipocrómica microcítica.* Al propio tiempo, cuando en todas las células del cuerpo se agotan ciertas enzimas esenciales que contienen hierro, pueden aparecer otras alteraciones, como coiloniquia, alopecia, lesiones atróficas de la lengua y la mucosa gástrica, y malabsorción intestinal. Estos trastornos se observan en los pacientes con carencia de hierro intensa y de larga duración. Raras veces aparecen membranas esofágicas para completar la tríada de hallazgos del *síndrome de Plummer-Vinson*: 1) anemia hipocrómica microcítica, 2) glositis atrófica, y 3) repliegues esofágicos (Capítulo 18).

Cuando se inician la pérdida crónica de sangre u otros estados de balance negativo del hierro, las reservas de ferritina y hemosiderina pueden bastar para mantener los niveles normales de la hemoglobina y el hematócrito, así como del hierro sérico y la saturación de la transferrina. A medida que se agotan progresivamente estas reservas, las concentraciones de hierro sérico y la saturación de la transferrina descienden, pero sin que aparezca anemia todavía. Durante esta fase de pérdidas sanguíneas hay aumento de la actividad eritroide en la médula ósea. A partir de entonces, la anemia aparecerá cuando se agoten todas las reservas de hierro, acompañándose entonces de descenso de la concentración del hierro sérico y de la saturación de la transferrina, así como de la ferritina.

**MORFOLOGÍA.** La médula ósea muestra proliferación eritroide ligera a moderada, que se manifiesta por mayor número de normoblastos. Estos cambios se vuelven más específicos cuando el hierro tinguible de las células desaparece de las células mononucleares fagocíticas de la médula ósea. En el frotis de la sangre periférica, los hematíes son más pequeños (microcitos) y mucho más pálidos (hipocromía) de lo normal. Muchos de ellos sólo tienen un anillo periférico de hemoglobina (Fig. 14-25).

Las manifestaciones clínicas dependientes de la anemia son inespecíficas y se detallaron anteriormente. Lo que predomina son los signos y síntomas relacionados con la causa subyacente de la anemia, por ejemplo, el proceso gastrointestinal o ginecológico, la malnutrición, el embarazo y la malabsorción. Puede haber molestias digestivas asociadas al proceso que produce la pérdida crónica de sangre (p. ej., en las hemorragias causadas por una úlcera péptica o carcinoma gástrico, diverticulitis o cáncer de colon).

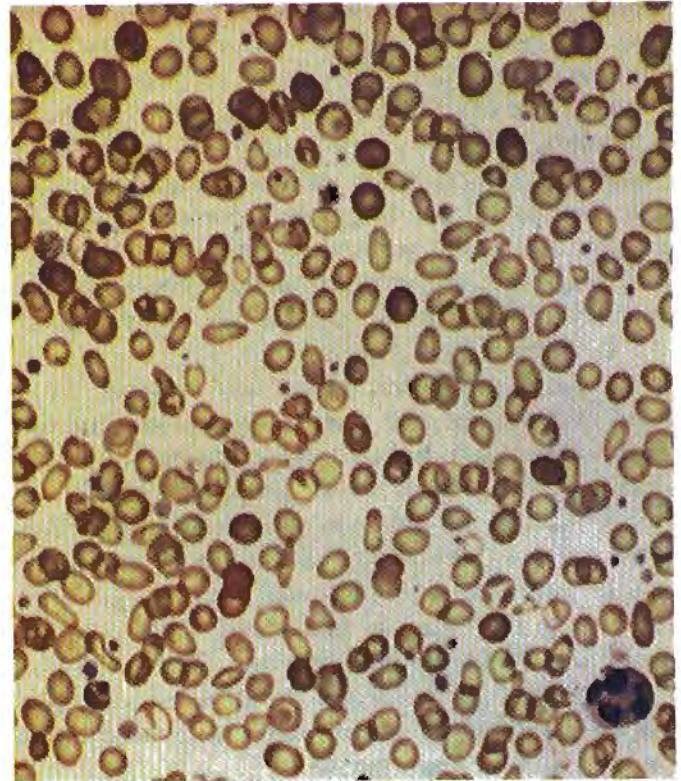


Figura 14-25

Anemia hipocrómica microcítica por déficit de hierro. Obsérvese el pequeño tamaño de los hematíes y el estrecho reborde de hemoglobina que tienen solamente en la periferia. Compárense con los dispersos hematíes bien hemoglobinizados procedentes de una transfusión que el paciente recibió recientemente. (Cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

El diagnóstico de la anemia ferropénica se apoya finalmente en los datos de laboratorio. Suele haber un descenso moderado de la hemoglobina y el hematócrito, acompañados de hipocromía, microcitos y cierta poiquilocitosis. *La sideremia y la ferritina sérica están bajas, y la capacidad total de fijación del hierro (que refleja la concentración de transferrina) está elevada. La sideremia disminuida junto al aumento de la capacidad de fijación del hierro hacen que la saturación de la transferrina disminuya por debajo del 15%.* Como se señaló anteriormente, los receptores de la transferrina que muchas células expresan en su superficie son necesarios para transportar el hierro al interior de las células. La concentración de receptores de la transferrina es inversamente proporcional al hierro sérico disponible. En el déficit de hierro, aumenta el nivel de receptores de la transferrina unidos a las células y el de sus formas solubles que circulan con la sangre. Se ha observado que los niveles séricos de los receptores de la transferrina son una prueba excelente para el diagnóstico del déficit de hierro<sup>36</sup>. No obstante, esta prueba apenas se utiliza ya. La menor síntesis del hem produce una elevación de la protoporfirina eritrocitaria libre. Si el médico que estudia una anemia ferropénica inexplicable es perspicaz, descubrirá en ocasiones una lesión oculta o un cáncer y, de esa manera, salvará una vida.

## ANEMIA DE LAS ENFERMEDADES CRÓNICAS

La menor producción de hematíes que se observa en las enfermedades crónicas es quizá la causa más frecuente de anemia en los pacientes hospitalizados de EE.UU.<sup>37</sup>. Esta anemia se acompaña de escasa proliferación eritroide y de menor utilización del hierro y, por tanto, se parece a una anemia ferropénica. Las enfermedades crónicas que producen este tipo de anemia pueden clasificarse en tres grupos:

- Infecciones microbianas crónicas, como osteomielitis, endocarditis bacteriana y absceso de pulmón.
- Procesos inmunitarios crónicos, como artritis reumatoide y enteritis regional.
- Neoplasias, como la enfermedad de Hodgkin y los carcinomas de pulmón y mama.

Los rasgos comunes que caracterizan a esta anemia en situaciones tan diversas como éstas son: *sideremia baja y descenso de la capacidad de fijación del hierro, junto a la presencia de abundante hierro de depósito en las células mononucleares fagocíticas*. Este conjunto de datos sugiere un defecto de la reutilización del hierro debido a algún bloqueo del transporte del hierro desde el fondo común de reserva hasta los precursores eritroides. Aunque hay un cierto impedimento para la reutilización del hierro, este tipo de anemia se debe en gran parte a la hipofunción medular derivada de una producción de eritropoyetina demasiado baja para el grado de anemia. La interleucina 1, el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) y el interferón  $\gamma$  son responsables de la menor producción de eritropoyetina por el riñón. La secreción de estas citocinas está desencadenada por el proceso inflamatorio crónico o la neoplasia subyacente. La anemia suele ser leve, y predominan los síntomas propios de la enfermedad subyacente. Los hematíes pueden ser normocíticos y normocromicos o bien microcíticos e hipocromicos, como en la anemia ferropénica. *Cuando hay aumento del hierro de depósito en los macrófagos medulares, una ferritina sérica elevada y una capacidad total de fijación del hierro disminuida, se puede excluir fácilmente el déficit de hierro como causa de la anemia*. Además, la concentración sérica de receptores de la transferrina está dentro de los límites normales. El tratamiento del proceso subyacente corrige la anemia al igual que la administración de eritropoyetina recombinante.

## ANEMIA APLÁSICA

Este término algo confuso se aplica a la pancitopenia caracterizada por: 1) anemia, 2) neutropenia, y 3) trombocitopenia. Estas alteraciones dependen del fallo o inhibición de las células madre pluripotenciales de la serie mieloide, y de la producción o liberación insuficiente de los elementos de las líneas celulares diferenciadas.

**Etiología.** En la Tabla 14-7 se citan las principales circunstancias en que puede aparecer una anemia aplásica.

*La mayoría de los casos de anemia aplásica de etiología desconocida se deben a la exposición a fármacos y sustancias químicas.* Algunos agentes producen una lesión medular previsible, relacionada con la dosis y, la mayoría de las veces, reversible cuando se interrumpe el contacto con el agente nocivo. Las mielotoxinas mejor conocidas son: el benceno, el cloranfenicol, los agentes alquilantes y los antimetabolitos (p. ej., 6-mercaptopurina, vincristina y busulfán). En la mayoría de

**Tabla 14-7. CAUSAS IMPORTANTES DE ANEMIA APLÁSICA**

### Adquiridas

#### Idiopáticas

- Defecto primario de las células madre
- Mediadas inmunitariamente

#### Por agentes químicos

- Relacionada con la dosis
  - Agentes alquilantes
  - Antimetabolitos
  - Benceno
  - Cloranfenicol
  - Arsenicales inorgánicos

#### Idiosincrásica

- Cloranfenicol
- Fenilbutazona
- Arsenicales orgánicos
- Metilfeniletilhidantoína
- Estreptomicina
- Clorpromazina
- Insecticidas (p. ej., DDT, paratión)

#### Por agentes físicos (p. ej., irradiación corporal total)

#### Infecciones virales

- Hepatitis no-A, no-B
- Infecciones por citomegalovirus
- Infecciones por el virus de Epstein-Barr
- Varicela-herpes zóster

#### Otras

- Raras veces, otros muchos fármacos y sustancias químicas

### Hereditarias

- Anemia de Fanconi

los casos, la pancitopenia se desencadena como una reacción evidentemente idiosincrásica con dosis muy bajas de las mielotoxinas conocidas (p. ej., el cloranfenicol), o después de tomar fármacos como la fenilbutazona, la metilfeniletilhidantoína, la estreptomicina y la clorpromazina, que generalmente no son nocivos para otros individuos. La aplasia de esas reacciones idiosincrásicas puede ser grave y a veces irreversible y mortal.

La irradiación corporal total es un claro mecanismo de destrucción de las células madre hematopoyéticas. Los efectos de la radiación dependen de la dosis. Están expuestas las personas sometidas a radioterapia y las que sufren algún accidente en una instalación nuclear o los efectos de una explosión nuclear.

La anemia aplásica puede aparecer después de diversas infecciones (entre ellas la del virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]), pero es más frecuente que lo haga después de una hepatitis por virus no-A, no-B, no-C y no-G<sup>38</sup>. Se ignora por qué ciertas personas presentan esta complicación hematólogica en el curso de una infección, pero no está relacionada con la gravedad de la misma.

La anemia de Fanconi es un raro proceso autosómico recesivo caracterizado por defectos de la reparación del DNA (Capítulo 8). En estos pacientes, la hipofunción medular se manifiesta en los primeros momentos de la vida y se acompaña de muchas alteraciones congénitas, como hipoplasia renal y del bazo, y alteraciones hipoplásicas de algunos huesos, especialmente de los pulgares y radios.

A pesar de estos posibles factores etiológicos, hay un 65 % de casos en los que no se encuentra ninguna causa provocadora, y corresponden por tanto al grupo *idiopático*.

**Patogenia.** La patogenia de la anemia aplásica no se conoce bien. En realidad, es poco probable que exista un solo mecanismo que explique todos los casos de aplasia medular. Se han invocado dos mecanismos importantes: una inhibición mediada inmunitariamente y una alteración intrínseca de las células madre. Se comentan a continuación (Fig. 14-26).

Los estudios recientes apuntan a que, en un gran porcentaje de los casos, quizá hasta un 70 %, la hipofunción medular se debe a inhibición de la proliferación y diferenciación, mediada por las células T activadas, de las células madre de la médula ósea<sup>39</sup>. En primer lugar, se sostiene que las células madre están antigénicamente alteradas por haber estado expuestas a fármacos, a agentes infecciosos y a otras agresiones ambientales no identificadas. Esto despierta seguidamente una reacción inmunitaria mediada por células T, durante la cual estas células elaboran citocinas como el interferón gamma y el TNF- $\alpha$ . Se sabe que esas citocinas son potentes inhibidores de la función de las células madre. La realidad de estos hechos se apoya en la observación de que el tratamiento inmunosupresor con globulina antitimocito combinada con fármacos tales como la ciclosporina resulta beneficiosa en un 60 a 70 % de los pacientes.

La idea de que la anemia aplásica se debe a una alteración fundamental de las células madre se basa en ciertos estudios que indican que en muchos pacientes con este proceso, las células de la sangre periférica son descendientes clonales de una sola célula madre<sup>40</sup>. Ciertas clases de agresión medular producen supuestamente daños genéticos que dan lugar a la forma-

ción de células madre dotadas de escasa capacidad proliferativa y de diferenciación. Si predomina una de esas células madre, el cuadro resultante es el de la anemia aplásica. La transformación ocasional de la anemia aplásica en una leucemia aguda otorga más credibilidad a esta hipótesis. Éstos dos mecanismos no se excluyen mutuamente. Es posible que las células madre alteradas genéticamente no sólo tengan menor capacidad proliferativa, sino que además podrían estar alteradas antigénicamente, y desencadenar entonces la inhibición mediada por las células T<sup>41</sup>.

**MORFOLOGÍA.** La médula ósea muestra hipocelularidad intensa, y está formada en gran parte por espacios medulares vacíos ocupados por células grasas, estroma fibroso, y focos dispersos o agrupados de linfocitos y células plasmáticas. Con frecuencia, el material aspirado es escaso («punción seca»). De ahí que la aplasia medular se aprecie mejor en una biopsia medular que en un frotis (Fig. 14-27). Quizá existan otros cambios morfológicos adicionales asociados a la hipofunción medular, que están relacionados con la infección bacteriana favorecida por la granulocitopenia o con la diátesis hemorrágica secundaria a la trombocitopenia. El fármaco o agente tóxico puede lesionar no sólo a la médula ósea, sino también al hígado, riñones y otras estructuras. El benceno, por ejemplo, puede causar esteatosis hepática y renal. Algunos pacientes, sobre todo los politransfundidos, suelen tener hemosiderosis.

**Evolución clínica.** La anemia aplásica puede aparecer a cualquier edad y en ambos sexos. Suele tener un comienzo gradual, pero a veces el proceso ataca súbitamente y con gran intensidad. Las primeras manifestaciones varían algo según la línea celular más afectada. La anemia puede causar debilidad progresiva, palidez y disnea. Las petequias y equimosis son el anuncio de la trombocitopenia. La granulocitopenia puede manifestarse solamente por infecciones leves, frecuentes y persistentes, o por escalofríos de comienzo brusco, fiebre y postración. *Es característica la ausencia de esplenomegalia, de modo que si existe debe dudarse seriamente del diagnóstico de anemia aplásica.* Normalmente, los hematíes son normocíticos y normocromáticos, aunque a veces hay ligera macrocitosis. *No se observa reticulocitosis.*

El diagnóstico se basa en el examen de la biopsia medular y de la sangre periférica. Es importante distinguir la anemia aplásica de otras causas de pancitopenia, como la leucemia «aleucémica» y los síndromes mielodisplásicos (Capítulo 15). Como todos estos procesos cursan con pancitopenia, sus manifestaciones clínicas suelen ser indistinguibles. Sin embargo, en la anemia aplásica, hay hipocelularidad medular por falta de células madre, mientras que en las leucemias y la mielodisplasia, la médula está poblada por células mieloides inmaduras y anormales. El pronóstico de la aplasia medular es imprevisible. Como se señaló anteriormente, algunos casos se recuperan suprimiendo los fármacos tóxicos. La forma idiopática tiene mal pronóstico. El tratamiento consiste en el empleo de globulina antitimocito y ciclosporina, para superar los efectos inhibidores de las células T sobre la médula ósea. Otra opción, el trasplante alogénico de médula ósea, puede ser beneficioso en pacientes seleccionados, ya que consiste en aportar una nueva fuente de células madre<sup>42</sup>.

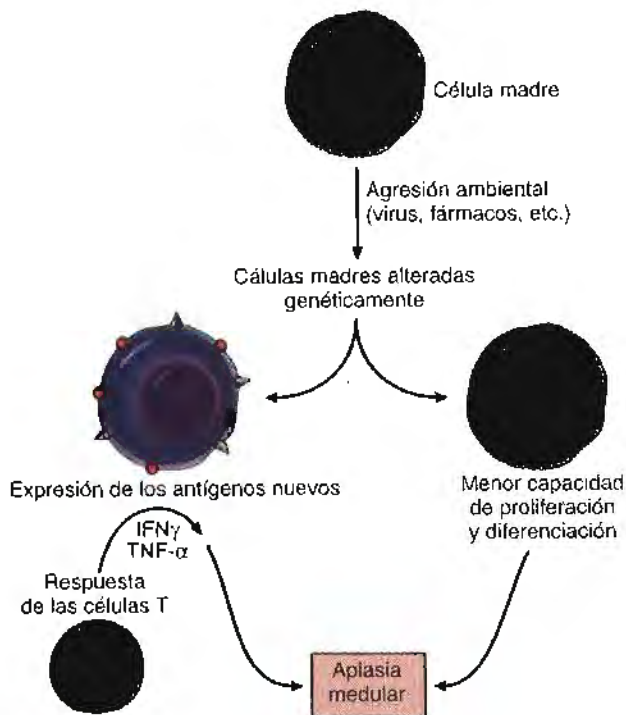


Figura 14-26

Fisiopatología de la anemia aplásica. Las agresiones a las células madre pueden producir una descendencia de células dotadas de antígenos nuevos capaces de provocar una reacción autoinmunitaria, o las células madre alteradas pueden engendrar una población clonal con menor capacidad proliferativa. Cualquiera de esos mecanismos puede dar lugar a la aplasia medular.

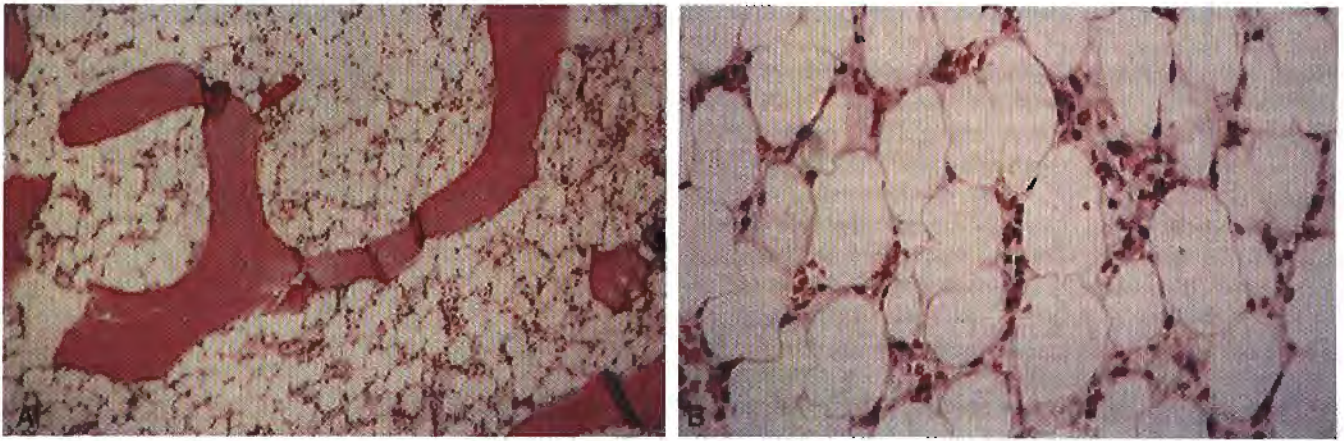


Figura 14-27

Anemia aplásica (médula ósea). Hipocelularidad intensa de la médula ósea que está formada en gran parte por células grasas. A, A pequeño aumento. B, A gran aumento (Cortesía del Dr. Steven Kroft, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX)

## APLASIA ERITROCITARIA PURA

La aplasia eritrocitaria pura es una rara forma de hipofunción medular que consiste en una aplasia específica de los elementos eritroides de la médula ósea, mientras que la granulocitopoyesis y la trombopoyesis se conservan normales<sup>41</sup>. La aplasia eritrocitaria pura puede ser primaria, no asociada a ninguna enfermedad, o secundaria a neoplasias, especialmente a un tumor del timo (timoma), y alguna veces a una leucemia de linfocitos granulocitos grandes (Capítulo 15). La asociación con timomas suscita la interrogante sobre algún mecanismo inmunitario relacionado con el timo y, efectivamente, en casi la mitad de los pacientes, la extirpación del tumor tímico va seguida de mejoría hematológica. Con toda probabilidad, la forma primaria está relacionada también con una reacción autoinmunitaria dirigida contra los precursores eritroides, y el tratamiento inmunosupresor puede ser beneficioso en estos pacientes. También ha sido eficaz la plasmaféresis en casos rebeldes.

## OTRAS FORMAS DE HIPOFUNCIÓN MEDULAR

Las lesiones ocupantes de espacio que destruyen cantidades importantes de la médula ósea o que alteran quizá la arquitectura medular debilitan su capacidad productiva. Esta forma de hipofunción medular se llama *anemia mieloptísica*. Como puede preverse, están afectados todos los elementos formes de la sangre. Sin embargo, es característica la aparición en la sangre periférica de células inmaduras de las serie roja y blanca (leucoeritroblastosis). Posiblemente, las enfermedades infiltrantes de la médula destruyen el microambiente medular normal, producen fibrosis reactiva y favorecen así el paso de los precursores eritroides y mieloides a la sangre periférica. La causa más frecuente de anemia mieloptísica es el cáncer metastásico, donde el tumor primario asienta casi siempre en la mama, pulmón, próstata, tiroides o suprarrenales. Menos veces el proceso subyacente es un mieloma múltiple, leucemia, osteosclerosis o un linfoma. También se observa anemia mieloptísica en la mielofibrosis, una fibrosis difusa de la médula ósea. Estos casos son variedades del síndrome mieloproliferativo (Capítulo 15).

Las *hepatopatías difusas*, sean tóxicas, infecciosas o una variedad de cirrosis, se asocian por razones oscuras a una anemia atribuida a hipofunción medular. Otros factores favorecedores son el déficit de folato y la falta de hierro secundaria a hemorragias digestivas (varices, hemorroides). En la mayoría de estos casos existe una depresión eritropoyética pura y los hematíes son normocíticos, pero si el déficit de folato es importante, hay macrocitosis. También se han descrito cifras bajas de leucocitos y plaquetas, pero es poco frecuente.

La *insuficiencia renal crónica* se asocia casi siempre, independientemente de su causa, a una anemia que tiende a ser aproximadamente de la misma intensidad que la hiperazotemia. El origen de esta anemia es multifactorial. Se ha probado la existencia de un defecto intracorpúscular que causa hemólisis crónica. Algunos pacientes tienen déficit de hierro secundario a la tendencia hemorrágica propia de la hiperazotemia. Simultáneamente, disminuye la producción de hematíes como consecuencia de la avanzada destrucción de los riñones y la insuficiente formación de eritropoyetina. Ésta parece ser la causa dominante de la anemia. No es extraño, por tanto, que la administración de eritropoyetina recombinante consiga una mejoría significativa de la anemia en los pacientes con insuficiencia renal<sup>44</sup>.

## POLICITEMIA

La policitemia, o *eritrocitosis*, como a veces se llama, indica una mayor concentración de los hematíes, generalmente con el correspondiente aumento de la cifra de hemoglobina. Este aumento puede ser *relativo*, cuando la hemoconcentración se debe a una disminución del volumen del plasma, o *absoluto*, cuando se debe a aumento de la masa eritrocitaria total. La *policitemia relativa* aparece en cualquier proceso causante de deshidratación, como ocurre cuando hay falta del agua de bebida, vómitos prolongados, diarreas o uso excesivo de diuréticos. También se observa en un proceso poco claro, de etiología desconocida, llamado policitemia de estrés, o síndrome de Gaisböck. Los pacientes afectados suelen ser hiper-



tenso y obeso, y padecen estados de ansiedad («estrés»). La *policitemia absoluta* se dice que es *primaria* cuando el aumento de la masa eritrocitaria se debe a un trastorno intrínseco de las células madre de estirpe mieloide, y *secundaria* cuando los precursores eritroides son normales, pero proliferan en respuesta a un aumento de los niveles de eritropoyetina. La policitemia primaria (policitemia vera) es una de las distintas formas de manifestarse la proliferación neoplásica clonal de las células madre de la línea mieloide y, por tanto, es mejor estudiarla con los demás procesos mieloproliferativos (Capítulo 15). Otras formas mucho menos frecuentes de policitemia «primaria» se deben a las mutaciones del receptor de la eritropoyetina, que hace que los precursores eritroides se vuelvan exquisitamente sensibles a la eritropoyetina. En estos individuos, la policitemia es congénita. Uno de ellos ganó una medalla olímpica de oro en esquí de fondo, ¡gracias a esta forma natural de dopaje con sangre! Las policitemias secundarias pueden deberse a una mayor secreción de eritropoyetina fisiológicamente apropiada, o a la secreción inapropiada (patológica) de eritropoyetina (Tabla 14-8).

## TRASTORNOS HEMORRÁGICOS: DIÁTESIS HEMORRÁGICAS

La tendencia excesiva a sangrar puede deberse a: 1) aumento de la fragilidad vascular, 2) déficit o alteración funcional de las plaquetas, 3) deterioro del mecanismo de coagulación, y 4) a una combinación de estas causas.

Antes de estudiar estas distintas entidades hemorrágicas, sería conveniente revisar la hemostasia normal y las pruebas de laboratorio que habitualmente se utilizan para evaluar las diátesis hemorrágicas. Entre los comentarios expuestos en el Capítulo 5, debe recordarse que en la respuesta hemostática normal intervienen los vasos sanguíneos, las plaquetas y la cascada de la coagulación. Las distintas pruebas utilizadas que permiten evaluar a los pacientes con procesos hemorrágicos son las siguientes:

- **Tiempo de hemorragia.** Constituye el tiempo necesario para que deje de sangrar una punción cutánea estandarizada. Esta técnica se mide en minutos y permite evaluar *in vivo* la respuesta de las plaquetas a una lesión vascular limitada. Los valores normales dependen del método realmente empleado y varían desde 2 a 9 minutos. Es anormal cuando existe un defecto en el número o la función de las plaquetas.

**Tabla 14-8. CLASIFICACIÓN FISIOPATOLÓGICA DE LA POLICITEMIA**

<b>Relativa</b>	Disminución del volumen del plasma (hemoconcentración)
<b>Absoluta</b>	
Primaria	Proliferación excesiva de las células madre mieloides, con niveles normales o bajos de eritropoyetina (policitemia vera)
Secundaria	Aumento de los niveles de eritropoyetina Apropiada: enfermedades pulmonares, permanencia a grandes alturas, cardiopatías cianóticas Inapropiada: tumores secretores de eritropoyetina (p. ej., carcinoma renal, carcinoma hepatocelular, hemangioblastoma cerebeloso)

- **Recuento de plaquetas.** La cifra de plaquetas se determina en sangre anticoagulada y usando un contador electrónico de partículas. Las cifras normales son de  $150$  a  $450 \times 10^3/\text{mm}^3$ . Los valores fuera de estos límites deben confirmarse con el examen visual de un frotis de sangre periférica.
- **Tiempo de protrombina (TP).** Se mide en segundos y sirve para comprobar la idoneidad de las vías extrínseca y común de la coagulación. Representa el tiempo necesario para que el plasma se coagule en presencia de una fuente adicional exógena de tromboplastina tisular (p. ej., extracto de tejido cerebral) y de iones de  $\text{Ca}^{2+}$ . Un TP prolongado puede deberse a déficit de los factores V, VII, X, de la protrombina o del fibrinógeno.
- **Tiempo de tromboplastina parcial (TTP).** Sirve para evaluar la integridad de las vías intrínseca y común de la coagulación. En esta prueba, se mide el tiempo (en segundos) necesario para que el plasma se coagule en presencia de caolín, cefalina y calcio. El caolín sirve para activar al factor XII (que actúa por contacto), y los sucedáneos de la cefalina para activar a los fosfolípidos plaquetarios. La prolongación del TTP puede deberse a déficit de los factores V, VIII, IX, X, XI o XII, o de la protrombina o el fibrinógeno.

Además de éstas, existen otras pruebas especializadas para medir las concentraciones de ciertos factores de la coagulación, del fibrinógeno y de los productos de degradación de la fibrina; para determinar la presencia de anticoagulantes circulantes, y para comprobar la función plaquetaria. Hecha esta revisión general, podemos ocuparnos de las distintas clases de trastornos hemorrágicos.

## Trastornos hemorrágicos por alteraciones de la pared vascular

Los trastornos de este grupo, llamados a veces púrpuras no trombocitopénicas, son bastante frecuentes pero no suelen causar problemas hemorrágicos graves. Lo más frecuente es que produzcan pequeñas hemorragias (petequias y púrpura) de la piel y las mucosas, especialmente las encías. Sin embargo, en ocasiones pueden aparecer hemorragias más importantes en las articulaciones, músculos y regiones subperiólicas, o adoptar la forma de menorragias, epistaxis, hemorragias digestivas o hematurias. *El recuento de plaquetas, el tiempo de hemorragia y los resultados de las pruebas de la coagulación (TP, TTP) suelen ser normales.*

Los procesos clínicos que producen hemorragias posibles debidas a alteración vascular son los siguientes:

- Muchas *infecciones* producen hemorragias petequiales y purpúricas, pero están especialmente implicadas la meningococemia, otras septicemias, la endocarditis infecciosa y algunas rickettsiosis. El mecanismo consiste supuestamente en una lesión microbiana de la microcirculación (vasculitis) o en la coagulación intravascular diseminada (CID).
- Las *reacciones farmacológicas* provocan a veces hemorragias anormales. En muchos casos, la lesión vascular está mediada por la formación de anticuerpos dirigidos contra el fármaco responsable y por el depósito de inmunocomplejos en las paredes de los vasos junto a la producción de una vasculitis por hipersensibilidad (leucocitoclástica) (Capítulo 12).

- El *escorbuto* y el *síndrome de Ehlers-Danlos* son ejemplos de predisposición a las hemorragias que están relacionados con la formación disminuida del soporte colágeno de las paredes vasculares. Este mismo mecanismo básico puede encontrarse en las personas muy ancianas, por atrofia del colágeno. Es parecida la predisposición a las hemorragias cutáneas del *síndrome de Cushing*, donde la consunción de proteínas, consecutiva a la producción excesiva de corticosteroides, da lugar a la pérdida del tejido perivascular de sostén.
- La *púrpura de Henoch-Schönlein* es un proceso de hipersensibilidad generalizada de causa desconocida, que se manifiesta por una erupción purpúrica, dolor cólico abdominal (debido supuestamente a focos hemorrágicos del tubo digestivo), poliartralgias y glomerulonefritis aguda (Capítulo 21). Se supone que todas estas alteraciones se deben al depósito de inmunocomplejos circulantes en todos los vasos del cuerpo y en las regiones del mesangio glomerular.
- La *telangiectasia hemorrágica hereditaria* es un proceso autosómico dominante caracterizado por vasos sanguíneos de paredes delgadas, dilatados, tortuosos, y que por tanto sangran con facilidad. Puede haber hemorragias en cualquier parte del cuerpo, siendo más frecuentes en las mucosas de la nariz (epistaxis), lengua, boca y ojos.
- *Infiltración amiloide de los vasos sanguíneos*. La amiloidosis generalizada secundaria a discrasia de los inmunocitos puede asociarse a depósito de amiloide y a la consiguiente debilidad de las paredes vasculares. Por tanto, los pacientes pueden presentar petequias mucocutáneas.

En la mayoría de estos procesos, la diátesis hemorrágica no produce hemorragias masivas, pero éstas suelen atraer la atención hacia el proceso subyacente.

## Trastornos hemorrágicos por disminución del número de plaquetas: trombocitopenia

La disminución del número de plaquetas es una causa importante de hemorragias generalizadas. Los recuentos de plaquetas varían normalmente entre 150 000 y 300 000/mm<sup>3</sup>, y las cifras inferiores a 100 000/mm<sup>3</sup> se consideran como trombocitopenia. Sin embargo, no se producen hemorragias espontáneas evidentes hasta que las plaquetas descienden a menos de 20 000/mm<sup>3</sup>. Las cifras que oscilan entre 20 000 y 50 000/mm<sup>3</sup> se acompañan de hemorragias después de algún traumatismo. Las hemorragias debidas a trombocitopenia se acompañan de un tiempo de hemorragia prolongado y unos TP y TTP normales.

En el Capítulo 5, se estudia el importante papel que las plaquetas desempeñan en la hemostasia. Huelga repetir que las plaquetas son esenciales para la hemostasia, donde forman tapones transitorios, y que, además, participan en las reacciones de la coagulación. Por eso, la trombocitopenia se caracteriza principalmente por hemorragias que afectan con más frecuencia a los vasos sanguíneos pequeños. Los lugares donde suelen aparecer esas hemorragias son la piel y las mucosas de los tractos gastrointestinal y genitourinario, donde el escape de sangre suele producirse en forma de pequeñas petequias. La hemorragia intracraneal es otro peligro al que están expuestos los pacientes con trombocitopenia intensa.

Las numerosas causas de la trombocitopenia pueden dividirse en cuatro grupos, que aparecen consignados en la Tabla 14-9.

Tabla 14-9. CAUSAS DE TROMBOCITOPENIA

### Menor producción de plaquetas

- Enfermedades generalizadas de la médula ósea
  - Anemia aplásica: congénita y adquirida (Tabla 14-7)
  - Infiltración medular: leucemia, cáncer diseminado
- Alteración selectiva de la producción de plaquetas
  - Inducida por alcohol y por fármacos: tiazidas, agentes citotóxicos
  - Infecciones: sarampión, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
- Megacariopoyesis ineficaz
  - Anemia megaloblástica
  - Hemoglobinuria paroxística nocturna

### Menor supervivencia de las plaquetas

- Destrucción inmunitaria
  - Autoinmunitaria: púrpura trombocitopénica idiopática, lupus eritematoso sistémico
  - Isoinmunitaria: postransfusional y neonatal
  - Asociada a fármacos: quinidina, heparina, sulfamidas
  - Infecciones: mononucleosis infecciosa, infección por VIH, citomegalovirus
- Destrucción no inmunitaria
  - Coagulación intravascular diseminada
  - Púrpura trombótica trombocitopénica
  - Hemangiomas gigantes
  - Anemias hemolíticas microangiopáticas

### Secuestro

- Hipersplenismo

### Por dilución

Antes de empezar a estudiar las causas más frecuentes y clínicamente importantes de trombocitopenia, ofrecemos unos comentarios sobre cada uno de estos grupos.

- *Disminución de la producción de plaquetas*. Estos casos suelen acompañarse de enfermedades generalizadas de la médula ósea, como la anemia aplásica y las leucemias, o a enfermedades que afectan con cierta selectividad a los megacariocitos. En los pacientes con déficit de vitamina B<sub>12</sub> o de ácido fólico, los megacariocitos se destruyen rápidamente en la médula ósea (megacariopoyesis ineficaz), porque disminuye la síntesis del DNA.
- *Supervivencia disminuida de las plaquetas*. Ésta es una causa importante de trombocitopenia que puede aparecer por mecanismos inmunitarios o ajenos a la inmunidad. En muchos casos, las plaquetas se destruyen por la acción de inmunocomplejos o de anticuerpos antiplaquetarios circulantes. Estos últimos pueden reaccionar con antígenos propios de las plaquetas (autoanticuerpos) o con antígenos plaquetarios que difieren de un individuo a otro (aloanticuerpos). Los antígenos diana de los autoanticuerpos y aloanticuerpos son los complejos IIb-IIIa y IIb-IX de las glucoproteínas de la membrana plaquetaria. Las trombocitopenias autoinmunitarias comprenden la púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), ciertas trombocitopenias desencadenadas por fármacos, y las trombocitopenias asociadas al VIH. Todas ellas se estudian después. Las trombocitopenias aloinmunitarias aparecen cuando una persona se pone en contacto con las plaquetas de otro individuo, como puede ocurrir después de una transfusión de sangre o durante el embarazo. En este último caso, la trombocitopenia neonatal o incluso fetal aparece por un mecanismo análogo al de la eritroblastosis fetal<sup>45</sup>.

La destrucción no inmunitaria de las plaquetas puede deberse a *lesiones mecánicas*, de la misma manera que se destruyen los hematíes en la anemia hemolítica microangiopática. Los procesos subyacentes son parecidos también, y comprenden a las prótesis valvulares del corazón y a la estrechez difusa de la microcirculación (p. ej., hipertensión maligna).

- **Secuestro.** Cualquier paciente con esplenomegalia intensa, o con lo que se ha llamado *hiperesplenismo* (Capítulo 15), puede sufrir una trombocitopenia imprevisible. Normalmente, el bazo secuestra un 30 a 40 % de la masa de plaquetas circulantes; cuando este órgano aumenta de tamaño, es capaz de secuestrar hasta el 90 % de las plaquetas. Siempre que la trombocitopenia constituya una parte importante del problema clínico, se puede curar con la esplenectomía.
- **Por dilución.** Las transfusiones masivas pueden producir trombocitopenia de dilución. La sangre conservada durante más de 24 horas no contiene prácticamente plaquetas viables; por tanto, aunque la transfusión permite que se recuperen el volumen de sangre y la masa eritrocitaria, el número de plaquetas circulantes está bastante disminuido.

## PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA IDIOPÁTICA (PTI)

Hay dos formas clínicas de PTI: aguda y crónica. Ambas son procesos autoinmunitarios donde la destrucción de las plaquetas se debe a la formación de anticuerpos antiplaquetarios. Estudiaremos primero la forma crónica de la enfermedad, y después la PTI aguda, una enfermedad de los niños que cura espontáneamente.

La destrucción de las plaquetas mediada inmunitariamente (trombocitopenia inmunitaria) aparece en muchas entidades distintas, como el lupus eritematoso sistémico, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), después de infecciones virales y como complicación de los tratamientos farmacológicos. Estas formas secundarias de trombocitopenia inmunitaria simulan a veces a la variedad idiopática y, por tanto, el diagnóstico de este proceso sólo debe hacerse por exclusión, después de descartar otras causas conocidas de trombocitopenia. A este respecto, es especialmente importante el lupus eritematoso sistémico, una enfermedad autoinmunitaria de muchos órganos y aparatos (Capítulo 7) que puede manifestarse inicialmente por trombocitopenia.

**Patogenia.** Es bien sabido que la trombocitopenia autoinmunitaria idiopática se debe a la formación de autoanticuerpos dirigidos contra las glucoproteínas de la membrana de las plaquetas, sobre todo IIb-IIIa o Ib-IX<sup>46,47</sup>. Estos anticuerpos pueden demostrarse en el plasma y unidos a la superficie de las plaquetas (inmunoglobulinas asociadas a las plaquetas) en casi el 80 % de los pacientes. En la inmensa mayoría de los casos, estos anticuerpos antiplaquetarios son de tipo IgG.

El mecanismo que provoca la destrucción de las plaquetas se parece al observado en las anemias hemolíticas autoinmunitarias. Las plaquetas opsonizadas se vuelven sensibles a la fagocitosis ejercida por el sistema mononuclear fagocítico. Alrededor del 75 al 80 % de los pacientes mejoran mucho con la esplenectomía, lo que indica que el bazo es el sitio principal donde se elimina a las plaquetas sensibilizadas. Pero también es el órgano principal donde se forman los autoanticuerpos, así que la acción beneficiosa de la esplenectomía quizá se deba, en parte, a que desaparece la fuente de los autoanticuerpos. La destrucción

de las plaquetas sensibilizadas es el mecanismo más importante de la trombocitopenia, pero hay algunas pruebas de que también son agredidos los megacariocitos, puesto que algunos anticuerpos antiplaquetarios reaccionan también con los megacariocitos. Con todo, esta agresión casi nunca es lo bastante importante para que los megacariocitos desaparezcan del todo.

**MORFOLOGÍA.** Las principales lesiones morfológicas de la púrpura trombocitopénica se sitúan en el bazo y la médula ósea. Las alteraciones secundarias a la diátesis hemorrágica pueden aparecer en cualquier tejido o estructura del cuerpo.

El bazo es de tamaño normal. En el examen histológico, hay congestión de los sinusoides y aumento del tamaño y función de los folículos esplénicos, lo que se manifiesta por la formación de centros germinales prominentes. A menudo se encuentran megacariocitos dentro de los senos y en las paredes sinusoidales. Estos hallazgos no son característicos ni tampoco pueden considerarse patognomónicos de este trastorno.

En la médula ósea hay megacariocitos abundantes. Algunos son claramente inmaduros, mostrando un solo núcleo grande y sin lobulaciones, pero tampoco estos datos son característicos de la púrpura trombocitopénica, sino que corresponden simplemente a una trombopoyesis acelerada. Por esa razón, también se ven muchos megacariocitos en la mayoría de las trombocitopenias debidas a aumento de destrucción de las plaquetas. El examen de la médula ósea tiene importancia para descartar las trombocitopenias secundarias a hipofunción medular. Un descenso del número de megacariocitos descarta prácticamente el diagnóstico de este proceso.

Las alteraciones secundarias están relacionadas con las hemorragias que aparecen dispersas por todo el cuerpo.

**Manifestaciones clínicas.** La PTI crónica afecta sobre todo a mujeres adultas menores de 40 años. El cociente mujer/varón es de 3:1. La PTI comienza de forma insidiosa, y se caracteriza por hemorragias de la piel y las mucosas. La sangre derramada en la piel adopta la forma de *hemorragias puntiformes* (petequias), que son especialmente acusadas en las zonas declive, donde la presión capilar es más alta. Las petequias pueden confluir y formar *equimosis*. Con frecuencia, hay una historia prolongada de sangrado fácil con los roces, epistaxis, gingivorragias y hemorragias extensas de los tejidos blandos producidas por traumatismos bastante insignificantes. Además, la enfermedad puede manifestarse por vez primera por melenas, hematuria o menstruaciones excesivas. La hemorragia subaracnoidea y la hemorragia intracerebral son consecuencias graves de la púrpura trombocitopénica, pero ambas son raras afortunadamente en los pacientes tratados con esteroideos. La esplenomegalia y las adenopatías son muy raras en la PTI, y si existen debe pensarse en otros procesos.

Los signos y síntomas que acompañan a la PTI no son específicos de este proceso, sino más bien una consecuencia directa de la trombocitopenia. La idea de que la trombocitopenia se debe a la destrucción de las plaquetas se basa en la coincidencia de cifras bajas de plaquetas acompañadas de un número de megacariocitos normal o elevado en la médula ósea. La intensa trombopoyesis da lugar también a la apari-

ción de plaquetas anormalmente grandes (megatrombocitos), que se detectan fácilmente en las extensiones de sangre. El tiempo de hemorragia está prolongado, pero el TP y el TTP son normales. No es fácil que se disponga de las pruebas de laboratorio necesarias para detectar los autoanticuerpos antiplaquetarios. *Por eso, el diagnóstico de PTI sólo debe hacerse después de excluir todas las causas posibles de un déficit de plaquetas, como las que se enumeran en la Tabla 14-9.*

### *Púrpura trombocitopénica idiopática aguda*

Este proceso, como la PTI crónica, se debe a la formación de autoanticuerpos contra las plaquetas, pero sus manifestaciones clínicas y su evolución son distintas. La PTI aguda es una enfermedad infantil que se observa con la misma frecuencia en ambos sexos. La trombocitopenia suele comenzar bruscamente, y en la mayoría de los casos va precedida de una enfermedad viral, con un intervalo entre la infección y la aparición de la púrpura de dos semanas habitualmente. A diferencia de la PTI crónica del adulto, la forma infantil cura espontáneamente y suele desaparecer en un plazo de 6 meses. El tratamiento con esteroides sólo está indicado si la trombocitopenia es grave. Un 20 % aproximadamente de los niños afectados acaban padeciendo una PTI crónica, que se define como toda trombocitopenia que dura más de 6 meses.

## TROMBOCITOPENIA INDUCIDA POR FÁRMACOS

Igual que los fármacos son capaces de provocar anemia hemolítica, también pueden causar trombocitopenia por destrucción de las plaquetas a través de un mecanismo inmunitario. Los fármacos responsables con mayor frecuencia son: la quinina, quinidina, penicilinas, diuréticos tiazídicos, metildopa y heparina. La trombocitopenia por heparina tiene especial importancia dado el frecuente uso de este fármaco anticoagulante y la intensidad de la reacción que provoca<sup>45</sup>. La trombocitopenia aparece en un 5 % aproximadamente de los pacientes tratados con heparina<sup>46</sup>. La mayoría de ellos presentan la llamada trombocitopenia de tipo I, que aparece inmediatamente después de iniciar el tratamiento, es de intensidad moderada y carece de importancia clínica. Lo más probable es que se deba a la acción antiagregante de la heparina sobre las plaquetas.

La trombocitopenia de tipo II es más grave; aparece 5 a 14 días después de comenzar el tratamiento, y se asocia a veces a trombosis venosas y arteriales que ponen la vida en peligro. Se debe a una reacción inmunitaria dirigida contra un complejo formado por la heparina y el factor 4 de las plaquetas. Por un lado, los anticuerpos agotan las plaquetas, pero por otro las activan provocando las trombosis. Al parecer, la activación de las plaquetas se debe a la malla que aparece en la superficie de las plaquetas al entrecruzarse los receptores Fc con los anticuerpos IgG dirigidos contra el complejo heparina-factor plaquetario 4. Salvo que se suspenda rápidamente el tratamiento heparínico, los pacientes que sufren esta complicación pueden morir por tromboembolias pulmonares<sup>49</sup>.

## TROMBOCITOPENIA ASOCIADA AL VIH

La trombocitopenia es quizá la manifestación hematológica más frecuente de la infección por el VIH. Se debe a una menor producción y a una mayor destrucción de las plaquetas. Se ha

demostrado también la presencia de CD4 (el receptor del VIH que tienen las células T) en los megacariocitos, y se supone que estas células pueden estar infectadas por el VIH. Bien destruyendo a los megacariocitos o bien alterando su función, la infección por el VIH disminuye la producción de plaquetas. Además, en el suero de los pacientes se han encontrado anticuerpos dirigidos contra los complejos IIb-III de las glucoproteínas de la membrana plaquetaria. Estos autoanticuerpos presentan reacciones cruzadas con la gp120 asociada al VIH, haciendo pensar en un posible mimetismo molecular. Se supone que estos anticuerpos de reacción cruzada opsonizan a las plaquetas y favorecen su destrucción prematura en el bazo. Los resultados de algunos estudios indican también que el depósito inespecífico de inmunocomplejos en la superficie de las plaquetas es un factor que favorece su eliminación por el sistema mononuclear fagocítico.

## MICROANGIOPATÍAS TROMBÓTICAS: PÚRPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA (PTT) Y SÍNDROME HEMOLÍTICO-URÉMICO (SHU)

La denominación de «microangiopatías trombóticas» abarca a varios síndromes clínicos, entre ellos la PTT y el SHU. Clásicamente, la PTT se caracterizaba por afectar a mujeres adultas y producir las cinco manifestaciones siguientes: fiebre, trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, déficit neurológicos pasajeros e insuficiencia renal. El SHU también se asocia a anemia hemolítica microangiopática y a trombocitopenia, pero se distingue de la PTT por la falta de síntomas neurológicos, el predominio de la insuficiencia renal aguda y por aparecer en la infancia. Los estudios recientes tienden a suprimir estas diferencias, porque muchos pacientes adultos con PTT no muestran alguno de los cinco criterios citados y porque ciertos pacientes con SHU tienen fiebre y trastornos neurológicos. Lo fundamental de estos dos procesos es la formación de trombos hialinos diseminados por toda la microcirculación, cuyos principales componentes son unos densos conglomerados de plaquetas rodeados de fibrina. La formación de estos innumerables agregados de plaquetas provoca trombocitopenia y los trombos intravasculares explican lógicamente esta forma microangiopática de anemia hemolítica y el extenso trastorno funcional de muchos órganos. Se supone que las diferencias que existen entre las manifestaciones clínicas de la PTT y del SHU se deben, con toda probabilidad, a una distribución diferente de las lesiones en la microcirculación<sup>50</sup>.

Aunque las causas de estos trastornos pueden ser distintas, parece ser que los mecanismos iniciadores son la lesión endotelial y la formación de trombos intravasculares (Capítulo 21). Las verotoxinas elaboradas por ciertas cepas de *Escherichia coli* son las que desencadenan la lesión endotelial del SHU. De ahí que el SHU aparezca con mayor frecuencia después de una gastroenteritis causada por *E. coli* O157:H7 productor de verotoxina. Los niños afectados presentan diarrea sanguinolenta, y el SHU hace su aparición pocos días después. No se ha identificado al agente desencadenante de la PTT, pero los síntomas prodromáticos publicados se parecen a los de la gripe, haciendo sospechar una infección viral. Antiguamente, estos procesos eran constantemente mortales, pero con los recientes progresos terapéuticos, como el recambio del plasma, se puede esperar una supervivencia aproximada del 80 % de los pa-

cientes. A pesar de algunas semejanzas con la coagulación intravascular diseminada (CID), estos dos procesos son distintos. A diferencia de la CID, la activación de la coagulación no tiene una importancia primordial, y de ahí que las pruebas de la coagulación, como el TP y el TTP, sean normales habitualmente.

## Trastornos hemorrágicos por defectos de la función plaquetaria

Los defectos cualitativos de la función plaquetaria pueden ser congénitos o adquiridos. Se han descrito varios procesos congénitos caracterizados por prolongación del tiempo de hemorragia y recuentos normales de plaquetas. Está justificado efectuar una breve exposición de estas raras entidades, porque suponen un excelente modelo de estudio de los mecanismos moleculares en que se basan las funciones plaquetarias<sup>51</sup>.

Los *procesos congénitos* de la función plaquetaria se dividen en tres grupos, dependiendo del trastorno funcional predominante: 1) *defectos de adhesión*, 2) *defectos de agregación*, y 3) *trastornos de la secreción plaquetaria (reacciones de liberación)*.

- El mejor ejemplo de las hemorragias causadas por adhesión defectuosa de las plaquetas al colágeno subendotelial es el *síndrome de Bernard-Soulier*, un proceso autosómico recesivo caracterizado por un déficit hereditario del complejo Ib-IX de la glucoproteína de la membrana plaquetaria. Esta glucoproteína es un receptor del factor von Willebrand (vWF) y es esencial para que las plaquetas se adhieran normalmente al colágeno (Capítulo 5).
- El prototipo de una *agregación plaquetaria defectuosa* es la *tromboastenia*, que también se transmite como un rasgo autosómico recesivo. En este proceso, las plaquetas no se agregan en presencia de difosfato de adenosina (ADP), colágeno, epinefrina, ni trombina, debido a la falta de la glucoproteína IIb-IIIa, que es el receptor del fibrinógeno. Estas glucoproteínas de las plaquetas normales favorecen la agregación al formar puentes de fibrinógeno entre las plaquetas próximas (Capítulo 5).
- Los *trastornos de la secreción plaquetaria* se caracterizan por una agregación inicial normal en presencia de colágeno o ADP, pero están disminuidas las respuestas ulteriores, como la secreción de prostaglandinas y la liberación del ADP de las granulaciones. Los defectos bioquímicos que subyacen en la llamada *enfermedad del fondo común de depósito* son variables, complejos, y rebasan el ámbito de nuestro estudio.

Hay dos *defectos adquiridos* de la función plaquetaria que son importantes clínicamente<sup>52</sup>. El primero de ellos está relacionado con la *ingestión de aspirina* y otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos, que son capaces de prolongar considerablemente el tiempo de hemorragia. La aspirina inhibe intensamente a la enzima ciclooxigenasa y es capaz de impedir la síntesis de prostaglandinas (Capítulo 3), que intervienen en la agregación plaquetaria y en la ulterior reacción/proceso de liberación de sustancias activas por las plaquetas (Capítulo 5). La acción antiplaquetaria de la aspirina constituye el mecanismo básico que justifica el empleo de este fármaco en el infarto

de miocardio (Capítulo 13). La *hiperazoemia* (Capítulo 21) es el otro proceso que sirve como ejemplo de un defecto adquirido de las funciones plaquetarias. La patogenia de las hemorragias en la hiperazoemia es compleja y mal conocida, pero se han encontrado algunas alteraciones de la función plaquetaria.

## Trastornos hemorrágicos por alteraciones de los factores de la coagulación

En algún momento se han descrito déficit de cada uno de los factores de la coagulación como causa de un trastorno hemorrágico. Las hemorragias que producen estos procesos son algo distintas a las que aparecen por déficit de las plaquetas. Es raro observar petequias o púrpura espontáneamente. Con más frecuencia, *las hemorragias se manifiestan por grandes equimosis o hematomas después de sufrir una lesión, o por una hemorragia prolongada después de cualquier herida o incisión quirúrgica*. Las hemorragias más frecuentes se observan en el tubo digestivo, tracto urinario, y especialmente en las articulaciones que soportan peso. La historia clínica característica es la de un paciente que, tras una extracción dental sigue sangrando durante días, o que presenta una hemartrosis después de realizar un esfuerzo bastante trivial con una rodilla. Quizá ciertos acontecimientos históricos hayan cambiado a causa del defecto hereditario de la coagulación que transmitieron algunos miembros de las familias reales de Gran Bretaña y Europa. Los trastornos de la coagulación, como ya se ha mencionado pueden ser adquiridos o hereditarios.

Los *trastornos adquiridos* suelen caracterizarse por muchas alteraciones de la coagulación. El déficit de vitamina K (Capítulo 10) disminuye la síntesis de los factores II, VII, IX y X y de la proteína C. Como el hígado elabora prácticamente todos los factores de la coagulación, las hepatopatías parenquimatosas graves pueden acompañarse de diátesis hemorrágicas. La coagulación intravascular diseminada (CID) produce déficit de muchos factores de la coagulación.

Se conocen *deficit hereditarios* de cada uno de los factores procoagulantes. El déficit de factor VIII (hemofilia A) y el del factor IX (enfermedad de Christmas o hemofilia B) se transmiten con carácter recesivo ligado al sexo. Casi todos los demás se transmiten de forma autosómica. *Habitualmente, estos procesos hereditarios afectan a un solo factor de la coagulación*.

### DÉFICIT DEL COMPLEJO FACTOR VIII-vWF

La hemofilia A y la enfermedad de von Willebrand, dos de los procesos hemorrágicos hereditarios más frecuentes, se deben a defectos cualitativos o cuantitativos que afectan al complejo factor VIII-factor von Willebrand (vWF). Antes de estudiar estos procesos es esencial revisar la estructura y función de estas proteínas<sup>53, 54</sup>.

El *factor VIII-vWF del plasma* es un complejo formado por dos proteínas distintas (el factor VIII y vWF) que pueden distinguirse por criterios funcionales, bioquímicos e inmunitarios. Un componente que se necesita para activar al factor X a través de la vía intrínseca de la coagulación es la llamada *proteí-*

na procoagulante factor VIII o factor VIII (Fig. 14-28; Capítulo 5). El déficit del factor VIII da lugar a la hemofilia A. El factor VIII se une por uniones no covalentes al vWF, una proteína mucho más grande que forma aproximadamente el 99 % del complejo; el vWF no es una proteína distinta, sino que se encuentra formando una serie de multímeros que contienen hasta 100 subunidades con una masa molecular que supera los  $20 \times 10^6$  daltons. El vWF también puede unirse a otras proteínas que participan en la hemostasia, como el colágeno, la heparina y las glucoproteínas de la membrana plaquetaria (Ib-IX y IIb-IIIa). La glucoproteína Ib-IX actúa como principal receptor del vWF, y se supone que, a través de él, el vWF forma puentes entre el colágeno y las plaquetas, y favorece también la agregación plaquetaria (Fig. 14-28). Efectivamente, la función más importante del vWF *in vivo* es facilitar la adhesión de las plaquetas al colágeno subendotelial. El vWF es esen-

cial para el proceso normal de la hemostasia (Capítulo 5) y su ausencia en la enfermedad de von Willebrand da lugar a una diátesis hemorrágica.

Además de intervenir en la adhesión plaquetaria, el vWF actúa como portador del factor VIII y es importante para que permanezca estable. La vida media del factor VIII en la circulación es de 12 horas si los niveles del vWF son normales, pero sólo dura 2.4 horas si el vWF es deficiente o anormal (como en los pacientes con enfermedad de von Willebrand).

El vWF puede determinarse por métodos inmunológicos o con la llamada prueba de agregación de la ristocetina. La ristocetina (usada antes como antibiótico) se fija a las plaquetas *in vitro* y activa a los receptores del vWF que existen en su superficie. Así se produce la agregación plaquetaria si hay vWF formando puentes entre las plaquetas (Fig. 14-28). Por tanto, la agregación plaquetaria inducida por la ristocetina se puede emplear como bioanálisis del vWF.

Los dos componentes del complejo factor VIII-vWF son codificados por genes diferentes y sintetizados por células distintas. El vWF es elaborado por las células endoteliales y los megacariocitos, y se le puede encontrar en las granulaciones de las plaquetas. Las células endoteliales son la principal fuente de vWF del plasma. El factor VIII puede formarse en diversos tejidos, pero si no hay hepatopatía, los hepatocitos son la principal fuente de esta proteína. En resumen, los dos componentes del complejo factor VIII-vWF, sintetizados por separado, circulan en el plasma formando una sola unidad que favorece la coagulación y las interacciones plaquetas-paredes vasculares, que son necesarias para la hemostasia. Con estos conocimientos podemos estudiar las enfermedades debidas a déficit del complejo factor VIII-vWF.

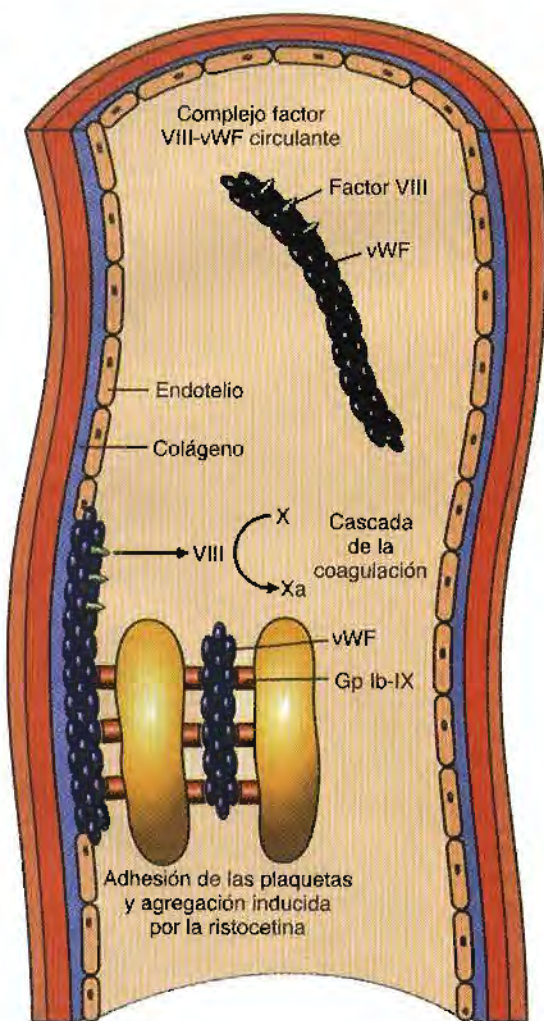


Figura 14-28

Estructura y función del complejo factor VIII-factor de von Willebrand (vWF). El factor VIII se sintetiza en el hígado y el vWF en las células endoteliales. Ambos circulan por la sangre formando un complejo. El factor VIII participa en la cascada de la coagulación activando al factor X. El vWF produce adhesión de las plaquetas al colágeno subendotelial a través del receptor de la glucoproteína (Gp) Ib-IX plaquetaria. La ristocetina activa *in vitro* a los receptores de la glucoproteína Ib-IX y produce agregación plaquetaria en presencia del vWF.

## ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND

Con una presunta frecuencia del 1 %, se supone que la enfermedad de von Willebrand es uno de los procesos hemorrágicos hereditarios más frecuentes en el ser humano. Según esto, es incluso más frecuente que la hemofilia A. Clínicamente se caracteriza por hemorragias espontáneas de las mucosas, sangrado excesivo de las heridas, menorragias y un tiempo de hemorragia prolongado junto con un recuento de plaquetas normal. Se transmite casi siempre con carácter autosómico dominante, pero existen algunas variedades raras que son autosómicas recesivas.

Se han descrito más de 20 formas de la enfermedad de von Willebrand que pueden dividirse en dos grupos:

- Los tipos 1 y 3 de la enfermedad de von Willebrand se asocian a menor cantidad de vWF circulante. El tipo 1 es autosómico dominante, supone el 70 % aproximadamente de todos los casos y es bastante leve. Se caracteriza también por su baja penetrancia y su expresividad variable; de ahí que sus manifestaciones clínicas sean variadas. El tipo 3 es un proceso autosómico recesivo, que se asocia a niveles sumamente bajos de vWF, y sus manifestaciones clínicas son proporcionalmente graves. Afortunadamente es mucho menos frecuente que el tipo 1. Se desconoce prácticamente la base molecular de las bajas concentraciones del vWF en el tipo 1 de este proceso; la enfermedad de von Willebrand de tipo 3 se asocia a deleciones de genes y a mutaciones del marco de lectura.

■ La enfermedad de von Willebrand de tipo 2 se caracteriza por defectos cualitativos del vWF y hay varios subtipos, siendo el 2A el más frecuente. Se hereda con carácter autosómico dominante. Debido a la mutación de sentido equivocado, se forma un vWF anormal y el ensamblaje de los multímeros es defectuoso. En el plasma no se encuentran multímeros grandes e intermedios, que son las formas más activas del vWF. La enfermedad de von Willebrand de tipo 2 supone el 25 % de todos los casos y se asocia a hemorragias leves o moderadas.

Los pacientes afectados por la enfermedad de von Willebrand tienen un tiempo de *hemorragia prolongado* junto a un *recuento de plaquetas normal*. La concentración en plasma del vWF, medido por la *actividad del cofactor de la ristocetina está disminuida*. Como el vWF estabiliza al factor VIII uniéndose a él, el déficit del vWF provoca un descenso secundario de los niveles del factor VIII. Esto puede causar prolongación del TTP. *En resumen, los pacientes con la enfermedad de von Willebrand tienen un defecto mixto, que afecta a la función plaquetaria y a la vía de la coagulación*. Sin embargo, salvo en los pacientes muy afectados, son poco frecuentes las consecuencias del déficit del factor VIII, como las hemorragias intraarticulares que caracterizan a la hemofilia.

## HEMOFILIA A (DÉFICIT DEL FACTOR VIII)

La hemofilia A es la forma más frecuente de *enfermedad hereditaria causante de hemorragias graves*. Se debe a una menor cantidad o menor actividad del factor VIII. Esta proteína actúa como un cofactor que activa al factor X en la cascada de la coagulación (Capítulo 5). La hemofilia A se hereda como un rasgo recesivo ligado al cromosoma X, y por tanto aparece en los varones y en las mujeres homocigotas. Pero también se han descrito hemorragias excesivas en mujeres heterocigotas, que posiblemente se deben a una extremada «ionización desfavorable» (inactivación del cromosoma X normal en la mayoría de las células). Un 30 % aproximadamente de los casos no tienen historia familiar y su enfermedad se debe presuntamente a mutaciones nuevas.

La hemofilia A ofrece una gravedad muy variable, que guarda correlación con el grado de actividad del factor VIII. Los pacientes que tienen menos del 1 % de la actividad normal padecen una forma grave de la enfermedad; los niveles de factor VIII del 2 al 5 % se asocian a formas de gravedad moderada; y los pacientes con actividad del 6 al 50 % presentan formas leves de este proceso<sup>56</sup>. Este grado variable del déficit del factor procoagulante VIII está relacionado con el tipo de mutación del gen del factor VIII<sup>57</sup>. Igual que en las talasemias  $\beta$ , se ha comprobado que existen varias lesiones genéticas: deleciones, mutaciones sin sentido que generan codones de detención, y errores de corte y empalme. La mayoría de los pacientes gravemente afectados tienen una mutación rara, que consiste en la inversión de una larga secuencia del DNA, lo que impide la síntesis del factor VIII. En una minoría de pacientes, las mutaciones no afectan a la síntesis del factor VIII, pero las regiones funcionantes del mismo están alteradas. En esos casos, las concentraciones del factor VIII son normales por inmunoanálisis, pero la proteína es inactiva.

En todos los casos con síntomas, existe una tendencia a sangrar con los roces y a sufrir hemorragias masivas después

de un traumatismo o de una técnica quirúrgica. Además, se observan con frecuencia hemorragias «espontáneas» en regiones del cuerpo expuestas normalmente a sufrir traumatismos, especialmente en las articulaciones, que se llaman hemartrosis. Las hemorragias articulares repetidas acaban produciendo deformidades progresivas, que pueden ser invalidantes. *Es característica la ausencia de petequias*.

Los pacientes de hemofilia A tienen habitualmente un tiempo de hemorragia y un recuento de plaquetas normales, con TTP prolongado y TP normal. Estas pruebas indican la existencia de un trastorno de la vía intrínseca de la coagulación. Para el diagnóstico, es necesario analizar el factor VIII.

El tratamiento de la hemofilia A consiste en infundir factor VIII, que actualmente se obtiene del plasma humano. Alrededor del 15 % de los pacientes muy afectados, con factor VIII bajo o nulo, tienen anticuerpos dirigidos contra el factor VIII, lo que puede complicar el tratamiento sustitutivo. No se conoce bien el fundamento de la formación de estos anticuerpos. Existen además otros riesgos del tratamiento sustitutivo, el más grave de los cuales es la posibilidad de transmitir alguna enfermedad viral. Hasta mitad de los años 80, antes de que se emprendiera la detección sistemática de los anticuerpos anti-VIH en las muestras de sangre, hubo miles de hemofílicos que fueron tratados con concentrados del factor VIII contaminados con el VIH, y muchos enfermaron de SIDA (Capítulo 7). Gracias a las técnicas actuales que se aplican en los bancos de sangre, el riesgo de contagio del VIH ha quedado prácticamente suprimido, pero persiste la amenaza de transmitir otras infecciones no detectadas. En último término, el único factor VIII inocuo será el que se obtenga a partir de un gen clonado del factor VIII. Actualmente se están realizando ensayos clínicos para utilizar como tratamiento sustitutivo al factor VIII recombinante. También se está estudiando la posibilidad de emplear la terapéutica génica con genes somáticos para tratar la hemofilia.

## HEMOFILIA B (ENFERMEDAD DE CHRISTMAS, DÉFICIT DEL FACTOR IX)

El déficit intenso de factor IX es un proceso indistinguible clínicamente de la hemofilia A. Salvo la inversión del DNA, la gama de mutaciones que se encuentra en la hemofilia B es similar a la observada en la hemofilia A. Además, este proceso se hereda también con carácter recesivo ligado al cromosoma X, y puede ser asintomático o producir hemorragias. Alrededor del 14 % de los pacientes tienen factor IX, pero desprovisto de actividad funcional. Al igual que en la hemofilia A, el TTP está prolongado y el TP es normal, lo mismo que el tiempo de hemorragia. El diagnóstico de la enfermedad de Christmas (nombre tomado del primer paciente que padecía este proceso, y no de la Navidad) sólo puede hacerse determinando las concentraciones del factor IX.

## Coagulación intravascular diseminada (CID)

La CID es un proceso trombohemorrágico agudo, subagudo o crónico, que aparece complicando secundariamente a diversas enfermedades. Se caracteriza por activación de la cascada

de la coagulación dando lugar a la formación de microtrombos en la microcirculación de todo el cuerpo, pero que adopta con frecuencia una distribución desigual y caprichosa. A veces, la coagulopatía se localiza en un determinado órgano o tejido. *A consecuencia de la diátesis trombótica, hay consumo de plaquetas, fibrina y factores de la coagulación, y seguidamente se activan los mecanismos fibrinolíticos.* Por tanto, la CID puede manifestarse por signos y síntomas de hipoxia tisular, y por infartos debidos a innumerables microtrombos, o bien como un proceso hemorrágico asociado al agotamiento de los factores indispensables para la hemostasia (de ahí el término de «coagulopatía de consumo» que a veces se utiliza para describir la CID). La activación de la fibrinólisis agrava la diátesis hemorrágica.

**Etiología y patogenia.** De entrada, hay que subrayar que la CID no es una enfermedad primaria, sino una coagulopatía que aparece en el curso de varios procesos. Antes de estudiar los mecanismos generales que intervienen en la CID, conviene revisar brevemente, en el Capítulo 5, el proceso normal de la coagulación sanguínea y de la eliminación de los coágulos. Debe recordarse que la coagulación puede iniciarse por cualquiera de estas dos vías: 1) la *vía extrínseca*, que se desencadena al liberarse el factor tisular («tromboplastina tisular»), y 2) la *vía intrínseca*, que supone la activación del factor XII al tomar contacto con el colágeno u otras sustancias con carga eléctrica negativa. Las dos vías, a través de varios pasos intermedios, dan lugar a la formación de trombina, que a su vez convierte al fibrinógeno en fibrina. Este proceso está regulado por *influencias inhibitorias del coágulo*, como la activación de la fibrinólisis con la producción de plasmina; la eliminación de los factores procoagulantes activados por el sistema mononuclear fagocítico o por el hígado; y la activación de anticoagulantes endógenos, como la proteína C.

Con esta breve revisión, se puede llegar a la conclusión de que la CID puede deberse a una activación anormal de las vías extrínseca o intrínseca de la coagulación, o a la disminución de las influencias que inhiben la formación de los coágulos. Ya que estas últimas raramente constituyen el mecanismo primario de la CID, nos ocuparemos de la activación anormal de la coagulación<sup>58</sup>.

*Das son los mecanismos principales que desencadenan la CID: 1) paso a la circulación del factor tisular o sustancias tromboplásticas, y 2) lesión extensa de las células endoteliales.* Las sustancias tromboplásticas de origen tisular pueden proceder de diversos sitios, por ejemplo, de la placenta en las complicaciones obstétricas (Tabla 14-10), y de las granulaciones de las células leucémicas en la leucemia promielocítica aguda. El moco que liberan algunos adenocarcinomas también pueden actuar como sustancias tromboplásticas y activar directamente al factor X, con independencia del factor VII. En la sepsis por gramnegativos (una causa importante de CID), las endotoxinas bacterianas producen mayor síntesis, exposición de las membranas y liberación del factor tisular por parte de los monocitos. Además, los monocitos activados liberan interleucina 1 y TNF- $\alpha$ , sustancias ambas que aumentan la expresión del factor tisular en la membrana de las células endoteliales y al mismo tiempo disminuyen la expresión de la trombosmodulina<sup>59</sup>. Esta última, como se recordará, activa a la proteína C, que es un anticoagulante. El resultado es la activación del sistema de la coagulación y la inhibición del control de la coagulación. El TNF- $\alpha$  es un mediador sumamente im-

**Tabla 14-10. PRINCIPALES TRASTORNOS ASOCIADOS A CID**

#### Complicaciones obstétricas

Desprendimiento prematuro de la placenta  
Retención del feto muerto  
Aborto séptico  
Embolia de líquido amniótico  
Toxemia gravídica

#### Infecciones

Sepsis por gramnegativos  
Meningococemia  
Fiebre manchada de las Montañas Rocosas  
Histoplasmosis  
Aspergilosis  
Paludismo

#### Neoplasias

Carcinomas de páncreas, próstata, pulmón y estómago  
Leucemia promielocítica aguda

#### Lesiones tisulares masivos

Traumatismos  
Quemaduras  
Cirugía extensa

#### Otros

Hemólisis intravascular aguda, mordedura de serpientes, hemangiomas gigantes, shock, golpe de calor, vasculitis, aneurismas aórticos, hepatopatías

portante de la CID en el shock séptico y, además de los efectos ya mencionados, el TNF- $\alpha$  regula al alza la expresión de las moléculas de adhesión por las células endoteliales, y de esa manera favorece la adhesión de los leucocitos, que a su vez lesionan a las células endoteliales liberando radicales libres de oxígeno y proteasas preformadas<sup>60</sup>.

La *lesión endotelial* es el otro desencadenante que puede iniciar la CID liberando al factor tisular, favoreciendo la agregación plaquetaria y activando la vía intrínseca de la coagulación. Incluso una lesión endotelial sutil puede poner en marcha la actividad procoagulante al aumentar la expresión del factor tisular en la membrana celular. Las lesiones endoteliales extensas pueden deberse al depósito de complejos antígeno-anticuerpo (p. ej., en el lupus eritematoso sistémico), a temperaturas extremas (p. ej., golpe de calor, quemaduras) o a microorganismos (p. ej., meningococos, rickettsias).

En la Tabla 14-10, se enumeran algunos trastornos que se asocian a CID. De todos ellos, lo más probable es que la CID aparezca por *complicaciones obstétricas, neoplasias malignas, sepsis y traumatismos importantes*. Los factores que ponen en marcha estos trastornos suelen ser múltiples y están relacionados entre sí. Por ejemplo, en las infecciones, especialmente en las causadas por bacterias gramnegativas, las endotoxinas liberadas por las bacterias pueden activar las vías intrínseca y extrínseca de la coagulación, a través de la lesión de las células endoteliales y de la liberación de tromboplastinas por las células inflamatorias; además, las endotoxinas inhiben la acción anticoagulante de la proteína C, al impedir la expresión de la trombosmodulina por el endotelio. La lesión de las células endoteliales también pueden producirla directamente los meningococos, rickettsias y virus. Los complejos antígeno-anticuerpo que se forman durante la infección pueden activar a la vía clásica del complemento, y los factores del complemen-



to son capaces de activar secundariamente a las plaquetas y los granulocitos. Las endotoxinas y otros productos bacterianos también pueden activar directamente al factor XII. En los *traumatismos masivos*, *intervenciones quirúrgicas extensas* y en las *quemaduras graves*, se supone que el principal mecanismo de la CID es la impregnación del organismo por las tromboplastinas tisulares. En los *procesos obstétricos* pueden pasar a la circulación las tromboplastinas derivadas de la placenta, del líquido amniótico o de un feto muerto retenido. Ahora bien, la hipoxia, la acidosis y el shock, que con frecuencia coexisten con los procesos quirúrgicos y obstétricos, también pueden provocar lesiones endoteliales extensas. Una infección sobreañadida puede complicar aún más estos problemas. Los procesos malignos que más a menudo se asocian a CID son la leucemia promielocítica aguda y los carcinomas de pulmón, páncreas, colon y estómago. Estos tumores liberan diversas sustancias tromboplásticas, como factores tisulares, enzimas proteolíticas, mucina y otros productos tumorales mal conocidos.

Las consecuencias de la CID son de dos clases. En primer lugar, hay un *depósito extenso* de fibrina en la microcirculación. Esto puede producir isquemia de los órganos más afectados o más vulnerables, y *anemia hemolítica* por rotura de los hematíes que tienen que deformarse para atravesar la microcirculación anormalmente angosta (anemia hemolítica microangiopática). En segundo lugar, el cuadro clínico puede estar dominado por una *diátesis hemorrágica*, debida al consumo de plaquetas y de factores de la coagulación, así como a activación del plasminógeno. La plasmina no sólo es capaz de desdoblarse la fibrina, sino de digerir a los factores V y VIII, y esto reduce más su concentración. Además, la fibrinólisis

hace que se formen productos de degradación de la fibrina, que inhiben la agregación plaquetaria y la polimerización de la fibrina, y se oponen a la acción de la trombina. Todos estos elementos conducen al fracaso de la hemostasia que se observa en la CID (Fig. 14-29).

**MORFOLOGÍA.** En general, se encuentran trombos en los sitios que se citan a continuación, por orden descendente de frecuencia: cerebro, corazón, pulmones, riñones, suprarrenales, bazo e hígado. Sin embargo, no hay ningún tejido respetado, y a veces sólo se encuentran trombos en uno o algunos órganos, pero no en otros. Por ejemplo, en los hemangiomas gigantes, los trombos están localizados en la neoplasia y se supone que esto se debe a estasis local y a los traumatismos repetidos de los vasos sanguíneos que carecen de soporte suficiente. Los riñones afectados pueden mostrar pequeños trombos glomerulares, que a veces recuerdan únicamente a una hinchazón reactiva de las células endoteliales; sin embargo, en los casos graves, puede haber microinfartos o incluso una necrosis cortical bilateral. En los capilares de los alvéolos pulmonares pueden encontrarse numerosos trombos de fibrina, asociados a veces a edema pulmonar con exudación de fibrina, y formando las «membranas hialinas» que recuerdan al síndrome de la dificultad respiratoria del adulto (Capítulo 16). En el sistema nervioso central, los microinfartos pueden estar causados por trombos de fibrina complicados en ocasiones con hemorragias simultáneas recientes. Estos cambios son la base

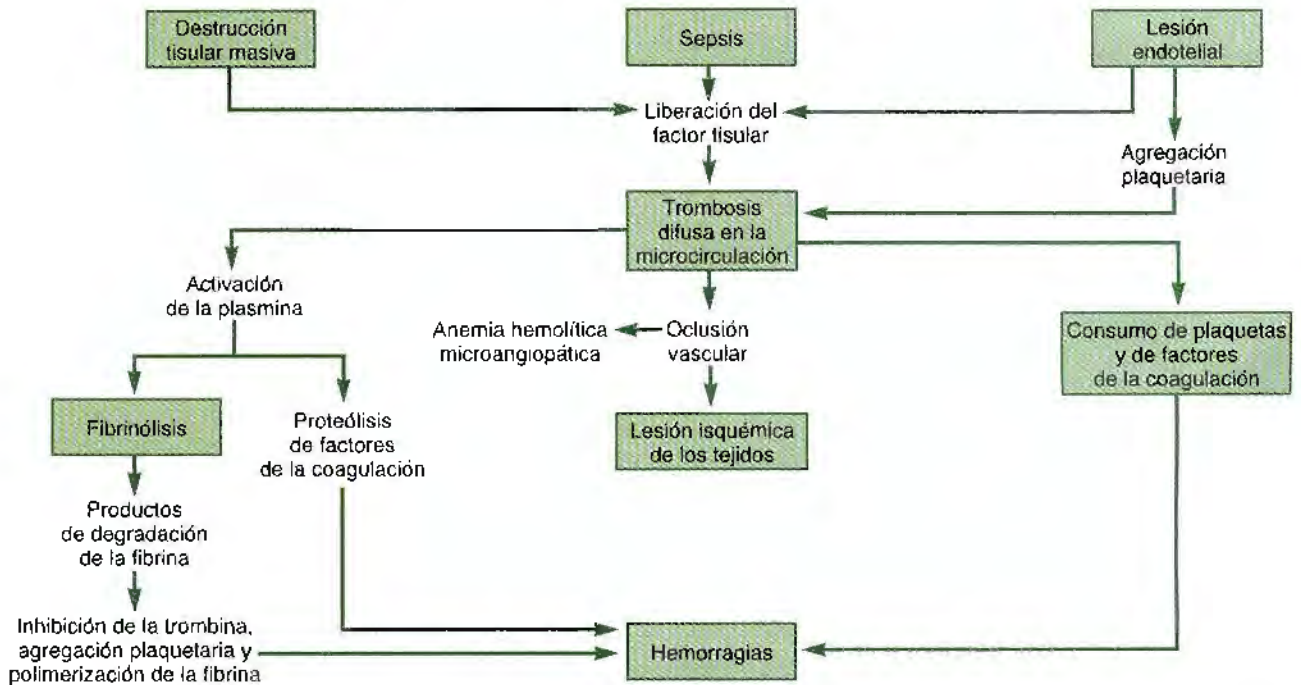


Figura 14-29

Fisiopatología de la coagulación intravascular diseminada.

de los extraños signos y síntomas neurológicos que aparecen en este síndrome. Tienen mucho interés las manifestaciones que la CID produce en las glándulas endocrinas. En la meningococemia, las hemorragias suprarrenales masivas del síndrome de Waterhouse-Friderichsen (Capítulo 26) están relacionadas probablemente con los trombos de fibrina que se forman en la microcirculación de la corteza suprarrenal. Del mismo modo, la necrosis hipofisaria posparto de Sheehan (Capítulo 26) puede ser una de las maneras de expresarse la CID. En la toxemia gravídica (Capítulo 24), la placentación muestra microtrombos diseminados, ofreciendo una posible explicación a la atrofia prematura del citotrofoblasto y del sincitiotrofoblasto que se observa en este proceso.

Las manifestaciones hemorrágicas de la CID no son distintas de las que aparecen en los procesos hereditarios y adquiridos que alteran los mecanismos de la hemostasia y que ya se han comentado.

**Evolución clínica.** El comienzo puede ser fulminante, como en el shock endotóxico o en la embolia de líquido amniótico, o puede ser insidioso y crónico, como en los casos de carcinomatosis o de retención de un feto muerto. En total, alrededor del 50 % de las personas con CID son pacientes obstétricas que tienen complicaciones del embarazo. En estos casos, el proceso tiende a ser reversible una vez alumbrado el feto. Casi el 33 % de los pacientes tienen carcinomatosis, y los demás casos se deben a las diversas entidades citadas anteriormente.

Es casi imposible detallar todas las manifestaciones clínicas posibles, pero se pueden citar algunos cuadros habituales. A veces, existe anemia hemolítica microangiopática. En otros casos, predominan los síntomas respiratorios, como disnea, cianosis y gran dificultad respiratoria. Las manifestaciones neurológicas, con convulsiones y coma, constituyen otra modalidad clínica. Las alteraciones renales pueden dominar el cuadro clínico con oliguria e insuficiencia renal aguda. A veces, hay insuficiencia circulatoria y shock que pueden aparecer bruscamente o de forma progresiva. En general, *en la CID aguda debida a complicaciones obstétricas o a traumatismos importantes, por ejemplo, predomina la diátesis hemorrágica, mientras que la CID crónica, como la de los pacientes cancerosos, tiende a manifestarse inicialmente por complicaciones trombóticas.* El diagnóstico exige una observación clínica y unos estudios de laboratorio fidedignos. Suele ser necesario vigilar el fibrinógeno, las plaquetas, el TP, el TTP y los productos de degradación de la fibrina.

El pronóstico es muy variable y depende en buena parte del proceso subyacente. El tratamiento de estos casos obliga a maniobrar meticulosamente para sortear la Escala de la tendencia trombótica y el Caridbis de la diátesis hemorrágica. Así se plantea el dilema de si conviene inhibir la coagulación o cohibir las hemorragias administrando coagulantes. Cada paciente debe ser tratado individualmente, y de acuerdo con el cuadro clínico podrán administrarse anticoagulantes potentes como la heparina o factores procoagulantes en forma de plasma fresco congelado. A veces, es necesario realizar transfusiones de plaquetas. La CID es una de las pesadillas del terapeuta.

## REFERENCIAS

1. Sieff CA, et al: The anatomy and physiology of hematopoiesis. In Nathan DG, Orkin SH (eds): *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998, p 161.
- 1a. Kondo M, et al: Identification of clonogenic common lymphoid progenitors in mouse bone marrow. *Cell* 91:661, 1997.
2. Gallagher PG, et al: Disorders of the erythrocyte membrane. In Nathan DG, Orkin SH (eds): *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998, p 544.
3. Eber SW: Ankyrin-1 mutations are the major cause of dominant and recessive hereditary spherocytosis. *Nat Genet* 13:214, 1996.
4. Jarolim P, et al: Characterization of 13 novel band 3 gene defects in hereditary spherocytosis with band 3 deficiency. *Blood* 88:4366, 1996.
5. Jandl JH, et al: Red cell filtration and the pathogenesis of certain hemolytic anemias. *Blood* 18:33, 1961.
6. Cynober T, et al: Red cell abnormalities in hereditary spherocytosis, relevance to diagnosis and understanding of the variable expression of clinical severity. *J Lab Clin Med* 128:259, 1996.
7. Beutler E: G6PD deficiency. *Blood* 84:3613, 1994.
8. Martini G, Ursini MV: A new lease of life for an old enzyme. *Bioessays* 18:631, 1996.
9. Mason PJ: New insights into G6PD deficiency. *Br J Haematol* 94:585, 1996.
10. Bunn HF: Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. *N Engl J Med* 337:762, 1997.
11. Ballas SK, Mohandas N: Pathophysiology of vaso-occlusion. *Hematol Oncol Clin North Am* 10:1221, 1996.
12. Heibel RP, Verocellotti GM: The endothelial biology of sickle cell disease. *J Lab Clin Med* 129:288, 1997.
13. Lane PA: Sickle cell disease. *Pediatr Clin North Am* 43:639, 1996.
14. Smith JA: Bone disorders in sickle cell disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 10:1345, 1996.
15. Charache S, et al: Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. *N Engl J Med* 332:1317, 1995.
16. Steinberg MH, et al: Fetal hemoglobin in sickle cell anemia: determinants of response to hydroxyurea. Multicenter study of hydroxyurea. *Blood* 89:1078, 1997.
17. Orkin SH, Nathan DG: The thalassemias. In Nathan DG, Orkin SH (eds): *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998, p 811.
18. Weatherall DJ: The thalassemias. In Beutler E, et al (eds): *Williams Hematology*, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 1995, p 581.
19. Aljurf M, et al: Abnormal assembly of membrane protein in erythroid progenitors of patients with  $\beta$ -thalassemia major. *Blood* 87:2049, 1996.
20. Giardina PJ, Hilgartner MW: Update on thalassemia. *Pediatr Rev* 13:55, 1992.
21. Rosse WF: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria as a molecular disease. *Medicine (Baltimore)* 76:63, 1997.
22. Engelfreit CP, et al: Autoimmune hemolytic anemia. *Semin Hematol* 29:3, 1992.
23. Petz LD: Drug-induced hemolysis. *N Engl J Med* 313:510, 1985.
24. Nydegger UE, et al: Immunopathologic and clinical features of hemolytic anemia due to cold agglutinins. *Semin Hematol* 28:66, 1991.
25. Hoffbrand A, Jackson BFA: Correction of the DNA synthesis defect in vitamin B<sub>12</sub> deficiency by tetrahydrofolate: evidence in favour of the methyl-folate trap deficiency. *Br J Haematol* 83:643, 1993.
26. Chanarin I, et al: Cobalamin and folate: recent developments. *J Clin Pathol* 45:277, 1992.
27. Allen RH, et al: Metabolic abnormalities in cobalamin (vitamin B<sub>12</sub>) and folate deficiency. *FASEB J* 7:1344, 1993.
28. Toh BA, Van Druel IR, Gleeson PA: Pernicious anemia. *N Engl J Med* 337:1441, 1997.
29. Looker AC, et al: Prevalence of iron deficiency in the United States. *JAMA* 277:973, 1997.
30. Beard JL, et al: Iron metabolism: A comprehensive review. *Nutr Rev* 54:295, 1996.
31. Conrad ME, Umbreit JN: A concise review: iron absorption—the mucin-mobilferrin-integrin pathway: a competitive pathway for metal absorption. *Am J Hematol* 42:67, 1993.
32. Vulpe C, Gitscher J: Ironing out anemia. *Nat Genet* 16:319, 1997.
33. Flehming MD, et al: Microcytic anemia mice have a mutation in Nramp2, a candidate iron transporter gene. *Nat Genet* 16:383, 1997.
34. Fleet JC: Discovery of the hemochromatosis gene will require rethinking the regulation of iron metabolism. *Nutr Rev* 54:285, 1996.

35. Scrimshaw NS: Iron-deficiency and its functional consequences. *Compr Ther* 11:40, 1985.
36. Ponnonen K, et al: Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* 89:1052, 1997.
37. Sears DA: Anemia of chronic disease. *Med Clin North Am* 76:567, 1992.
38. Brown KE, et al: Hepatitis-associated aplastic anemia. *N Engl J Med* 336:1059, 1997.
39. Young NS, Maciejewski J: The pathophysiology of acquired aplastic anemia. *N Engl J Med* 336:1365, 1997.
40. Young NS: The problem of clonality in aplastic anemia: Dr. Dameshek's riddle, restated. *Blood* 29:1385, 1992.
41. Socie G: Could aplastic anemia be considered a pre-pre-leukemic disorder? *Eur J Haematol* 57(Suppl):60, 1996.
42. Foussca R, Telferi A: Practical aspects in the diagnosis and management of aplastic anemia. *Am J Med Sci* 313:160, 1997.
43. Freedman MH: Clinical annotation. Pure red cell aplasia in childhood and adolescence: pathogenesis and approaches to diagnosis. *Br J Haematol* 85:246, 1996.
44. Erslev AJ, Besarab A: Erythropoietin in the pathogenesis and treatment of the anemia of chronic renal failure. *Kidney Int* 51:662, 1997.
45. Bussell JB, et al: Fetal alloimmune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 337:22, 1997.
46. Chang BH: Diagnosis, treatment and pathophysiology of autoimmune thrombocytopenias. *Crit Rev Oncol Hematol* 20:271, 1995.
47. Karpatkin S: Autoimmune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. *Lancet* 349:1531, 1997.
48. Warkentin TE, et al: Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 332:1330, 1995.
49. Warkentin TE, Kelton JG: A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med* 101:502, 1996.
50. Ruggenenti P, et al: Pathogenesis and treatment of thrombotic microangiopathy. *Kidney Int* 51(Suppl 58):S-97, 1997.
51. Marcus AJ: Platelets and their disorders. In Rainoff OD, Forbes CD (eds): *Disorders of Hemostasis*, 3d ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996, p 79.
52. Bick RL: Acquired platelet function defects. *Hematol Oncol Clin North Am* 6:1203, 1992.
53. Nichols WC, Ginsburg D: von Willebrand disease. *Medicine (Baltimore)* 76:1, 1997.
54. Hoyer LW: Hemophilia-A. *N Engl J Med* 330:38, 1994.
55. Ewenstein BM: Von Willebrand disease. *Annu Rev Med* 48:525, 1997.
56. Cahill MR, Colvin BT: Hemophilia. *Postgrad Med J* 73:201, 1997.
57. Green PM, et al: The hemophilias. *Adv Genet* 32:99, 1995.
58. Moake JL: Hypercoagulable states. *Adv Intern Med* 35:235, 1990.
59. Thijs LG, et al: Coagulation disorders in septic shock. *Intensive Care Med* 19:S8, 1993.
60. Risberg B, et al: Disseminated intravascular coagulation. *Acta Anaesthul Scand* 35(Suppl 95):60, 1991.

# Leucocitos, ganglios linfáticos, bazo y timo

Jon Aster y Vinay Kumar

## Leucocitos y ganglios linfáticos

### LEUCOCITOS Y GANGLIOS LINFÁTICOS NORMALES

#### LEUCOPENIA

#### NEUTROPENIA (AGRANULOCITOSIS)

#### PROLIFERACIONES REACTIVAS (INFLAMATORIAS) DE LOS LEUCOCITOS Y LOS GANGLIOS LINFÁTICOS

#### LEUCOCITOSIS

#### LINFADENITIS AGUDA INESPECÍFICA

#### LINFADENITIS CRÓNICA INESPECÍFICA

#### PROLIFERACIONES NEOPLÁSICAS DE LOS LEUCOCITOS

#### NEOPLASIAS LINFÓIDES

Definiciones y clasificaciones

#### Neoplasias de precursores de las células B y de las células T

*Leucemia/linfoma linfoblástico agudo*

#### Neoplasias de células B periféricas

*Leucemia linfocítica crónica y linfoma linfocítico de células pequeñas*

*Linfoma folicular*

*Linfoma difuso de células B grandes*

*Linfoma de Burkitt*

*Neoplasias de células plasmáticas, mieloma múltiple y entidades afines*

*Linfoma linfoplasmocitario (macroglobulinemia de Waldenström)*

*Linfoma de células del manto*

*Linfoma de la zona marginal (MALToma)*

*Leucemia de células peludas*

*Neoplasias de células T periféricas y de células citotóxicas naturales (NK)*

#### *Linfoma de células T periféricas, no especificado*

*Leucemia/linfoma de células T del adulto*

*Micosis fungoides y síndrome de Sézary*

*Enfermedad de Hodgkin*

#### NEOPLASIAS MIELOIDES

*Leucemia mielóide aguda*

*Síndromes mielodisplásicos*

*Procesos mieloproliferativos crónicos*

*Leucemia mielóide crónica*

*Policitemia vera*

*Trombocitosis esencial*

*Mielofibrosis con metaplasia mielóide*

#### HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS

#### FACTORES ETIOPATOGÉNICOS DE LAS NEOPLASIAS LEUCOCITARIAS: RESUMEN Y PERSPECTIVAS

## El bazo

### EL BAZO NORMAL

### ESPLENOMEGALIA

#### ESPLENITIS AGUDA INESPECÍFICA

#### ESPLENOMEGALIA CONGESTIVA

#### INFARTOS ESPLÉNICOS

### NEOPLASIAS DEL BAZO

#### ALTERACIONES CONGÉNITAS

#### ROTURA DEL BAZO

## El timo

### EL TIMO NORMAL

#### TRASTORNOS DEL DESARROLLO

#### HIPERPLASIA DEL TIMO

#### TIMOMAS



# Leucocitos y ganglios linfáticos

## LEUCOCITOS Y GANGLIOS LINFÁTICOS NORMALES

El origen y la diferenciación de los leucocitos (granulocitos, monocitos y linfocitos) se han expuesto brevemente en el Capítulo 14. Los linfocitos y monocitos no sólo circulan con la sangre y la linfa, sino que se reúnen en masas organizadas bien diferenciadas para formar el llamado sistema linforreticular. Pertenecen a este sistema los ganglios linfáticos, el timo, el bazo, las amígdalas, las adenoides y las placas de Peyer. También existen grupos de células linfoides menos diferen-

das en la médula ósea, pulmones, tubo digestivo y otros tejidos. Los ganglios linfáticos son las estructuras más diseminadas y más accesibles, y por tanto se biopsian y estudian cuando se pretende diagnosticar un proceso linforreticular. Así pues, es conveniente repasar la morfología normal de los ganglios linfáticos (que se ofrece esquemáticamente en la Figura 15-1).

Los ganglios linfáticos son estructuras diferenciadas que están rodeadas por una cápsula de tejido conjuntivo y algunas fibras elásticas. La cápsula está perforada por numerosos vasos linfáticos aferentes cuyo contenido se evacúa en un seno subcapsular periférico fenestrado. La linfa se extravasa en este

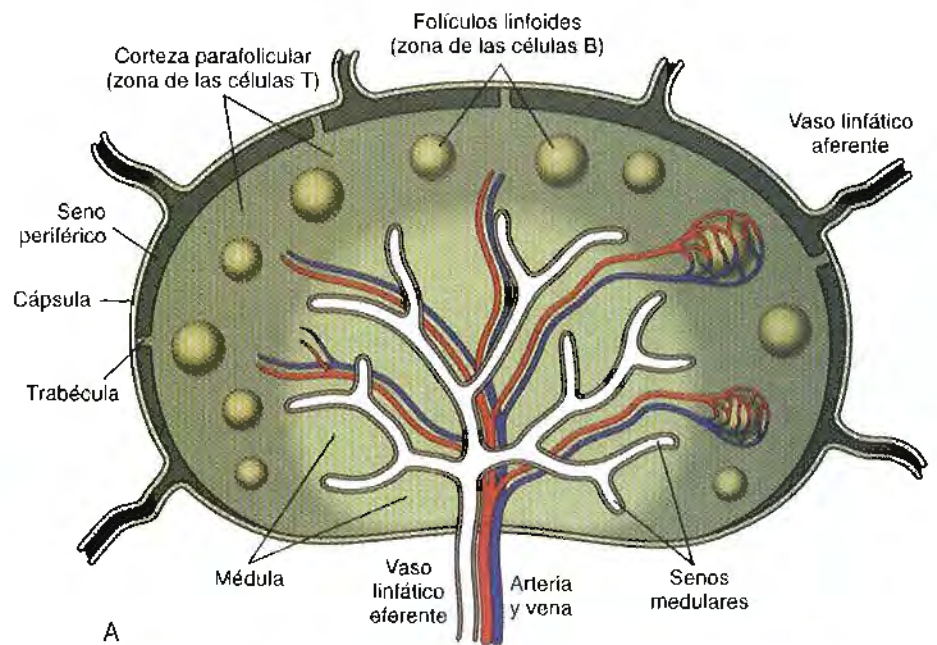
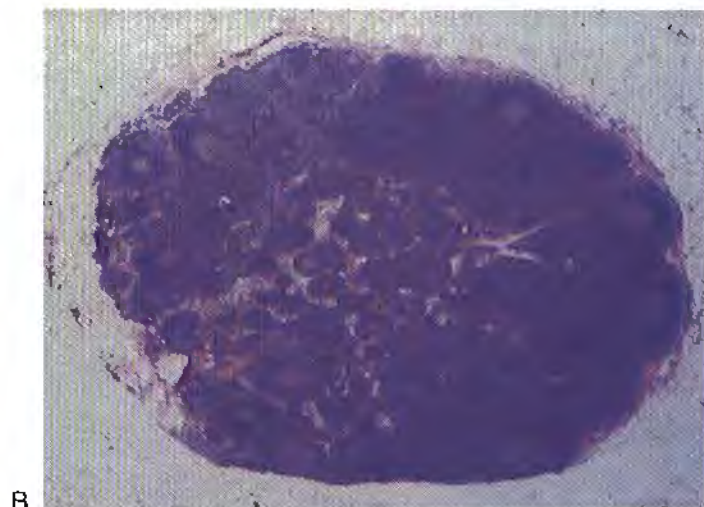


Figura 15-1

Arquitectura de un ganglio linfático normal. A, Dibujo esquemático de un ganglio linfático donde se aprecia el riego sanguíneo y linfático y las zonas que corresponden a las células B y las células T. B, Imagen a pequeño aumento de un ganglio linfático. (Modificado de Abbas AK, et al [eds]: *Inmunología celular y molecular*. 3.<sup>a</sup> ed. McGraw-Hill/Interamericana de España, 1998, pág. 32.)



B

seno y se extiende lentamente por el ganglio, pasa finalmente a los sinusoides medulares y sale por un solo vaso linfático eferente situado en el hilio, que también es el punto por donde penetra una pequeña arteria y una vena. En la corteza subyacente al seno periférico hay conglomerados redondos de células linfoides, los llamados folículos primarios, que corresponden a zonas pobladas por linfocitos B. Entre los folículos primarios se encuentra la zona paracortical, una región rica en linfocitos T. En la parte profunda de la corteza está la médula, región que contiene muchas células plasmáticas y bastante pocos linfocitos.

Esta descripción morfológica del ganglio linfático es demasiado teórica y falsamente estática. Los ganglios, que son líneas secundarias de defensa, están respondiendo constantemente a los estímulos, aunque no exista enfermedad manifiesta alguna. Unos días después de recibir estímulos antigénicos, los folículos primarios aumentan de tamaño y generan centros germinales poco teñidos formados por células centrofoliculares que están rodeadas por zonas del manto donde hay pequeñas células B sin estimular. En algunos procesos reactivos, se acumula por fuera de la zona del manto un anillo de células linfoides B con algo más de citoplasma; las células que ocupan esta región se llaman *células B de la zona marginal*. Las zonas paracorticales de células T también se hiperplasian con frecuencia.

El tipo y la intensidad de las alteraciones morfológicas dependen del estímulo y de la magnitud de la respuesta inmunitaria consecutiva. Las lesiones e infecciones triviales provocan cambios sutiles de la histología ganglionar, mientras que toda infección bacteriana importante produce, inevitablemente, aumento de tamaño de los ganglios y deja, a veces, una cicatriz residual. Por ello, los ganglios del adulto casi nunca son «normales» y suelen tener cicatrices de agresiones anteriores. Salvo en los niños, es difícil encontrar ganglios estructuralmente normales, y en las evaluaciones histológicas suele ser necesario distinguir los cambios debidos a episodios previos de los causados por la enfermedad actual.

Los trastornos de los leucocitos pueden clasificarse en dos grandes grupos: *proliferativos* y *leucopénicos*, caracterizados estos últimos por un déficit de leucocitos. Las proliferaciones de los leucocitos pueden ser *reactivas* o *neoplásicas*. Como su principal papel es la defensa del huésped, la proliferación reactiva a un proceso primario subyacente, microbiano muchas veces, es un fenómeno bastante frecuente. Los procesos neoplásicos, aunque menos frecuentes, son mucho más importantes. En la exposición que sigue, se describirán en primer lugar los estados de leucopenia, y se resumirán los procesos reactivos más comunes, comentando después con algún detalle las proliferaciones malignas de los leucocitos.

## LEUCOPENIA

El número de leucocitos circulantes puede disminuir mucho en una serie de procesos. Las cifras bajas de leucocitos (*leucopenia*) suelen deberse a un descenso de los neutrófilos (*neutropenia*, *granulocitopenia*). La *linfopenia* es menos frecuente y, junto a las enfermedades por inmunodeficiencia congénita (Capítulo 7), es el trastorno más frecuentemente observado en determinadas situaciones, como en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), después de un

tratamiento con glucocorticoides o agentes citotóxicos, en los procesos autoinmunitarios, la malnutrición y ciertas infecciones virales agudas. Aquí sólo se expondrán las leucopenias más frecuentes que afectan a los granulocitos.

## Neutropenia (agranulocitosis)

La disminución del número de granulocitos en la sangre periférica (*neutropenia*) puede observarse en muchas circunstancias. Toda reducción intensa de la cifra de neutrófilos tiene serias consecuencias, pues predispone a las infecciones. Cuando alcanza esa magnitud se denomina *agranulocitosis*.

**Patogenia.** Aparecen menos granulocitos circulantes cuando: 1) la producción de neutrófilos disminuye o es ineficaz, o 2) los neutrófilos son eliminados rápidamente de la sangre circulante. Se observa *granulopoyesis insuficiente o ineficaz* en los siguientes casos:

- Inhibición de las células madre (precursoras) mieloides, como ocurre en la anemia aplásica (Capítulo 14) y en diversos procesos infiltrantes de la médula ósea (p. ej., tumores, enfermedad granulomatosa), casos en los que la granulocitopenia se acompaña de anemia y trombocitopenia.
- Inhibición de los precursores comprometidos de los granulocitos, por ejemplo, después de tomar ciertos fármacos, como se verá a continuación.
- Procesos patológicos caracterizados por granulopoyesis ineficaz, como la anemia megaloblástica causada por déficit de vitamina B<sub>12</sub> o de folato (Capítulo 14) y los síndromes mielodisplásicos, en los que puede producirse la destrucción intramedular de los precursores defectuosos.
- Procesos hereditarios raros (como el síndrome de Kostmann) en los que los defectos genéticos de determinados genes dan lugar a una diferenciación granulocítica alterada.

La *destrucción o eliminación acelerada de los neutrófilos* se observa en:

- Agresiones a los neutrófilos mediadas por mecanismo inmunitario, que pueden ser idiopáticas, asociadas a un proceso inmunitario bien conocido (p. ej., el lupus eritematoso sistémico) o debidas al contacto con fármacos.
- Secuestro esplénico, donde la destrucción excesiva es secundaria al aumento de tamaño del bazo, lo que suele acompañarse también de mayor destrucción de los hematíes y las plaquetas.
- Aumento de su utilización en la periferia, como ocurre en las infecciones artrolladoras causadas por bacterias, hongos o rickettsias.

Entre las muchas asociaciones mencionadas, *las neutropenias más importantes (agranulocitosis) son las debidas a fármacos*. Algunos medicamentos, como los agentes alquilantes y los antimetabolitos utilizados para combatir el cáncer, producen agranulocitosis de un modo previsible y relacionado con la dosis. Estos fármacos inhiben de forma generalizada a la médula ósea, y por tanto se altera también la formación de los hematíes y las plaquetas. Asimismo, la agranulocitosis puede deberse a una reacción idiosincrásica desencadenada por numerosos agentes. La lista de fármacos implicados comprende: aminopirina, cloranfenicol, sulfamidas, clorpromazina, tiouracilo y fenilbutazona. Se supone que la neutropenia

inducida por la clorpromazina y las fenotiazinas afines se debe a una acción tóxica sobre los precursores granulocíticos de la médula ósea. En cambio, la agranulocitosis que sigue a la administración de aminopirina, tiouracilo y algunas sulfamidas parece estar provocada por una destrucción de los neutrófilos maduros mediada inmunitariamente a través de mecanismos parecidos a los que intervienen en las anemias hemolíticas inducidas por fármacos (Capítulo 14).

En algunos pacientes con neutropenia adquirida, no se encuentra ningún antecedente causal, y se sospecha un mecanismo autoinmunitario, ya que pueden encontrarse anticuerpos séricos dirigidos contra antígenos específicos de los neutrófilos<sup>1</sup>. También existen neutropenias intensas asociadas a una proliferación monoclonal de los linfocitos granulocitos grandes (la llamada leucemia LGL)<sup>2</sup>. El mecanismo de esta neutropenia no se conoce bien, pero se considera como más probable una inhibición de los progenitores granulocíticos de la médula ósea.

**MORFOLOGÍA.** Los cambios anatómicos de la médula ósea dependen de la causa subyacente de la neutropenia. Cuando ésta se debe a una destrucción excesiva de los neutrófilos maduros, puede haber hiperplasia medular con mayor número de precursores granulocíticos. También hay hiperplasia en la granulopoyesis ineficaz, como ocurre en las anemias megaloblásticas y en los síndromes mielodisplásicos. La agranulocitosis debida a agentes que inhiben el crecimiento o que destruyen a los precursores de los granulocitos se asocia lógicamente a cifras bajas de los elementos leucopoyéticos que están madurando.

**El rasgo característico de la agranulocitosis es la infección.** Son bastante características de esta situación las lesiones necrosantes y ulcerosas de las encías, suelo de la boca, mucosa bucal, faringe, o de cualquier otro sitio de la cavidad bucal (angina agranulocítica). Las úlceras son habitualmente profundas, con bordes cortados a pico, y cubiertas por membranas necróticas de color gris a verde negro, en las que pueden aislarse numerosas bacterias u hongos. A veces, se encuentran úlceras parecidas en la piel, la vagina, ano, o en el tubo digestivo, aunque estas localizaciones son mucho menos frecuentes. También se observan infecciones necrosantes graves aunque menos acusadas en los pulmones, vías urinarias y riñones. Las infecciones de todos estos sitios se caracterizan por la proliferación masiva de las bacterias (o de los otros agentes) junto a una respuesta leucocitaria bastante escasa. En muchos casos, las bacterias crecen formando colonias (botriomicosis) como si estuvieran en un medio de cultivo rico en nutrientes. Los ganglios linfáticos regionales que sirven de drenaje a estas infecciones están aumentados de tamaño e inflamados.

**Evolución clínica.** Los síntomas y signos de la neutropenia son los propios de las infecciones bacterianas o micóticas. Consisten en malestar, escalofríos y fiebre, seguidos de debilidad intensa y cansancio fácil. En la agranulocitosis grave, con ausencia prácticamente completa de neutrófilos, estas infecciones pueden ser tan arrolladoras que provoquen la muerte en unos días.

El recuento de neutrófilos disminuye típicamente a menos de  $1000/\text{mm}^3$  de sangre, y cuando esa cifra es inferior a  $500/\text{mm}^3$  suelen aparecer infecciones graves. Como en estas circunstancias las infecciones suelen ser fulminantes, a los pacientes con neutropenia se les trata habitualmente con antibióticos de amplio espectro en cuanto aparece el primer signo de infección. Además, después de administrar un ciclo de quimioterapia mielodepresora, se puede utilizar el factor estimulante de las colonias de granulocitos (G-CSF) con el fin de atenuar la duración e intensidad del nadir de la granulocitopenia.

## PROLIFERACIONES REACTIVAS (INFLAMATORIAS) DE LOS LEUCOCITOS Y DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS

### Leucocitosis

La leucocitosis es una reacción que se observa habitualmente en diversos estados inflamatorios.

**Patogenia.** El número de leucocitos que contiene la sangre periférica depende de varios factores, entre ellos:

- La magnitud de los fondos comunes de los precursores mieloides (de los granulocitos y monocitos) y linfoides (de los linfocitos) y del fondo común de las células de reserva.
- La velocidad con que las células pasan desde el fondo común de reserva a la circulación.
- El porcentaje de células que experimenta la marginación en cualquier momento (fondo común de marginación).
- La velocidad con que las células se extravasan pasando desde la sangre periférica a los tejidos.

Como se expuso en los Capítulos 3 y 14, la homeostasis de los leucocitos se mantiene gracias a las citocinas, factores de crecimiento y moléculas de adhesión, que intervienen en el compromiso, proliferación, diferenciación y extravasación de los leucocitos y sus progenitores en cada uno de estos compartimientos. Los mecanismos que producen leucocitosis varían según el fondo común de leucocitos afectado y según cada factor particular. Ya hemos visto, por ejemplo, que la liberación de leucocitos inducida por la interleucina 1 (IL-1) y por el factor de necrosis tumoral (TNF) a partir del fondo común de reserva de la médula ósea da lugar a leucocitosis durante una infección aguda (Capítulo 3); además de ello, en las infecciones crónicas aumenta el fondo común de las células progenitoras, las cuales proliferan en la médula ósea como consecuencia del aumento de los CSF estimulados por la IL-1 y el TNF. En la Figura 15-2, se resumen los mecanismos principales de la leucocitosis neutrófila y sus causas. En otros tipos de leucocitosis se producen mecanismos similares. Por ejemplo, la IL-5 produce leucocitosis eosinófila al estimular la diferenciación de las células precursoras de los eosinófilos, mientras que el ligando *c-kit* y la IL-7 desempeñan un papel esencial en la linfopoyesis y la linfocitosis. Estos factores se producen por separado en respuesta a diversos estímulos patogénicos y, como consecuencia de ello, los cinco tipos principales de leucocitosis (leucocitosis neutrófila, eosinófila y basófila; monocitosis; y linfocitosis) tienden a aparecer en determinadas circunstancias clínicas (Tabla 15-1).

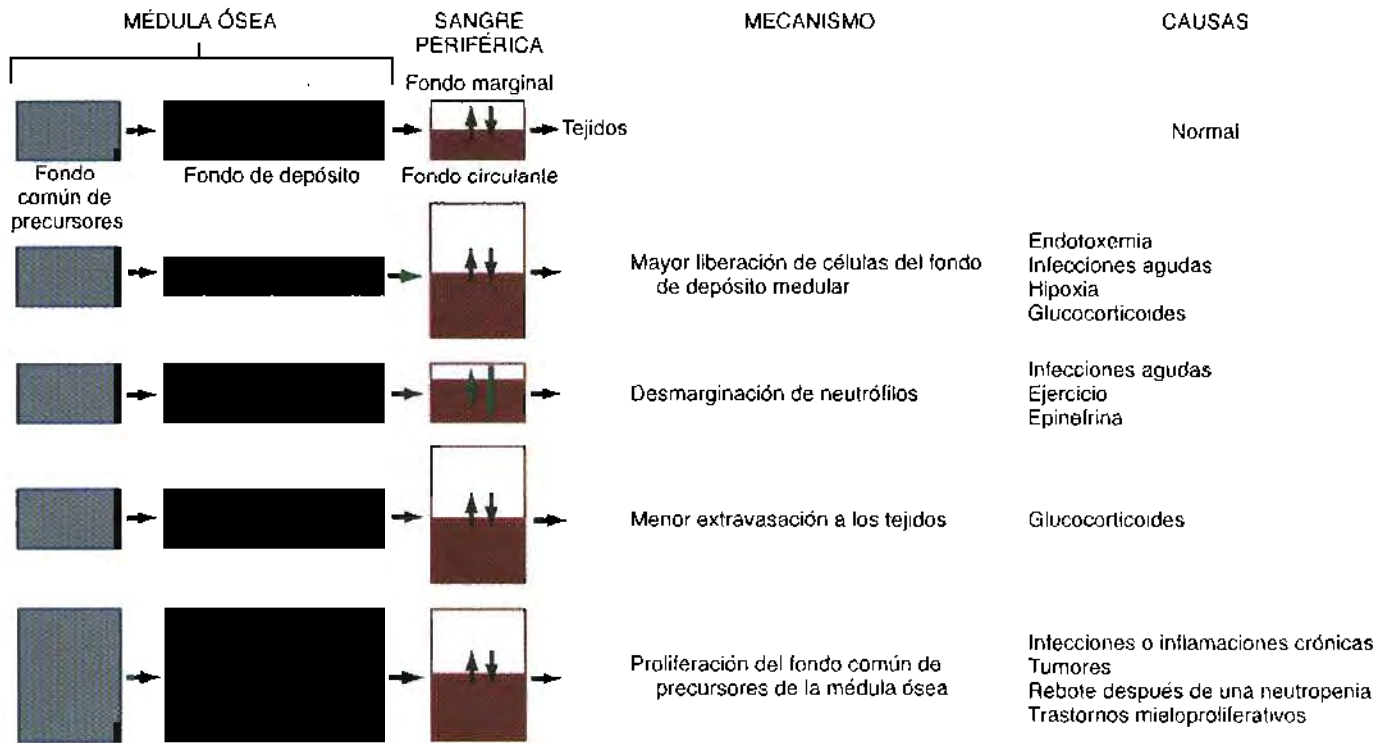


Figura 15-2

Mecanismo de la leucocitosis neutrófila. Los neutrófilos y sus precursores están divididos en cinco fondos: el fondo de los precursores medulares, que comprende a las células progenitoras y a los precursores más comprometidos y con abundantes mitosis; un fondo medular de depósito, formado por neutrófilos maduros sin mitosis y por formas algo inmaduras (en banda); un fondo común marginal en la sangre periférica (fondo marginal); otro fondo de elementos circulantes en sangre periférica (fondo circulante); y un fondo común tisular. El tamaño relativo de cada fondo está representado por casillas de distinto tamaño. El número de neutrófilos en la sangre periférica no mide más que el fondo común de elementos circulantes, y su magnitud puede aumentar si la médula ósea libera más células del fondo de depósito medular, si aumenta la desmarginación, si disminuye la extravasación o diapédesis hacia los tejidos, o si hay proliferación del fondo común de precursores de la médula ósea. (Modificado de Finch SC: Hematology, 3rd ed. New York, McGraw-Hill, 1983, p. 795.)

Tabla 15-1. CAUSAS DE LEUCOCITOSIS

Leucocitosis neutrófila	Infecciones bacterianas agudas, especialmente las debidas a microorganismos prógenos, inflamación estéril secundaria, por ejemplo, a necrosis tisular (infarto de miocardio, quemaduras)
Leucocitosis eosinófila (eosinofilia)	Procesos alérgicos, como asma, fiebre del heno, dermatitis alérgicas (p. ej., pénfigo, dermatitis herpetiforme); infestación por parásitos; reacciones farmacológicas; algunos procesos malignos (p. ej., enfermedad de Hodgkin y algunos linfomas no hodgkinianos); colagenosis vasculares y algunas vasculitis; enfermedad ateroembólica (transitoria)
Leucocitosis basófila (basofilia)	Es rara, suele indicar un trastorno mieloproliferativo (p. ej. leucemia mielóide crónica)
Monocitosis	Infecciones crónicas (p. ej., tuberculosis), endocarditis bacteriana, rickettsiosis y paludismo; colagenosis vasculares (p. ej., lupus eritematoso sistémico); enfermedades inflamatorias del intestino (p. ej., colitis ulcerosa)

En los pacientes con sepsis o procesos inflamatorios graves (como la enfermedad de Kawasaki), además de la leucocitosis, puede haber alteraciones morfológicas de los neutrófilos, como granulaciones tóxicas, cuerpos de Döhle y vacuolas citoplásmicas (Fig. 15-3). Las *granulaciones tóxicas* son más oscuras y toscas que las de los neutrófilos normales, y se supone que corresponden a granulaciones azurófilas (primarias) anormales. Los *cuerpos de Döhle* son pequeñas zonas de retículo endoplásmico dilatado de aspecto parecido a *charcos o lagos* citoplásmicos de color azul celeste.

Casi nunca hay problemas para distinguir la leucocitosis reactiva de la leucocitosis secundaria a la invasión de la sangre periférica por leucocitos neoplásicos (leucemias), pero puede haber dificultades en dos circunstancias. Las infecciones virales agudas son capaces de producir, en los niños especialmente, una imagen en sangre periférica y médula ósea de linfocitos activados que se parecen a los linfoblastos neoplásicos. Otras veces, aparecen en la sangre periférica muchos granulocitos inmaduros, especialmente en los procesos inflamatorios, que llegan a confundirse con el cuadro de la leucemia mielóide (*reacción leucemioide*). En ambos casos, pueden necesitarse otros estudios de laboratorio, como se verá más adelante, para distinguir las leucocitosis reactivas y las neoplásicas.

Las infecciones y otros estados inflamatorios son capaces de causar, no sólo leucocitosis, sino también de afectar a los



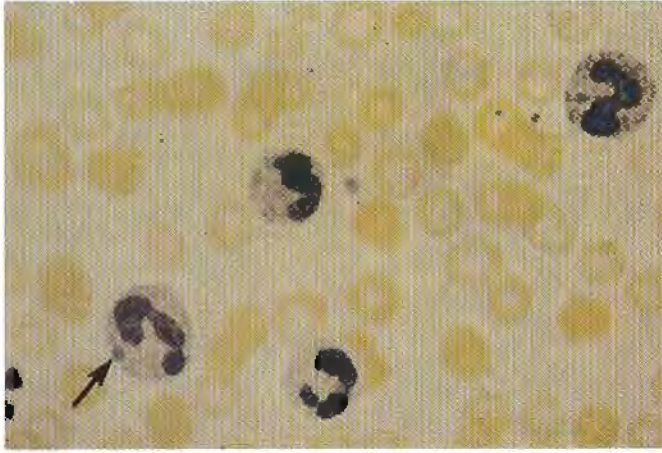


Figura 15-3

Cambios reactivos de los neutrófilos. En este frotis de sangre periférica perteneciente a un paciente con sepsis bacteriana, se observan varios neutrófilos con granulaciones citoplásmicas tóxicas de color púrpuro (granulaciones tóxicas) y pequeñas zonas citoplásmicas azuladas de retículo endoplásmico dilatado (cuerpos de Döhle) (flecha).

ganglios linfáticos, que actúan de barreras defensivas. Hay muchas infecciones causantes de linfadenitis; algunas que producen cuadros morfológicos característicos se describirán en otros capítulos. Sin embargo, en la mayoría de los casos, la linfadenitis carece por completo de especificidad, y se denomina por eso *linfadenitis inespecífica aguda o crónica*.

### Linfadenitis aguda inespecífica

Los ganglios linfáticos sufren cambios reactivos siempre que son estimulados por agentes microbiológicos, desechos celulares o cuerpos extraños que penetraron en una herida o en la circulación. La inflamación aguda de los ganglios se debe casi siempre al drenaje directo de los microorganismos y se observa principalmente en la región cervical, acompañando a las infecciones dentales o amigdalares, y también en las regiones axilares o inguinales, como consecuencia de infecciones de los miembros. Del mismo modo, es frecuente encontrar una linfadenitis aguda en los ganglios linfáticos mesentéricos que sirven de drenaje a una apendicitis aguda. Existen otras infecciones capaces de producir adenitis mesentérica que, aunque curan espontáneamente, se manifiestan por síntomas abdominales similares a los de la apendicitis aguda, planteando un diagnóstico diferencial que es una pesadilla para el cirujano. En los niños sobre todo, es frecuente que las infecciones virales y las bacteriemias produzcan adenopatías generalizadas.

**MORFOLOGÍA.** Macroscópicamente, los ganglios están hinchados e ingurgitados, y son de color gris rojizo. Histológicamente, destacan los folículos linfoides con grandes centros germinales donde abundan las mitosis. Los histiocitos suelen contener partículas residuales procedentes de las bacterias o de las células necróticas. Cuando los agentes causales son microorganismos plógenos, el centro de los folículos pue-

de necrosarse; en ocasiones, todo el ganglio se convierte en una masa de pus. En las reacciones menos graves se observa a veces un infiltrado de neutrófilos rodeando a los folículos, y puede haber muchos neutrófilos en los senos linfoides. Las células de revestimiento de los senos se hipertrofian, se vuelven cilíndricas y pueden sufrir hiperplasia.

Clínicamente, los ganglios afectados por una linfadenitis aguda aumentan de tamaño debido a la infiltración celular y al edema. Como consecuencia de la distensión de la cápsula, se vuelven dolorosos con la palpación. Cuando se forma un absceso extenso aparece fluctuación. La piel que lo cubre se enrojece con frecuencia y, a veces, si la infección se extiende a la piel, aparecen fístulas especialmente cuando los ganglios linfáticos sufren necrosis con supuración. Como cabría esperar, estas lesiones curan dejando una cicatriz.

### Linfadenitis crónica inespecífica

Las reacciones crónicas de los ganglios linfáticos adoptan tres formas, según su etiología.

#### MORFOLOGÍA

■ **Hiperplasia folicular.** La hiperplasia folicular se debe a un proceso inflamatorio que activa a las células B. Se distingue por el relieve que ofrecen los centros germinales grandes, redondos o alargados (folículos secundarios) y de aspecto abultado, en comparación con el collar circundante de pequeños linfocitos B en reposo que forman la zona del manto (Fig. 15-4). En los polos opuestos de un centro germinal reactivo se pueden distinguir dos regiones: 1) una zona oscura, que contiene células B proliferantes parecidas a blastos (centroblastos) y 2) una zona clara, formada por células B con contornos nucleares hendidos o irregulares (centrocitos). También hay macrófagos fagocíticos por todo el folículo, que contienen restos del núcleo (macrófagos con cuerpos tingibles) y una red de células dendríticas poco llamativas que sirven para presentar a los antígenos. En las regiones parafoliculares, pueden encontrarse células plasmáticas, histiocitos y algún que otro neutrófilo o eosinófilo, y suele haber intensa hiperplasia de los fagocitos mononucleares que tapizan los senos linfáticos. Algunas causas específicas de hiperplasia folicular son la artritis reumatoide, la toxoplasmosis y los primeros estadios de la infección por el VIH. Esta forma de linfadenitis puede confundirse morfológicamente con los linfomas foliculares (véase más adelante el estudio de las neoplasias linfoides). En este capítulo no nos corresponde explicar todos los rasgos morfológicos sutiles de este diagnóstico diferencial, pero citaremos algunos. Apoyan la hiperplasia folicular reactiva: 1) la conservación de la arquitectura gan-

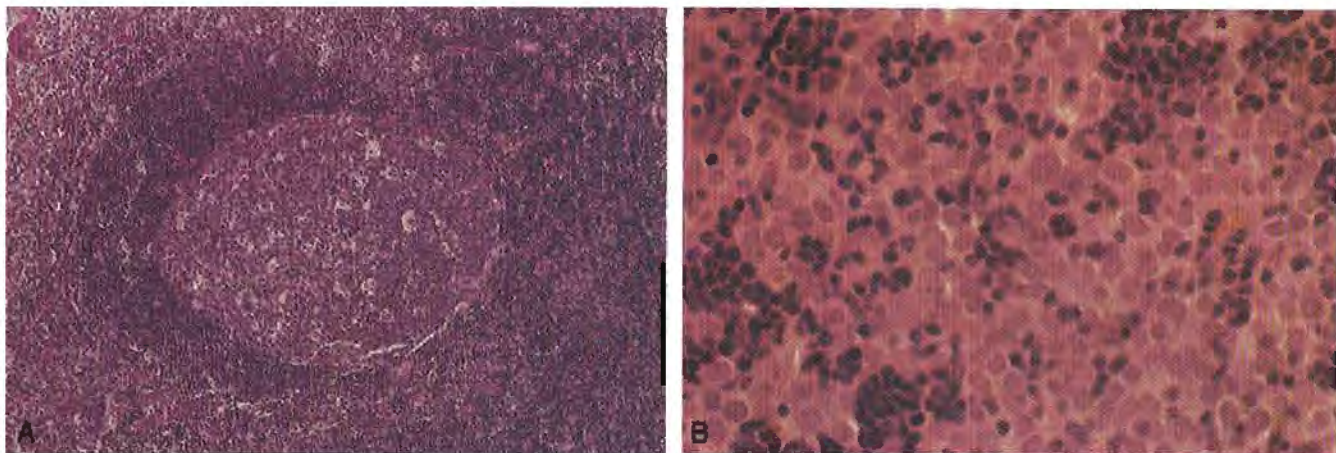


Figura 15-4

Hiperplasia folicular. *A*, Imagen a pequeño aumento de un folículo reactivo rodeado por la zona del manto. La zona del manto, teñida en oscuro, está polarizada, destacando mucho más junto a la zona clara del centro germinal que está en la mitad izquierda del folículo. La mitad derecha del folículo corresponde a la zona oscura. *B*, Imagen a gran aumento de la zona oscura mostrando figuras mitóticas y numerosos macrófagos con cuerpos tingibles, que indican la existencia de apoptosis activa.

glinar, incluidas las zonas interfoliculares de células T y los sinusoides; 2) unos nódulos linfoides de forma y tamaño muy variable; y 3) la presencia de numerosas mitosis, de macrófagos fagocíticos, y la facilidad para identificar las zonas clara y oscura, datos todos que suelen faltar en los folículos neoplásicos. A veces, la hiperplasia folicular se acompaña de **hiperplasia de las células B de la zona marginal**. En algunas reacciones inmunitarias, especialmente en las debidas a la toxoplasmosis y en la fase precoz de la infección por el VIH, las células B de la zona marginal se acumulan formando un borde por fuera de la zona del manto de los centros germinales.

■ **Hiperplasia linfoide paracortical**. Esta forma se caracteriza porque los cambios reactivos se producen en los lugares del ganglio ocupados por las células T, que invaden y a veces parece que borran los folículos de células B. En las regiones interfoliculares suelen verse células T activadas (inmunoblastos) dispersas, que son tres a cuatro veces más grandes que los linfocitos en reposo. Hay además hipertrofia de las células endoteliales de los vasos y los sinusoides, y un infiltrado celular mixto formado principalmente por macrófagos y a veces por eosinófilos. Estos cambios aparecen en las reacciones inmunitarias inducidas por fármacos (especialmente, la difenilhidantoína (Dilantin)); en las infecciones virales agudas; y especialmente en la mononucleosis infecciosa; y después de las vacunaciones contra algunas enfermedades virales.

■ **Histiocitosis sinusal (llamada también hiperplasia reticular)**. La histiocitosis de los senos se refiere a la distensión y resalte de los sinusoides linfáticos. Esta forma de hiperplasia es inespecífica, pero puede

ser especialmente acusada en los ganglios de drenaje de un cáncer, como el carcinoma de mama. Las células del revestimiento endotelial están muy hipertrofiadas y los senos pueden estar prácticamente repletos de histiocitos. En los casos de cáncer, este tipo de reacción se supone que representa una respuesta inmunitaria por parte del huésped contra el tumor o sus productos.

Es característico que los ganglios linfáticos de las reacciones crónicas no sean dolorosos porque la cápsula del ganglio no soporta ningún aumento de presión. La linfadenitis crónica es especialmente frecuente en los ganglios inguinales y axilares, que reciben la linfa de zonas del cuerpo bastante amplias y que por tanto están sometidas a estímulos frecuentes.

## PROLIFERACIONES NEOPLÁSICAS DE LOS LEUCOCITOS

Los procesos proliferativos malignos constituyen las enfermedades más importantes de los leucocitos. Las distintas clases de estas enfermedades pueden definirse brevemente de la siguiente manera:

- *Neoplasias linfoides*, que comprenden varios grupos de entidades. En muchos casos, aunque no en todos, el fenotipo de la célula neoplásica se parece mucho al de un determinado estadio de la diferenciación normal de los linfocitos, dato que se utiliza en el diagnóstico y la clasificación de estos procesos.
- *Neoplasias mieloides*, que se originan en las células madre hematopoyéticas y dan lugar a células de estirpe mielóide (es decir, eritroide, granulocítica o trombocítica). Se conocen tres grupos de neoplasias mieloides: las *leucemias mieloides agudas*, en las que las células progenitoras inmadu-

ras se acumulan en la médula ósea; los *síndromes mielodisplásicos*, que se asocian a hematopoyesis ineficaz y a las consiguientes citopenias hemoperiféricas; y los *trastornos mieloproliferativos crónicos*, en los que la mayor producción de uno o más elementos mieloides totalmente diferenciados (p. ej., granulocitos) suelen cursar con elevadas cifras de leucocitos en la sangre periférica.

- Las *histiocitosis* constituyen lesiones proliferativas de los histiocitos y comprenden neoplasias raras que se manifiestan como un linfoma maligno. Un grupo especial de histiocitos denominado *células de Langerhans* da lugar a diversas neoplasias, algunas de las cuales se comportan como tumores malignos diseminados y otras como proliferaciones localizadas benignas. Este grupo se denomina *histiocitosis de células de Langerhans*.

Como puede verse, los procesos neoplásicos de los leucocitos son sumamente variados. En las secciones que siguen, se estudia cada uno de ellos por separado.

## Neoplasias linfoides

### DEFINICIONES Y CLASIFICACIONES

Uno de los aspectos confusos de las neoplasias linfoides es el que atañe al empleo de los términos descriptivos *leucemia linfocítica* y *linfoma linfocítico*. *Leucemia* se utiliza para aludir a las neoplasias linfoides que se manifiestan por una afectación extensa de la médula ósea, acompañada generalmente de un número elevado de células tumorales en la sangre periférica. *Linfoma* se usa para describir las proliferaciones que aparecen como masas tisulares aisladas. Clásicamente, estos términos fueron aplicados por quienes pensaban que se trataba de entidades distintas. Sin embargo, la línea que separa a las *leucemias linfocíticas* y a los *linfomas* suele ser imprecisa. Existen muchas clases de linfomas que se manifiestan en ocasiones por un cuadro leucémico en la sangre periférica, además de acompañarse de una extensa participación de la médula ósea, y la evolución hacia una leucemia no es rara durante el empeoramiento progresivo de los linfomas incurables. Por el contrario, existen neoplasias idénticas a las leucemias que a veces aparecen como masas linfomatosas sin signos de afectación medular. Por tanto, los términos de *leucemia* y *linfoma*, cuando se aplican a determinadas neoplasias, describen simplemente la distribución tisular que habitualmente tiene la enfermedad.

Dentro del amplio grupo de los linfomas, hay que separar a la *enfermedad de Hodgkin* (EH) (*linfoma de Hodgkin*) de las otras formas que constituyen los *linfomas no hodgkinianos* (LNH). Como se verá a continuación, la EH es distinta clínica e histológicamente de los LNH. Además, el tratamiento es diferente, y esto convierte a la distinción de EH y LNH en un tema de gran trascendencia práctica.

El otro grupo importante de enfermedades linfoproliferativas son las *neoplasias de células plasmáticas*, tumores formados por células B totalmente diferenciadas que suelen iniciarse en la médula ósea, y que sólo rara vez afectan a los ganglios linfáticos o producen un cuadro leucémico en la sangre periférica. Además, como se verá a continuación, ciertos datos de su fisiopatología están relacionados con la secreción por las células tumorales de moléculas completas de inmunoglobulinas (Ig) o fragmentos de las mismas.

*Las manifestaciones clínicas de las distintas neoplasias linfoides vienen impuestas por la distribución anatómica de la enfermedad. Dos tercios de los LNH y prácticamente todos los casos de EH se manifiestan por aumento indoloro del tamaño de los ganglios linfáticos (con frecuencia > 2 cm) que puede ser localizado o generalizado. El tercio restante de los LNH se originan en sitios extraganglionares (p. ej., piel, estómago, cerebro). En cambio, las formas leucémicas (leucemia linfocítica) suelen llamar la atención del clínico porque sus signos y síntomas están relacionados con la inhibición de la hematopoyesis normal que las células del tumor producen en la médula ósea. Además, las leucemias linfocíticas infiltran característicamente el bazo y el hígado, aumentando el tamaño de estos órganos. Finalmente, las neoplasias de células plasmáticas, al afectar al esqueleto, producen destrucciones óseas localizadas, y por tanto suelen manifestarse por dolores debidos a fracturas patológicas.*

Pocos campos de la anatomía patológica han despertado tanta controversia y confusión como la clasificación de los LNH y las neoplasias linfoides relacionadas. En 1982, un equipo internacional de hematólogos intentó frenar la creciente marea de clasificaciones de los LNH, proponiendo la *Working Formulation for Clinical Usage*<sup>1</sup> que dividía clínicamente a los LNH en tres grupos, según su pronóstico: de bajo, intermedio y alto grado de malignidad. Esta clasificación de los LNH se basó únicamente en criterios morfológicos, sobre todo en el modelo de crecimiento del tumor dentro del ganglio linfático (nodular o difuso) y en el tamaño de las células tumorales (pequeñas, grandes o mixtas). A pesar de la ventaja de su sencillez y del amplio uso de esta clasificación, la ulterior caracterización inmunofenotípica y genotípica de las neoplasias linfoides dejó claro que algunas entidades que eran distintas se habían clasificado juntas o se habían omitido por completo. Es importante saber que algunas neoplasias no reconocidas formalmente por la Working Formulation (p. ej., los linfomas de las células del manto y de la zona marginal) se ha comprobado que son bastante características por su comportamiento clínico y su respuesta al tratamiento.

En 1994, apareció otra clasificación que intentaba corregir las deficiencias advertidas en la Working Formulation, y que se denominó *Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms (REAL)*<sup>2</sup>, donde se describen las neoplasias que presuntamente constituyen entidades anatomoclínicas características, basándose en las manifestaciones clínicas, la morfología, el inmunofenotipo y el genotipo; estas entidades se consignan en la Tabla 15-2, junto con sus equivalencias en la Working Formulation. La clasificación REAL comprende a las leucemias linfocíticas, los LNH y las neoplasias de células plasmáticas; con ello se suprime la antigua división de las distintas neoplasias linfoides, que ahora se clasifican en cuatro grandes grupos según el inmunofenotipo:

- ★ 1. Neoplasias de precursores de las células B (neoplasias de células B inmaduras).
- 2. Neoplasias de células B periféricas (neoplasias de células B maduras).
- 3. Neoplasias de precursores de las células T (neoplasias de células T inmaduras).
- 4. Neoplasias de células T periféricas y de células citolíticas naturales (NK) (neoplasias de células T maduras y de células NK).

**Tabla 15-2. CLASIFICACIÓN REAL DE LAS NEOPLASIAS LINFÓIDES Y SUS EQUIVALENTES EN LA «WORKING FORMULATION»**

Clasificación REAL	Equivalentes
<b>I. Neoplasias de precursores de las células B</b> Leucemia/linfoma linfoblástico de precursores B*	No incluye leucemias; los linfomas son linfoblásticos de alto grado de malignidad
<b>II. Neoplasias de precursores de células T</b> Leucemia/linfoma linfoblástico de precursores T*	No incluye leucemias; los linfomas son linfoblásticos de alto grado de malignidad
<b>III. Neoplasias de células B periféricas</b>	
• Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas	Linfocítico de células pequeñas, de bajo grado
Linfoma linfoplasmocitario	Linfocítico plasmocitoide de células pequeñas, de bajo grado
Linfoma de células del manto	La mayoría son difusos, de células hendidas pequeñas, y se consideran de grado intermedio
• Linfoma folicular	
De grado citológico I	De bajo grado, folicular, con predominio de células hendidas pequeñas
De grado citológico II	De bajo grado, folicular, de células mixtas grandes y pequeñas
De grado citológico III	De grado intermedio, folicular, predominio de células grandes
Linfoma de la zona marginal	La mayoría por linfocitos pequeños, considerados de bajo grado
Leucemia de células peludas	No incluida
• Plasmocitoma/mieloma de células plasmáticas	No incluido
• Linfoma difuso de células B grandes	De grado intermedio, difuso de células grandes o de alto grado, linfoma inmunoblástico de células grandes
*Linfoma de Burkitt	De alto grado, de células pequeñas no hendidas
<b>IV. Neoplasias de células T periféricas y NK</b>	
Leucemia linfocítica crónica de células T	De bajo grado, linfocítico de células pequeñas
Leucemia de linfocitos grandes granulocitos	De bajo grado, linfocítico de células pequeñas
Micosis fungoides y síndrome de Sézary	De bajo grado, micosis fungoides
Linfoma de células T periféricas no especificado	Variable, casi siempre de grado intermedio, difuso, de células mixtas, grandes y pequeñas
Linfoma angioinmunoblástico de células T	Variable, casi siempre de grado intermedio, difuso, de células mixtas, grandes y pequeñas
Linfoma angiocéntrico (linfoma de células NK/T <sup>19a</sup> )	Variable, casi siempre de grado intermedio, difuso, de células mixtas, grandes y pequeñas
Linfoma intestinal de células T	Variable, casi siempre de alto grado, células inmunoblásticas grandes
Leucemia/linfoma de células T del adulto	Variable, casi siempre de grado intermedio, difuso de células mixtas, grandes y pequeñas
Linfoma anaplásico de células grandes	Variable, casi siempre de alto grado, de células inmunoblásticas grandes

\* Tumores más frecuentes en adultos.

\* Tumores más frecuentes en niños o adolescentes.

Las variedades de la EH no fueron modificadas por el grupo de trabajo REAL; en una sección posterior se hablará de ellas.

Antes de estudiar las entidades descritas por la clasificación REAL, es preciso insistir en algunos principios importantes de las neoplasias linfoides.

- Las neoplasias linfoides se pueden sospechar por las manifestaciones clínicas, pero la seguridad diagnóstica exige el examen histológico de los ganglios linfáticos o de otros tejidos afectados.
- Clásicamente, se considera que todas las neoplasias linfoides son malignas, pero se observan comportamientos muy variables desde formas aparentemente benignas hasta otras que son rápidamente mortales. Quizá sea más exacto considerar que todas las proliferaciones linfoides clonales son potencialmente malignas porque hasta las proliferaciones más insidiosas tienden a transformarse con el tiempo en tumores más agresivos y francamente malignos.
- La inmensa mayoría de las neoplasias linfoides (80 a 85 %) tienen su origen en las células B, y casi todas las restantes son tumores de células T; sólo raras veces se observan tumores derivados de las células NK o de origen histiocítico. Los tumores de las células T y B pueden corresponder a células que están detenidas en cualquiera de sus estadios de

diferenciación (Fig. 15-5). En la Figura 15-5, se ilustran también los rasgos genotípicos y fenotípicos de las células T y B durante su diferenciación, lo que permite subdividir a estos tumores. En la Tabla 15-3, se citan otros marcadores de la superficie celular que son útiles para estudiar los linfomas y las leucemias.

- Las neoplasias linfoides, igual que los tumores del sistema inmunitario, suelen alterar los mecanismos reguladores normales, dando lugar con frecuencia a alteraciones inmunitarias. Puede observarse tanto una pérdida de la vigilancia (como se comprueba por la susceptibilidad a las infecciones) como de la tolerancia (que se manifiesta por fenómenos de autoinmunidad), a veces en un mismo paciente. Irónicamente, puede decirse que los pacientes que presentan un estado de inmunodeficiencia heredada o adquirida están expuestos también a padecer algunas neoplasias linfoides.
- Todas las neoplasias linfoides derivan de una sola célula que ha sufrido la transformación maligna y, por tanto, son monoclonales. Los genes de los receptores de los antígenos se reordenan durante la diferenciación de las células B y células T a través de un mecanismo que garantiza que cada linfocito tenga un único y exclusivo receptor de los antígenos (Capítulo 7). En la mayoría de las neoplasias linfoides, el reordenamiento de los genes de los

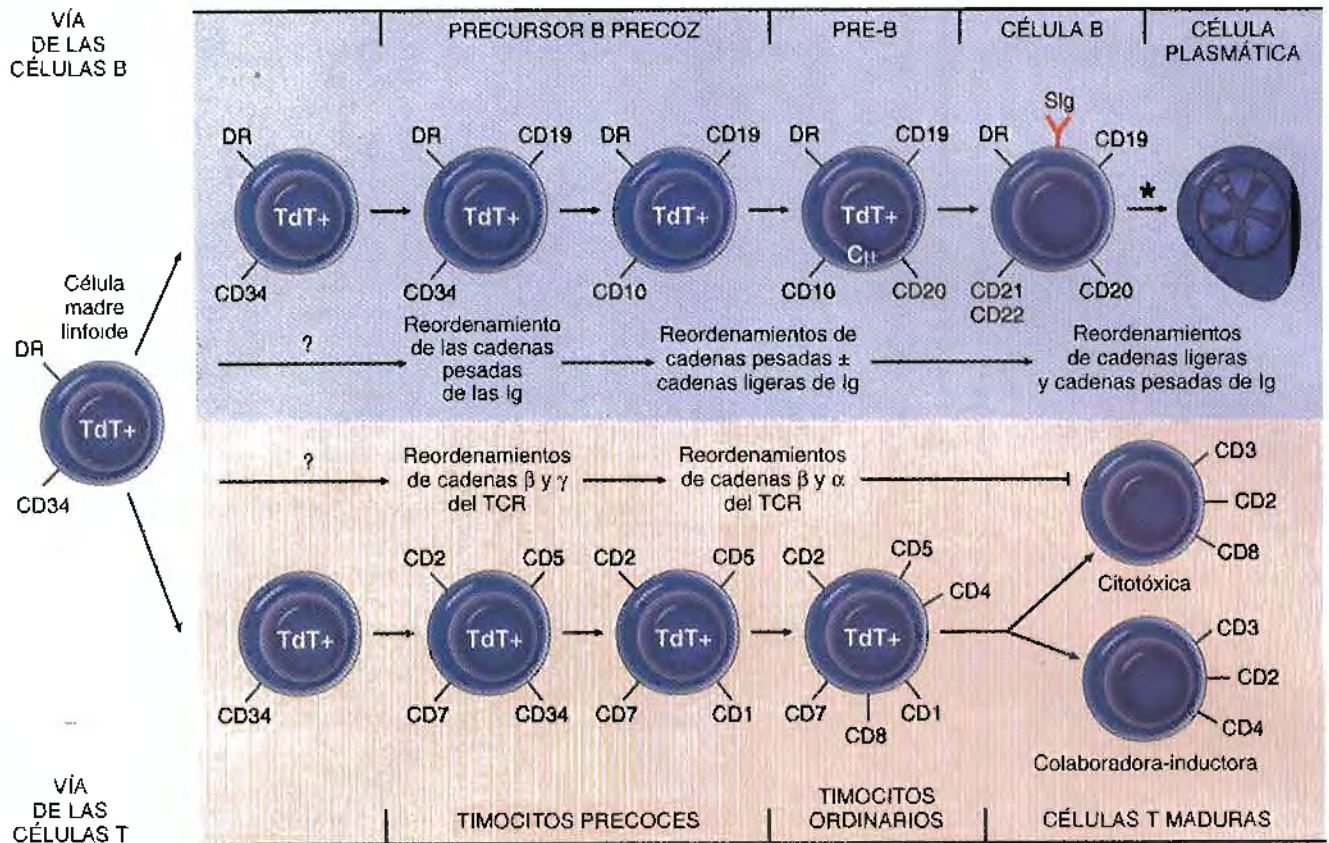


Figura 15-5

Dibujo esquemático de los cambios fenotípicos y genotípicos que se asocian a la diferenciación de las células B y las células T. No están representadas algunas células CD4+/CD8+ (timocitos comunes) que también expresan a CD3, ni tampoco los estadios entre las células B en reposo y células plasmáticas. CD = denominación del grupo; TdT = terminal desoxinucleotidil transferasa; Ig = inmunoglobulina; TCR = receptor de las células T

ceptores de antígenos precede a la transformación maligna; el resultado es que la configuración y secuencia de los genes de los receptores de antígenos son las mismas en el progenitor maligno y en sus células hijas, y que éstas sintetizan idénticas proteínas de los receptores de antígenos (bien Ig o receptores de las células T). Por esta razón, se suele utilizar el análisis de los genes de los receptores de antígenos y de las proteínas que elaboran para distinguir a las neoplasias monoclonales de los procesos policlonales reactivos. Además, como el gen reordenado de un determinado receptor de los antígenos es característico del clon neoplásico, se le puede usar como marcador muy específico para detectar cualquier afectación residual mínima que pueda quedar después de aplicar un tratamiento o para descubrir las recidivas antes de que se manifiesten clínicamente.<sup>3</sup>

- Las células B y T neoplásicas tienden a alojarse y a crecer en las mismas zonas donde asientan sus equivalentes normales. Esto hace que ciertas neoplasias linfoides ofrezcan un cuadro característico de afectación tisular. Por ejemplo, los linfomas foliculares proliferan en las áreas ganglionares correspondientes a las células B, y producen una imagen de crecimiento nodular o folicular, mientras que los linfomas T se desarrollan habitualmente en las zonas paracorticales de las células T. Se supone que la tendencia de determina-

das neoplasias linfoides a afectar a ciertos tejidos extraganglionares depende también de una combinación de factores tróficos locales y de ubicación favorables.

- Como las células linfoides B y T normales circulan repetidamente por los linfáticos y la sangre periférica llegando hasta los tejidos linfoides distantes, no debe extrañar que los linfocitos neoplásicos hagan recorridos parecidos. Utilizando técnicas moleculares sensibles, la mayoría de los tumores parecen estar muy diseminados en el momento del diagnóstico. Esto concuerda con la observación clínica de que la mayoría de las neoplasias linfoides sólo se cura aplicando un tratamiento por vía general. La excepción más notable a esta regla es la EH, que puede curarse con un tratamiento local.
- La EH se extiende de forma ordenada y, por ello, la estadificación es de gran importancia para elegir el tratamiento. En cambio, la diseminación de los LNH es menos previsible y, como se afirmó antes, se supone que en la mayoría de los pacientes la enfermedad está generalizada en el momento del diagnóstico. Por tanto, la estadificación de los LNH aporta datos pronósticos útiles, pero no suele ser tan importante para decidir el tratamiento como en la EH.

Volvemos ya al estudio de las entidades específicas incluidas en la clasificación REAL. Comenzaremos por las neoplasias

**Tabla 15-3. ALGUNOS ANTÍGENOS DE LAS CÉLULAS INMUNITARIAS DETECTADOS POR ANTICUERPOS MONOCLONALES**

Nombre del antígeno	Comentarios
<b>Asociados principalmente a las células T</b>	
CD1	Expresado por los timocitos corticales y los histiocitos de Langerhans
CD2	Se encuentra en todas las células T (del timo y periféricas) y en las células NK
CD3	Expresado por los timocitos, células T periféricas y células NK. La expresión en superficie exige la coexpresión del receptor de las células T
CD4	Expresado por las células T colaboradoras periféricas, los timocitos medulares positivos y los timocitos doblemente positivos CD4/CD8
CD5	Expresado por todas las células T y un pequeño grupo de células B
CD7	Expresado por todas las células T y un grupo de precursores de las células mieloides
CD8	Expresado por las células T periféricas de tipo citotóxico, los timocitos medulares positivos y los timocitos corticales doblemente positivos, y algunas células NK
<b>Asociados principalmente a las células B</b>	
CD10	Expresado muy intensamente por las células pre-B de la médula ósea y las células B del centro de los folículos linfoides; llamados también CALLA
CD19	Se encuentra en las células pre-B de la médula ósea y en las células B maduras, pero no en las células plasmáticas
CD20	Expresado por las células pre-B de la médula ósea después del CD19 y en las células B maduras, pero no en las células plasmáticas
CD21	Receptor del VEB; se halla en las células B maduras y en las células dendríticas foliculares
CD22	Se encuentra en las células B maduras
CD23	Se encuentra en las células B maduras activadas
<b>Asociados principalmente a los monocitos o los macrófagos</b>	
CD13	Expresado por los monocitos y granulocitos maduros e inmaduros
CD14	Expresado por todos los monocitos
CD15	Expresado por todos los granulocitos; también por las células de Reed-Sternberg y sus variedades en la enfermedad de Hodgkin
CD33	Expresado por los progenitores mieloides y los monocitos
<b>Asociados principalmente a las células NK</b>	
CD16	Se encuentra en todas las células NK y los granulocitos
CD56	Se encuentra en todas las células NK y un subgrupo de células T
<b>Asociados principalmente a las células madre y a las células progenitoras</b>	
CD34	Expresado por las células hematopoyéticas pluripotenciales y las células progenitoras de muchas líneas celulares
<b>Marcadores de activación</b>	
CD30	Se halla en las células B activadas, las células T y los monocitos
<b>Situados en todos los leucocitos</b>	
CD45	Conocido también como antígeno leucocitario común (LCA)

CD = denominación del grupo («clusters»), NK = citolítica («killer») natural; CALLA = antígeno de la leucemia linfoblástica aguda común; VEB = virus de Epstein-Barr

de células linfoides inmaduras, y pasaremos luego a los tumores de células B maduras, de células T y de células NK. Se van a describir muchas entidades anatómicas características, pero conviene recordar que *la mayoría de los linfomas y leucemias linfoides de los adultos corresponden sólo a cuatro entidades: el linfoma folicular, el linfoma de células B grandes, la leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas, y el mieloma múltiple. Asimismo, las dos neoplasias más frecuentes (y más importantes por tanto) en los niños y adolescentes jóvenes son: la leucemia/linfoma linfoblástico agudo y el linfoma de Burkitt.* Por tanto, son las que se destacan y describen en primer lugar (Tabla 15-4A). Los hallazgos inmunofenotípicos, cariotípicos y clínicos de las entidades raras o menos frecuentes de la clasificación REAL se resumen en la Tabla 15-4B.

## NEOPLASIAS DE PRECURSORES DE LAS CÉLULAS B Y DE LAS CÉLULAS T

### *Leucemia/linfoma linfoblástico agudo*

La leucemia/linfoma linfoblástico agudo (LLA) abarca a un grupo de neoplasias formadas por precursores de los linfocitos B (pre-B) o T (pre-T) conocidos como *linfoblastos*. *La mayoría de los LLA (85 % aproximadamente) son tumores de células pre-B que en los niños suelen manifestarse como leucemias agudas con afectación extensa de la médula ósea y variable de la sangre periférica. La variedad menos frecuente de LLA de células pre-T tiende a aparecer en varones adolescentes bajo la forma de un linfoma, afectando con frecuencia al timo.* El comportamiento clínico de los LLA de células pre-B y células pre-T ofrece una superposición considerable; por ejemplo, los tumores de células pre-B pueden manifestarse como *linfomas*, y muchos tumores de células pre-T evolucionan hacia un cuadro leucémico en la sangre periférica. Asimismo, los linfoblastos malignos pre-B y pre-T son indistinguibles morfológicamente, y la subdivisión de los LLA depende por tanto de la inmunotipificación. Dadas sus semejanzas morfológicas y clínicas, se estudiarán juntas las distintas formas de LLA.

En EE.UU. se diagnostican anualmente unos 2500 casos nuevos de LLA, la mayoría de los cuales aparecen en individuos menores de 15 años. Es casi dos veces más frecuente en las personas de raza blanca que en otras etnias y su incidencia es algo mayor en varones que en mujeres. En los niños, la incidencia es máxima a la edad de 4 años. La LLA también aparece en adultos de cualquier edad, pero es mucho menos frecuente.

**MORFOLOGÍA.** Dada su distinta respuesta a la quimioterapia, tiene mucha importancia práctica distinguir a la LLA de la leucemia mieloide aguda (LMA), una neoplasia de células mieloides inmaduras que puede producir los mismos signos y síntomas. Los datos morfológicos que apoyan el origen linfóide de los blastos son: la cromatina relativamente densa, la ausencia de nucléolos prominentes y la presencia de un citoplasma escaso y sin granulaciones (Fig. 15-6). Sin embargo, no siempre pueden diferenciarse la LMA y la LLA basándose sólo en los rasgos morfológicos, y por eso suele analizarse en los

Tabla 15-4A. RESUMEN DE LAS NEOPLASIAS LINFÓIDES MÁS FRECUENTES

Diagnóstico	Inmunofenotipo	Genotipo	Manifestaciones clínicas destacadas
Leucemia/linfoma linfoblástico agudo de precursores de las células B	Células pre-B que expresan TdT y carecen de Ig de superficie; casi todas son CD19 positivas, con expresión variable de CD10 y CD20	Distintas translocaciones cromosómicas, muchas de las cuales afectan a los loci de las Ig. La t(12;21) que afecta a los genes <i>TEL1</i> y <i>AML1</i> es el reordenamiento más frecuente	Predomina en niños; síntomas relacionados con la pancitopenia secundaria a la afectación de la médula ósea
Leucemia/linfoma linfoblástico agudo de precursores de las células T	Células pre-T que expresan CD1 y TdT, expresión variable de otros marcadores selectivos (=de criba) de las células T, como CD2, CD3, CD4, CD5 y CD8	Diversas translocaciones cromosómicas, muchas de las cuales afectan a los loci de los receptores de las células T. Los reordenamientos del gen <i>TAL1</i> son los más frecuentes	Adolescentes varones con masas mediastínicas. Afectación variable del bazo, hígado y médula ósea
Linfoma linfocítico de células pequeñas/leucemia linfocítica crónica	Tumor de células B periféricas CD5-positivas; también expresan CD23, pero son CD10-negativas. Expresan niveles bajos de IgM de superficie	Trisomía 12, deleciones de 11q23, alteraciones de 13q, t(14;19) (rara)	Pacientes de edad con afectación de la médula ósea, ganglios linfáticos, bazo e hígado. La mayoría presenta un cuadro leucémico. Una minoría tiene hemólisis y trombocitopenia autoinmunitaria
Linfoma folicular	Tumor de células B periféricas CD10-positivas, CD5-negativas. Expresan niveles altos de Ig de superficie (IgG habitualmente)	t(14;18) que afecta al gen <i>BCL2</i> ; produce sobreexpresión de la proteína BCL2	Pacientes de edad con adenopatías generalizadas y afectación de la médula ósea
Linfoma difuso de células B grandes	Fenotipo de células B periféricas, con expresión variable de CD5 y CD10; suelen expresar Ig en superficie; son TdT-negativas	Diversas aberraciones cromosómicas. Un 30 % tiene la t(14;18); un 20-30 % tiene reordenamientos del gen <i>BCL6</i> en el cromosoma 3	Aparece a cualquier edad, pero es más frecuente en adultos. Suele manifestarse por una sola masa de crecimiento rápido. Un 30 % son extraganglionares
Linfoma de Burkitt	Células B periféricas que expresan CD10 e IgM de superficie	Translocaciones que afectan a los loci <i>c-myc</i> de Ig; suelen ser t(8;14), pero también t(2;8) o t(8;22). Los casos africanos (endémicos) muestran una infección latente por el VEB	Adolescentes o adultos jóvenes con masas maxilares o abdominales extraganglionares. Pocas veces se manifiesta de forma parecida a una leucemia (LLA de células B)
Mieloma múltiple/plasmacitoma solitario	Tumor de células B totalmente diferenciadas, que expresan CD38 e Ig citoplásmica	t(4;14)(p16.3;q32) (un 25 % de los casos aproximadamente) que da lugar a mayor expresión de <i>FGFR3</i>	Mieloma; pacientes de edad con lesiones osteolíticas, fracturas patológicas, hipercalcemia, insuficiencia renal y amiloidosis primaria. Plasmocitoma: masas aisladas de células plasmáticas en el hueso o los tejidos blandos (p. ej., en la orofaringe)

blastos leucémicos la expresión en su superficie de los marcadores mieloides y linfoides (Fig. 15-7). También son útiles las tinciones histoquímicas, pues los linfoblastos (a diferencia de los mieloblastos) carecen de granulaciones peroxidasa-positivas, y muchas veces contienen conglomerados citoplásmicos de un material positivo al ácido peryódico de Schiff (PAS).

Como se señaló, **los LLA con manifestaciones linfomatosas son en su mayoría de células pre-T, y el 50 al 70 % de ellos se asocian a masas mediastínicas derivadas de la afectación del timo.** También son más prevalentes las adenopatías y la esplenomegalia en el LLA de células pre-T. Independientemente del fenotipo, el aspecto histológico es similar: la arquitectura tisular normal está sustituida completamente por linfoblastos de escaso citoplasma y núcleos

algo mayores que los de los linfocitos pequeños. En muchos casos, la membrana nuclear muestra pliegues profundos que comunican al núcleo un aspecto reforzado (lobulado). En consonancia con su crecimiento agresivo, el tumor muestra numerosas mitosis, y al igual que en otros tumores de elevado índice mitótico (como los linfomas de Burkitt), puede verse una imagen **en cielo estrellado** debido a los macrófagos benignos que están intercalados.

**Inmunofenotipos y herencia.** La tinción basada en técnicas inmunológicas para detectar la desoxittransferasa terminal (TdT), una polimerasa especializada del DNA que es expresada únicamente por los linfoblastos pre-B y pre-T, es positiva en más del 95 % de los casos (Fig. 15-7). La subdivisión del LLA se apoya en el origen de los linfoblastos y en su grado de

Tabla 15-4B. RESUMEN DE LAS NEOPLASIAS LINFOIDES MENOS FRECUENTES

Diagnóstico	Inmunofenotipo	Genotipo	Manifestaciones clínicas destacadas
Linfoma linfoplasmocitario	Tumor de células B periféricas; negativas para CD5, CD10 y CD23. Expresan Ig de superficie (habitualmente IgM) e Ig citoplásmica en las células plasmáticas	t(9;14) en el 50 % de los casos, produciendo al parecer una expresión aberrante de PAX5, un factor de transcripción que es esencial para la diferenciación normal de las células B	Pacientes de edad con afectación de médula ósea, ganglios linfáticos, bazo e hígado. Suele asociarse al síndrome de hiperviscosidad (macroglobulinemia de Waldenström). Un 10 % tienen hemólisis autoinmunitaria
Linfoma de células del manto	Tumor de células B periféricas CD5-positivas; negativas para CD10 y CD23. Expresa en superficie IgM e IgD	t(11;14) que afecta al gen <i>BCL1</i> ; provoca la sobreexpresión de la proteína <i>BCL1</i> (llamada también ciclina D1)	Varones de edad con adenopatías y afectación de la médula ósea. Puede aparecer en zonas ganglionares o manifestarse por esplenomegalia
Linfoma de la zona marginal	Tumor de células B periféricas; negativo para CD5, CD10 y CD23. Expresa Ig en la superficie y puede tener Ig citoplásmica en las células plasmáticas	Trisomía 18, t(11;18)	Frecuente aparición en zonas extraganglionares y en pacientes adultos con enfermedades inflamatorias crónicas. Tendencia a permanecer localizado durante mucho tiempo
Leucemia de células peludas	Tumor de células B periféricas que expresa conjuntamente a CD11c, CD25 e Ig de superficie	Ausencia de reordenamientos cromosómicos específicos	Varones de edad con pancitopenia y esplenomegalia
Linfoma de células T periféricas, sin especificar	Tumor de células T maduras; positivas para los marcadores «de criba» de las células T y habitualmente para CD4 o CD8. Negativas para TdT y CD1	Diversas translocaciones cromosómicas. Reordenamientos clonales de los receptores de las células T	Suele afectar a pacientes adultos produciendo adenopatías generalizadas, acompañadas a veces de prurito
Leucemia/linfoma de células T del adulto	Tumor de células T maduras CD4-positivas, que expresan CD25 (receptor de la IL-2)	En las células tumorales se encuentra al provirus HTLV-1	Adultos con lesiones cutáneas, afectación de la médula ósea e hipercalcemia
Micosis fungoides/síndrome de Sézary	Neoplasia de células T periféricas CD4-positivas que expresa el receptor $\alpha\beta$ de las células T	No se han descrito alteraciones cromosómicas específicas	Adultos con máculas, placas o nódulos cutáneos, o con eritema generalizado
Leucemia linfocítica de células granulosas grandes <sup>a,b</sup>	De dos clases: 1) de células T CD8-positivas que expresan al receptor $\alpha\beta$ ; y 2) de células NK verdaderas que expresan CD2, CD16 y CD56	Ninguna alteración cromosómica específica; los tumores NK carecen de reordenamientos de gen del receptor de los antígenos	Pacientes adultos con esplenomegalia, neutropenia y anemia, a veces se acompaña de una enfermedad autoinmunitaria
Linfoma angiocéntrico <sup>b</sup> (linfoma de células NK/T)	De células NK que expresan CD2, CD3 citoplásmico, CD16 y CD56	Ninguna alteración cromosómica específica. No hay reordenamientos del receptor clonal de las células T. La mayoría contienen episomas clonales del VEB	Adultos con masas rinosinuales destructivas, acompañadas muchas veces de un síndrome de hemofagocitosis. Es más frecuente en China

TdT = desoxittransferasa terminal; CD = denominación del grupo; Ig = inmunoglobulina; VEB = virus de Epstein-Barr; LLA = leucemia/linfoma linfoblástico agudo; HTLV-1 = virus linfotrofo de células T humanas, tipo 1; NK = células citotóxicas naturales

diferenciación y se resume en la Tabla 15-5. En un 90 % aproximadamente de los pacientes con LLA, las células leucémicas tienen cambios en el número o estructura de sus cromosomas, siendo el más frecuente de ellos la hiperploidía (> 50 cromosomas), pero también la pseudodiploidía; la t(12;21); la t(9;22 [cromosoma Filadelfia]); y la t(4;11). Estas alteraciones guardan correlación con el inmunofenotipo y, a veces, influyen en el pronóstico. Es notable que LLA pre-B y pre-T se asocian a distintos tipos de translocaciones, lo que indica que su patogénesis estriba en mecanismos moleculares diferentes.

**Manifestaciones clínicas.** Aunque la LLA y la LMA son distintas desde el punto de vista inmunofenotípico y genotípico, ambas suelen manifestarse clínicamente de forma parecida. Esta semejanza proviene de que en ambas enfermedades existe una acumulación de *blastos* neoplásicos en la médula ósea, que inhiben la hematopoyesis normal debido a que ocupan masivamente los espacios medulares y a otros mecanismos peor conocidos. El fracaso resultante de la hematopoyesis normal se manifiesta por anemia, neutropenia y trombocitopenia de las que dependen las principales manifestaciones de la



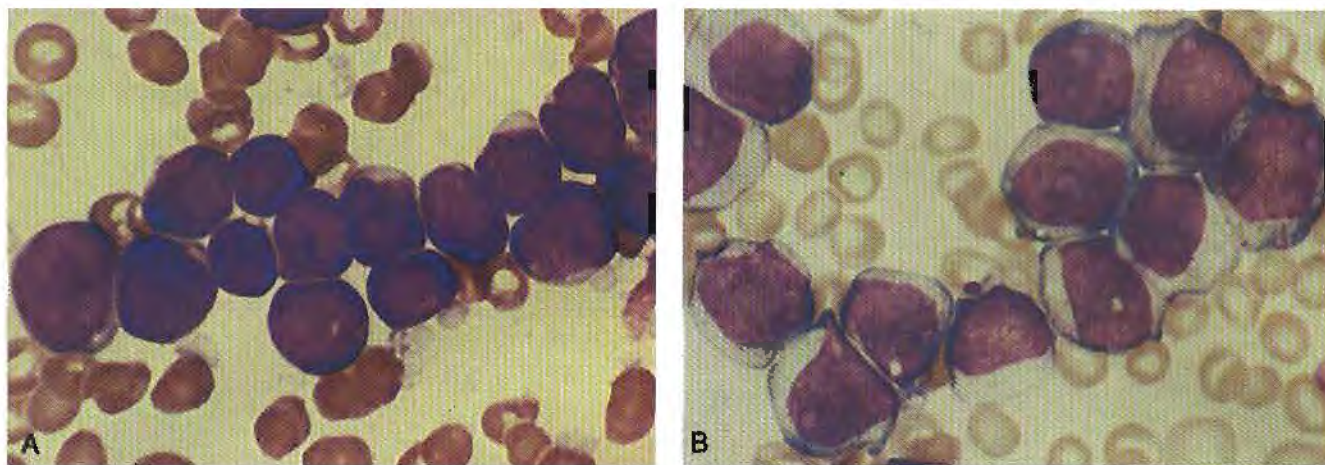


Figura 15-6

Comparación morfológica de los linfoblastos y los mieloblastos. *A*, Leucemia/linfoma linfoblástico agudo (LLA). Los linfoblastos tienen menos nucleólos que los mieloblastos y su cromatina nuclear es más densa. El citoplasma carece de granulaciones. *B*, Leucemia mieloblástica aguda (LMA, subtipo M1). Los mieloblastos tienen una delicada cromatina nuclear, nucleólos prominentes y granulaciones azurófilas en el citoplasma. (Cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

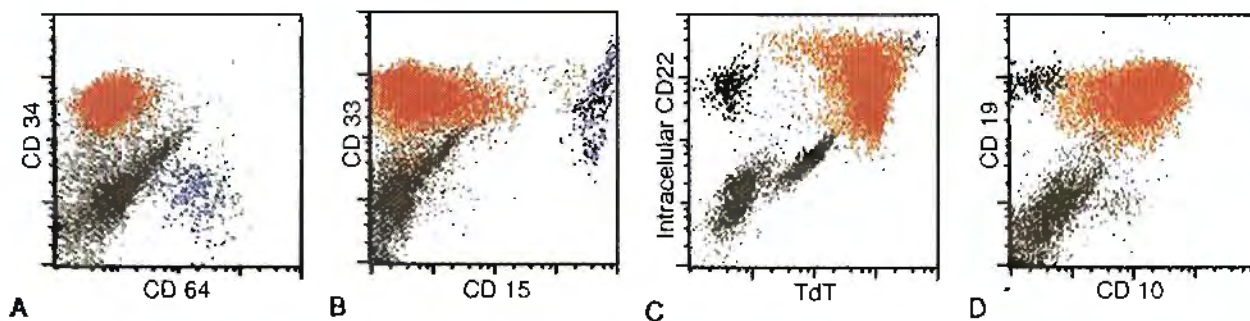


Figura 15-7

Comparación de los inmunofenotipos de la LLA y la LMA. *A* y *B* representan al fenotipo de la LMA, subtipo M1 (que aparece en 15-6*B*). Los blastos de la serie mieloide, representados por los puntos rojos, expresan el CD34, un marcador de las células madre pluripotenciales, pero no expresan a CD64, que es el marcador de las células mieloideas maduras. En *B*, los mismos blastos mieloideos expresan CD33, un marcador de las células mieloideas más maduras. Así pues, estos blastos son células mieloideas mínimamente diferenciadas. *C* y *D* representan al fenotipo de una LLA de precursores de las células B (que aparece en la Fig. 15-6*A*). Obsérvese que los linfoblastos representados por puntos rojos expresan TdT y al marcador CD22 de las células B (*C*). En *D*, aparecen las mismas células expresando otros dos marcadores de las células B, CD10 y CD19. Así pues, estas células representan linfoblastos pre-B. (Cortesía del Dr. Louis Picker, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

Tabla 15-5. CLASIFICACIÓN INMUNOLÓGICA DE LA LEUCEMIA/LINFOMA LINFOBLÁSTICO AGUDO

Grupo	Marcadores de la línea B					Marcadores de la línea T			Frecuencia
	Tdt	CD19	CD10	C <sub>μ</sub>	Sig	CD7	CD3	CD2	
Línea B									
Células pre-B muy precoces	+	+	-	-	-	-	-	-	5-10 %
Células B precoces	+	+	+	-	-	-	-	-	50-60 %
Células pre-B	+	+	+	+	-	-	-	-	20 %
Línea T	+	-	-	-	-	+	+*	+	15 %

Tdt = desoxitransferasa terminal; C<sub>μ</sub> = cadena pesada de la IgM citoplásmica; Sig = inmunoglobulina de superficie.

\* La tinción de CD3 puede realizarse en el citoplasma o en la membrana.

LMA y la LLA, y que se citan a continuación junto a los hallazgos algo más característicos de la LLA:

- **Comienzo brusco y tormentoso.** La mayoría de los pacientes consultan días o algunas semanas después de comenzar los síntomas.
- **Síntomas relacionados con la hipofunción medular.** Son manifestaciones importantes: la fatiga, como consecuencia de la anemia; la fiebre, como indicio de infecciones debidas a la ausencia de leucocitos maduros; y las hemorragias (petequias, equimosis, epistaxis, gingivorragias) secundarias a la trombocitopenia.
- **Dolores óseos espontáneos y provocados.** Ambos se deben a la expansión de la médula ósea acompañada de infiltración subperióstica.
- **Adenopatías generalizadas, esplenomegalia y hepatomegalia,** que se deben también a infiltración neoplásica. Todas ellas son más frecuentes en la LLA que en la LMA. En los pacientes afectados de LLA de células pre-T y grandes masas mediastínicas también pueden verse síntomas relacionados con la invasión de los grandes vasos o con una obstrucción inminente de las vías respiratorias. En la LLA también es frecuente la afectación testicular.
- **Manifestaciones del sistema nervioso central.** La cefalea, los vómitos y la parálisis de nervios debidas a propagación meníngea son también más frecuentes en la LLA que en la LMA.

Se han logrado avances verdaderamente espectaculares en el tratamiento de la LLA. Con la quimioterapia enérgica (administrada junto a un tratamiento profiláctico para el sistema nervioso central), más del 90 % de los niños con LLA consiguen una remisión completa, y dos tercios como mínimo puede considerarse que están curados. Los niños de 2 a 10 años de edad con fenotipo pre-B e hiperploidía, así como los que tienen una translocación t(12;21), tienen un pronóstico inmejorable. *Hay tres factores que se asocian constantemente a mal pronóstico:* 1) *edad inferior a 2 años, posiblemente por la fre-*

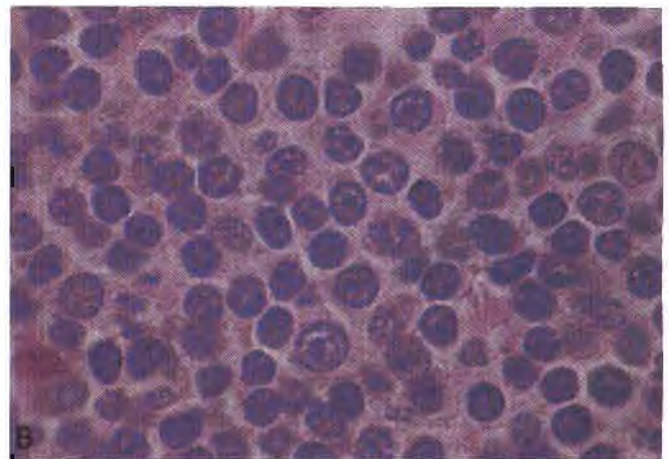
*ciente asociación de la LLA con las translocaciones que afectan al gen MLL situado en el cromosoma 11<sup>10</sup>; 2) comienzo en la adolescencia o edad adulta; y 3) presencia de la t(9;22) (cromosoma Filadelfia)<sup>11</sup>. La t(9;22) se observa solamente en un 3 % de las LLA infantiles, pero la tienen hasta un 25 % de los casos en adultos, lo que quizá explique en parte el mal pronóstico de esta enfermedad en la edad adulta<sup>12</sup>. El trasplante alogénico de la médula ósea es una esperanza para los pacientes que pertenecen a los grupos de mal pronóstico.*

## NEOPLASIAS DE CÉLULAS B PERIFÉRICAS

### *Leucemia linfocítica crónica y linfoma linfocítico de células pequeñas*

*La leucemia linfocítica crónica (LLC) y el linfoma linfocítico de células pequeñas (LLP) son indistinguibles morfológica, fenotípica y genotípicamente, y sólo se diferencian por el grado de linfocitosis que producen en sangre periférica. La mayoría de los pacientes tiene una linfocitosis lo bastante intensa para cumplir los requisitos diagnósticos de la LLC (cifra absoluta de linfocitos > 4000/mm<sup>3</sup>), que es la leucemia más frecuente en los adultos del mundo occidental. En cambio, el LLP constituye solamente el 4 % de los LNH. La LLC y el LLP son mucho más frecuentes en Japón y otros países asiáticos. Las células tumorales se parecen a un pequeño grupo de células B circulantes que expresan en su superficie al marcador CD5.*

**MORFOLOGÍA.** La arquitectura de los ganglios linfáticos está sustituida por una población celular en la que predominan los linfocitos pequeños de 6-12  $\mu$  que tienen núcleos redondeados o algo irregulares con cromatina densa y citoplasma escaso (Fig. 15-8). Estos elementos están mezclados con un número variable de otras células más grandes llamadas **prolinfocitos**. En muchos casos, los prolinfocitos se reúnen



**Figura 15-8**

Invasión ganglionar de un linfoma linfocítico de células pequeñas/leucemia linfocítica crónica. A. Imagen a pequeño aumento donde se observa la desaparición difusa de la arquitectura ganglionar. A mayor aumento (B), la mayoría de las células tumorales tienen aspecto de linfocitos redondos pequeños. También se observa en este campo un solo «prolinfocito»: una célula más grande con un nucleolo situado en el centro. (Cortesía del Dr. José Hernández, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

formando focos y conglomerados laxos conocidos como **centros de proliferación**, porque contienen mayor número de células con actividad mitótica. Cuando se encuentran estos centros de proliferación se considera que son patognomónicos de la LLC y del LLP<sup>13</sup>.

En la LLC, la sangre periférica contiene abundantes linfocitos pequeños, redondos, y de escaso citoplasma (Fig. 15-9). Estas células son frágiles y es frecuente que se rompan al preparar los frotis, dando lugar a las llamadas **células borrosas**. Se observa afectación de la médula ósea en todos los casos de LLC y en la mayoría de los casos de LLP, adoptando la forma de infiltrados intersticiales o de conglomerados no paratrabeculares de linfocitos pequeños. La pulpa blanca y la pulpa roja del bazo, así como las espacios porta del hígado (Fig. 15-10) suelen estar infiltrados por las células tumorales, aunque el grado de afectación varía mucho.

**Inmunofenotipo y herencia.** La LLC y el LLP tienen un inmunofenotipo característico. Las células tumorales expresan los marcadores selectivos de las células B: CD19 y CD20. Además, en las células tumorales se encuentra el CD5, un marcador de las células T que sólo es expresado por un pequeño grupo de células B normales. También suele haber en la superficie una expresión poco intensa de cadenas pesadas de Ig (generalmente IgM, o bien IgM e IgD) y de cadenas ligeras kappa o lambda. Las alteraciones cromosómicas más frecuentes son la trisomía 12, las deleciones de 13q12-14, y las deleciones de 11q, cada una de las cuales se observa en un 20 a 30 % de los casos<sup>14,15</sup>.

**Manifestaciones clínicas.** La mayoría de los pacientes tiene más de 50 años (en promedio, 60); y se ha observado que predo-

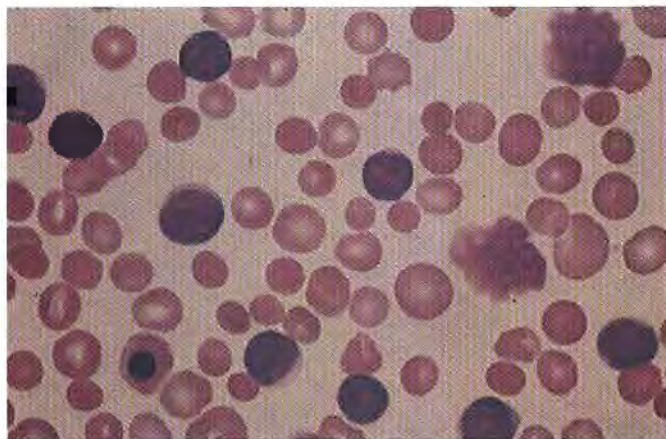


Figura 15-9

Leucemia linfocítica crónica. En esta extensión de sangre periférica abundan los linfocitos pequeños con cromatina densa y escaso citoplasma. Un hallazgo característico es la presencia de células tumorales rotas (células borrosas o «sombras nucleares de Gumprecht»). Una anemia hemolítica autoinmunitaria simultánea (véase Capítulo 14) ha dado lugar a la aparición de esferocitos (hematíes redondos e hipereromáticos). En este caso, la gravedad de la anemia ha sido tan intensa que la médula ósea está liberando formas eritroides inmaduras; obsérvese la célula eritroide nucleada situada en el ángulo inferior izquierdo de la imagen. (Cortesía de la Dra. Jaqueline Mitus.)

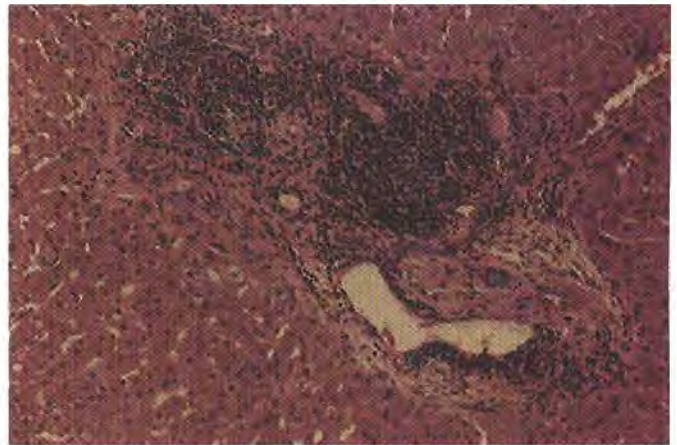


Figura 15-10

Linfoma linfocítico de células pequeñas/leucemia linfocítica crónica del hígado. Imagen a pequeño aumento de un típico infiltrado linfocitario periportal (Cortesía del Dr. Mark Fleming, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

mina en los varones (2:1). Es frecuente que los pacientes con LLC y LLP no tengan síntomas. Cuando los síntomas aparecen, suelen ser inespecíficos y consisten en cansancio fácil, pérdida de peso y anorexia. En un 50 a 60 % de los casos hay adenopatías generalizadas y hepatoesplenomegalia. La cifra total de leucocitos puede estar algo elevada o llegar a 200 000/mm<sup>3</sup>. Algunos pacientes tienen en el suero un pequeño «pico» de Ig monoclonal.

La LLC y el LLP alteran la función inmunitaria normal por mecanismos que son dudosos. Suele haber hipogammaglobulinemia, que favorece la mayor susceptibilidad a las infecciones bacterianas. Por el contrario, alrededor del 10 al 15 % de los pacientes forman autoanticuerpos dirigidos contra los hematíes o las plaquetas que producen anemia hemolítica o trombocitopenia autoinmunitarias. Estos autoanticuerpos son del tipo IgG policlonal, y no son elaborados por las células tumorales, sino por las células B autorreactivas, no neoplásicas<sup>16</sup>.

La evolución y el pronóstico de la LLC y del LLP son sumamente variables y dependen principalmente del estadio clínico. En general, la supervivencia media es de 4 a 6 años, pero los pacientes que tienen una masa tumoral mínima pueden vivir 10 años o más. La existencia de una trisomía 12 y de deleciones de 11q guardan correlación con estadios más avanzados de la enfermedad e implican peor pronóstico<sup>14,15</sup>.

Otro factor importante para la supervivencia del paciente es la tendencia de la LLC y el LLP a transformarse en neoplasias linfoides más agresivas. Éstas adoptan casi siempre la forma de una **transformación prolinfocítica** (15 a 30 % de los casos), o bien se convierten en un linfoma difuso de células B grandes (el llamado **síndrome de Richter**, que se observa en casi el 10 % de los pacientes). La transformación prolinfocítica se caracteriza por la aparición en sangre periférica de gran número de **prolinfocitos**, células con núcleo grande que tiene en su interior un solo nucléolo central muy destacado. En la mayoría de los casos, el tumor transformado tiene relación clonal con la LLC y el LLP subyacentes, y conserva el fenotipo de células B. Ambos tipos de transformación, la prolinfocítica y la de células grandes, suelen ser acontecimientos funestos, pues la mayoría de los pacientes que los sufren viven menos de 1 año<sup>17</sup>.

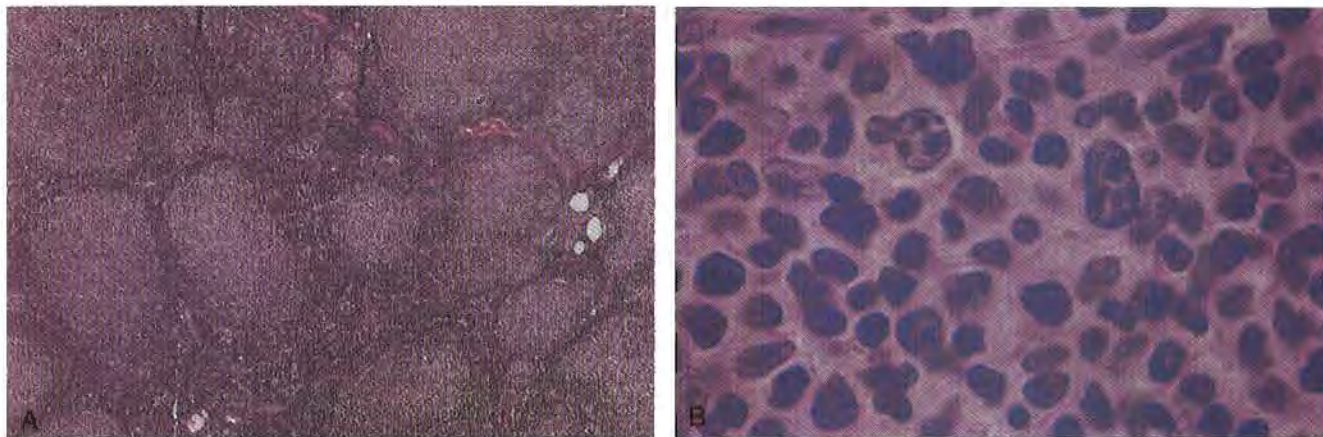


Figura 15-11

Linfoma no hodgkiniano de tipo folicular afectando a un ganglio linfático. A, Todo el ganglio está ocupado por conglomerados nodulares de células linfomatosas. A gran aumento (B), se observa una mezcla de células linfoides pequeñas con cromatina densa y contornos nucleares irregulares o hendidos (centrocitos) y de una población de células más grandes con nucléolos (centroblastos). (Cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

### Linfoma folicular

El linfoma folicular es la forma más frecuente de LNH en EE.UU., y representa cerca del 45 % de los linfomas del adulto. Suele aparecer en personas de mediana edad y afecta por igual a varones y mujeres. Es menos frecuente en Europa y es raro en la población asiática. *Las células neoplásicas se parecen mucho a las células B normales de los centros germinales.*

**MORFOLOGÍA.** En la mayoría de los casos, los ganglios linfáticos afectados presentan un patrón de crecimiento de predominio nodular, o nodular y difuso (Figura 15-11). Se observan dos clases de células en distintas proporciones: 1) células pequeñas con contornos nucleares irregulares o hendidos y citoplasma escaso, conocidos como centrocitos (células pequeñas hendidas), y 2) células más grandes con cromatina nuclear laxa, varios nucléolos, y un citoplasma en cantidad moderada, que se denominan centroblastos (Fig. 15-11). La mayor parte de la celularidad de casi todos los linfomas foliculares está formada por células pequeñas hendidas. La sangre periférica se afecta lo suficiente para que haya linfocitosis (habitualmente  $< 20\,000/\text{mm}^3$ ) en un 10 % de los pacientes aproximadamente. La médula ósea está afectada en un 85 % de los casos y adopta característicamente la forma de conglomerados linfoides paratrabeculares. También suele haber afectación de la pulpa blanca del bazo (Fig. 15-12) y de los espacios porta del hígado.

**Inmunofenotipo y herencia.** Las células neoplásicas se parecen a las células B normales de los centros foliculares, y expresan CD19, CD20, CD10 (antígeno común de la leucemia linfoblástica aguda [CALLA, *common acute lymphoblastic leukemia antigen*]) e Ig monotípicas de superficie. A diferencia de la LLC, del LLP y del linfoma de células del manto, no hay expresión de CD5. Las células del linfoma folicular también expresan la proteína BCL2, a diferencia de las células B normales de los centros foliculares, que son BCL2-negativas (Fig. 15-13).

*Lo más característico del linfoma folicular es la translocación (14;18), que produce yuxtaposición del locus IgH del cromosoma 14 y del locus BCL2 del cromosoma 18. Esta translocación se observa en la mayoría de los linfomas foliculares pero no en todos<sup>18</sup>, y da lugar a una sobreexpresión de la proteína BCL2. La BCL2, como ya se vio en los Capítulos 1 y 7, se opone a la muerte celular por apoptosis y parece favorecer la supervivencia de las células del linfoma folicular. Aunque los folículos reactivos tienen numerosas células B que sufren apoptosis (como se observa en la Figura 15-4), es característico que los folículos neoplásicos carezcan de células apoptóticas.\**



Figura 15-12

Linfoma no hodgkiniano de tipo folicular en el bazo. Los nódulos que destacan son folículos de la pulpa blanca agrandados por la proliferación de las células del linfoma folicular. Otros linfomas invidiosos de células B (linfoma linfocítico de células pequeñas, linfoma de células del manto, linfoma de la zona marginal) pueden producir este mismo patrón de afectación. (Cortesía del Dr. Jeffrey Jorgenson, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

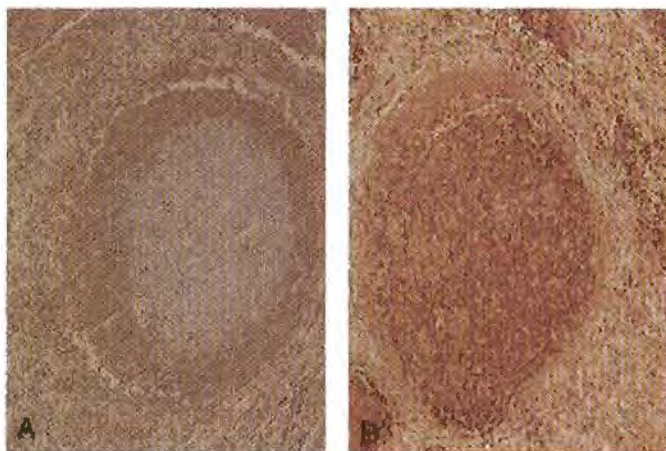


Figura 15-13

Expresión de la proteína BCL2 en los folículos reactivos y neoplásicos. La proteína BCL2 se detectó con una técnica inmunohistoquímica que produce una tinción de color pardo. En los folículos reactivos (A), la BCL2 se encuentra en las células de la zona del manto, pero no en las células B del centro del folículo, mientras que la BCL2 de las células del linfoma folicular (B) están intensamente teñidas. (Cortesía del Dr. Jeffrey Jorgenson, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

**Manifestaciones clínicas.** Los linfomas foliculares tienden a manifestarse por adenopatías indoloras, que suelen ser generalizadas. Es bastante raro que exista afectación extraganglionar, por ejemplo, del tubo digestivo, sistema nervioso central o del testículo. Aunque el linfoma folicular es incurable, suele evolucionar de forma insidiosa y fluctuante. La supervivencia media es de unos 7 a 9 años y no mejora con tratamientos energéticos; por tanto, la conducta clínica habitual es aliviar a los pacientes con dosis bajas de quimioterapia o radioterapia cuando presentan síntomas.

Un 30 a 50 % de los linfomas foliculares experimentan transformación histológica maligna, y se convierten en la mayoría de las veces en un linfoma difuso de células B. Es raro que el linfoma folicular se transforme en un tumor agresivo parecido al linfoma o leucemia linfoblástica, acontecimiento que suele asociarse a la aparición de una translocación cromosómica del locus *c-myc*. Tras la transformación maligna, la supervivencia del paciente no es superior a 1 año.

#### Linfoma difuso de células B grandes

La variedad diagnóstica llamada linfoma difuso de células B grandes abarca a un grupo heterogéneo de tumores que en conjunto constituyen alrededor del 20 % de todos los LNH y el 60 al 70 % de las neoplasias linfoides agresivas. Predomina algo en los varones y aparece, en promedio, hacia los 60 años. Sin embargo, el abanico de edades es muy amplio y este tumor constituye alrededor del 5 % de los linfomas de la infancia.

**MORFOLOGÍA.** Los rasgos morfológicos comunes que comparte este grupo de neoplasias son unas células de tamaño relativamente grande (generalmente de cuatro a cinco veces el diámetro de un linfocito pequeño) y un patrón de crecimiento difuso (Fig. 15-14). En otros aspectos, existe una variación morfológica

de intensidad homogénea. En la mayoría de los casos, las células tumorales tienen un núcleo redondo u oval de aspecto vesiculoso porque la cromatina está marginada junto a la membrana nuclear, pero en algunos casos predominan los núcleos multilobulados o hendidos. Puede haber dos a tres nucléolos localizados en la membrana nuclear o uno solo situado en el centro. Suele haber una cantidad moderada de citoplasma que puede ser pálido o basófilo. En otros tumores más anaplásicas pueden encontrarse células multinucleadas con nucléolos grandes, que tienen el aspecto de inclusiones y se parecen mucho a las células de Reed-Sternberg (RS) (la célula tumoral de la EH); en algunos casos difíciles, la fenotipificación puede ayudar a distinguir estas dos entidades.

**Inmunofenotipo y herencia.** Estos tumores de células B maduras expresan CD19 y CD20. Los tumores que se originan en las células centrolímbicas suelen expresar CD10. La mayoría tienen Ig de superficie, y todos son TdT-negativos.

Alrededor del 30 % de estos tumores tienen la t(14;18), la alteración cromosómica característica del linfoma folicular<sup>18</sup>. Se considera que estos tumores proceden de las células centrolímbicas. Otro 20 a 30 % más de estos tumores tienen translocaciones que producen siempre una rotura que afecta al locus *BCL6* del cromosoma 3<sup>19</sup>. El gen *BCL6* codifica un factor de transcripción en dedo de cinc que normalmente se expresa en los centros germinales, lo que concuerda con su papel regulador de la diferenciación de las células B<sup>20</sup>. Es frecuente que los tumores con reordenamientos del gen *BCL6* surjan en sitios extraganglionares y siempre carecen de reordenamientos del *BCL2*, lo que indica que al menos existen dos vías patogénicas distintas de estas neoplasias.

**Formas especiales.** Entre las distintas formas o variedades del linfoma de células B grandes que aparece en los estados de inmunodeficiencia, incluido el SIDA, hay dos que merecen comentarse por su interés patogénico.

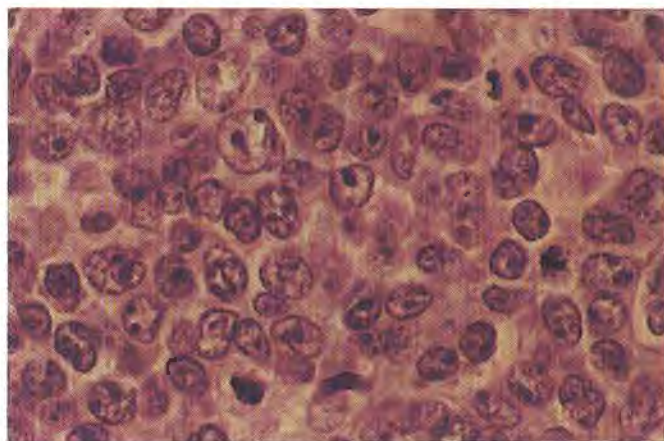


Figura 15-14

Linfoma no Hodgkiniano difuso de células B grandes. Las células tumorales tienen núcleos grandes, cromatina laxa y nucléolos prominentes. (Cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

- **Linfoma de células B grandes asociado a inmunodeficiencia.** Estos tumores aparecen en el seno de una inmunodeficiencia grave de células T (p. ej., fase terminal de la infección por el VIH, inmunodeficiencia combinada grave, trasplante de médula ósea, trasplante de órganos sólidos). *Las células B neoplásicas suelen tener una infección latente por el virus de Epstein-Barr (VEB), que parece desempeñar un papel patogénico esencial.* Cuando se recupera la inmunidad de las células T, esas proliferaciones VEB-positivas pueden retroceder.
- **Linfoma de células B grandes de las cavidades corporales.** Son linfomas de células grandes que se manifiestan por derrames pleurales o ascíticos malignos. La mayoría aparecen en pacientes con infección avanzada por el VIH, pero se han observado casos en ancianos VIH-negativos<sup>21</sup>. Es frecuente que las células tumorales no expresen los marcadores de superficie de las células B ni de las células T, pero tienen reordenamientos clonales del gen de las IgH. *En todos los casos, las células tumorales están infectadas por el virus herpes humano 8, que puede tener importancia causal en el desarrollo de este tumor<sup>22</sup>.* Sólo en esta variedad especial de los linfomas malignos se ha detectado al virus herpes humano 8, que también se asocia al sarcoma de Kaposi (Capítulos 7 y 12)<sup>23</sup>.

**Evolución clínica.** Los pacientes con linfoma difuso de células B grandes suelen consultar por la aparición de una masa de rápido crecimiento, acompañada a menudo de síntomas y situada en una sola región ganglionar o en una sola localización extraganglionar. La primera manifestación puede aparecer en el tubo digestivo, la piel, el hueso o el cerebro. También suelen estar afectados el anillo de Waldeyer y los tejidos linfáticos de la orofaringe: amígdalas y adenoides. En el hígado y el bazo puede haber grandes masas destructivas (Fig. 15-15). La médula ósea se afecta tardíamente y es raro que aparezca un cuadro leucémico.

En conjunto, los linfomas difusos de células B grandes son tumores agresivos que producen la muerte rápidamente si no se tratan. Sin embargo, con una quimioterapia combinada energética se puede obtener una remisión completa en el 60 a 80 %



Figura 15-15

Afectación del bazo por un linfoma no Hodgkiniano de células B grandes. Es típico que sólo exista una gran masa. En cambio, los linfomas inxistosos de células B suelen producir numerosos focos de proliferación tumoral en la pulpa blanca (véase Fig. 15-10). (Cortesía del Dr. Mark Fleming, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

de los pacientes, y alrededor del 50 % permanecen asintomáticos durante varios años, pudiéndose considerar curados. Los pacientes evolucionan mejor cuando la enfermedad está circunscrita que cuando está diseminada o cuando hay masas tumorales voluminosas<sup>24</sup>. Los tumores con reordenamientos del *BCL6* parece que tienen mejor pronóstico<sup>25</sup>, mientras que cuando existen mutaciones del *p53* el pronóstico es peor<sup>26</sup>.

### Linfoma de Burkitt

Pertenecen al conjunto de los linfomas de Burkitt: 1) el linfoma de Burkitt africano (endémico), 2) el linfoma de Burkitt esporádico (no endémico), y 3) un grupo de linfomas agresivos propios de los pacientes infectados por el VIH. Los linfomas de Burkitt que aparecen en estos casos son idénticos histológicamente, pero tienen algunas diferencias clínicas, genotípicas y virológicas. La relación del linfoma de Burkitt africano con el VEB se comenta en el Capítulo 7.

**MORFOLOGÍA.** Los tejidos afectados están reemplazados por un infiltrado difuso de células linfoides de tamaño mediano, de 10 a 25  $\mu\text{m}$  de diámetro, con núcleos redondos u ovalados que contienen cromatina tosca, varios nucléolos y una cantidad moderada de citoplasma débilmente basófilo o anfófilo (Figura 15-16). El tamaño del núcleo es parecido al de los macrófagos benignos que existen dentro del tumor. **Es característico el elevado índice mitótico, al igual que la muerte por apoptosis de las células tumorales,** lo que justifica la presencia de numerosos macrófagos tisulares que muestran restos nucleares ingeridos. Como estos macrófagos benignos que están difusamente intercalados con las células tumorales están rodeados de un espacio claro, producen la típica **imagen de cielo estrellado**. En ocasiones, los pacientes con linfoma de Burkitt presentan un cuadro leucémico y, en esos casos, la médula ósea obtenida por aspiración muestra una cromatina nuclear ligeramente conglomerada o tosca, dos a cinco nucléolos bien diferenciados, y un citoplasma azul real con muchas vacuolas claras.

**Inmunofenotipo y genética molecular.** Se trata de tumores de células B relativamente maduras que expresan en su superficie IgM, cadenas ligeras monotípicas  $\kappa$  o  $\lambda$ , y CD19, CD20 y CD10.

*Todas las formas del linfoma de Burkitt se asocian mucho a translocaciones del gen c-myc situado en el cromosoma 8.* Su pareja suele ser el locus de las IgH (t(8;14)), pero también puede ser el locus de las cadenas ligeras  $\kappa$  (t(2;8)) o  $\lambda$  (t(8;22)). Hay diferencias sutiles en cuanto a la posición de las roturas cromosómicas de los linfomas de Burkitt africano y no endémico, que sugieren que estas dos formas proceden de distintas poblaciones de células B<sup>27</sup>. *Prácticamente en todos los tumores africanos asienta una infección latente por el VEB,* virus que se encuentra también en casi el 25 % de los tumores asociados al VIH y en una minoría de casos esporádicos. Mediante análisis molecular se ha demostrado que la configuración del DNA viral es idéntica en todas las células del tumor de un mismo individuo, lo que indica que la infección precede a la transformación neoplásica. Este hecho apoya el papel directo del VEB en la génesis del linfoma, pero también sus-

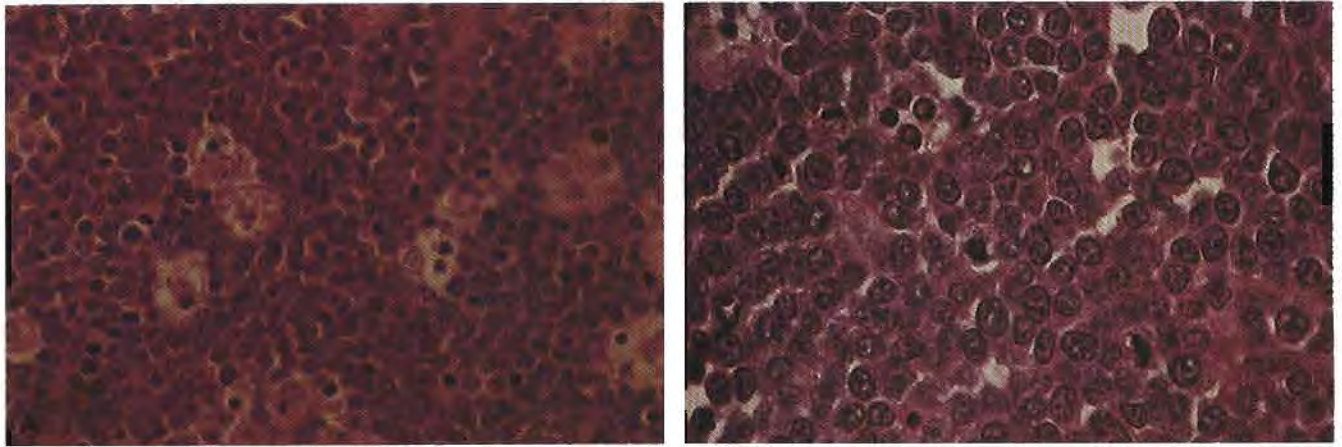


Figura 15-16

Linfoma de Burkitt. A pequeño aumento (A), se observan muchos macrófagos pálidos, poco teñidos, que ofrecen un aspecto de «cielo estrellado». A gran aumento (B), las células tumorales muestran numerosos nucléolos pequeños y un elevado índice mitótico. La ausencia de variación significativa en la forma y tamaño de los núcleos comunica a la imagen un aspecto monótono. (B es cortesía del Dr. José Hernández, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

cita interrogantes de interés sobre los tumores VEB-negativos: ¿está involucrado otro agente infeccioso en esos casos, o quizá las mutaciones de ciertos genes del genoma del huésped son capaces de imitar los efectos de la transformación de las proteínas del VEB sobre el crecimiento y la diferenciación celular?

**Manifestaciones clínicas.** La mayoría de los tumores aparecen en alguna localización extraganglionar. El linfoma de Burkitt africano endémico se manifiesta por una masa que afecta a la mandíbula y además muestra una preferencia desacomodada por las vísceras abdominales, especialmente por los riñones, ovarios y suprarrenales. En cambio, el linfoma de Burkitt no endémico se manifiesta la mayoría de las veces por una masa que afecta a la región ileocecal y al peritoneo. Tanto la forma africana como los casos esporádicos se encuentran sobre todo en niños y adultos jóvenes, y suponen aproximadamente el 30 % de los LNH de los niños en EE.UU. Es rara la evolución hacia una leucemia, especialmente en los casos africanos. El linfoma de Burkitt es agresivo, pero responde bien a unos ciclos cortos de quimioterapia en dosis altas, con la que muchos pacientes llegan aparentemente a curarse.

#### Neoplasias de células plasmáticas, mieloma múltiple y entidades afines

Las neoplasias de células plasmáticas y las entidades afines son un grupo de neoplasias linfoides de las células B totalmente diferenciadas, cuyo denominador común es la proliferación de un solo clon de células plasmáticas secretoras de Ig y el consiguiente aumento en el suero, de las concentraciones de una sola Ig homogénea o de fragmentos de la misma. En muchos casos, pero no en todos, estas proliferaciones clonales (llamadas a menudo *discrasias*) son procesos malignos. En conjunto, estos trastornos dan cuenta de alrededor del 15 % de las muertes causadas por procesos malignos de los leucocitos.

La Ig monoclonal que se encuentra en la sangre se conoce como componente M, por alusión al mieloma. Como los com-

ponentes M completos tienen un peso molecular de 160 000 o más, gran parte de ellos no pueden abandonar el plasma circulante ni el líquido extracelular. Sin embargo, si existe alguna clase de lesión glomerular con proteinuria intensa pueden aparecer en la orina. En las células plasmáticas normales, existe una producción equilibrada de cadenas pesadas y cadenas ligeras. Es frecuente que este equilibrio se pierda en las células neoplásicas, y que se produzca, además de Ig completa, un exceso de cadenas pesadas o de cadenas ligeras. En ocasiones, se producen solamente cadenas ligeras o cadenas pesadas, no Ig completas. Las cadenas ligeras libres, conocidas como *proteínas de Bence-Jones*, son lo bastante pequeñas para excretarse rápidamente por la orina, y por tanto es frecuente que desaparezcan completamente del plasma o que permanezcan sólo en concentraciones escasas. Sin embargo, cuando hay una síntesis masiva de las mismas, o cuando existe insuficiencia renal, pueden aparecer en la sangre en concentraciones significativas.

Los términos que se aplican a los trastornos asociados a la producción de Ig anormales son: gammopatía, gammopatía monoclonal, disproteinemia y paraproteinemia. Las diversas entidades anatomoclínicas que se asocian a una gammopatía monoclonal son las siguientes:

- **Mieloma múltiple (mieloma de células plasmáticas)**, que es el proceso de mayor importancia y frecuencia. Se caracteriza por numerosas masas tumorales de células plasmáticas neoplásicas esparcidas por todo el sistema esquelético. El *mieloma o plasmocitoma solitario* es una variedad poco frecuente, constituida por una sola masa neoplásica de células plasmáticas localizada en un hueso o en algún tejido blando.
- **La macroglobulinemia de Waldenström** es el síndrome que aparece como consecuencia de la hiperviscosidad del suero causada por unas concentraciones elevadas de IgM. Se observa principalmente en pacientes con linfoma linfoplasmocitario (y por tanto se estudiará después detalladamente con este título), pero también puede asociarse a tumores

que se parecen morfológicamente a la LCC y al LLP y a mielomas raros que secretan IgM. Aunque la macroglobulinemia es rara en el mieloma, algunos tumores producen una hiperviscosidad considerable, sobre todo los que secretan gran cantidad de IgA o IgG.

- **La enfermedad de las cadenas pesadas** se observa en varios procesos, como la LLC y el LLP, en el linfoma linfoplasmocitario, y en un linfoma raro del intestino delgado que aparece en poblaciones malnutridas (el llamado linfoma mediterráneo). Su manifestación habitual es la síntesis y secreción de fragmentos de las cadenas pesadas de las Ig.
- **Amiloidosis primaria o asociada a inmunocitos**, debida a una proliferación monoclonal de células plasmáticas que secretan cadenas ligeras libres (más a menudo del isotipo lambda), que, a continuación, se transforman y depositan como sustancia amiloide. Aunque algunos pacientes con amiloidosis primaria tienen un mieloma múltiple evidente, otros tienen solamente una mínima población monoclonal de células plasmáticas en la médula ósea (Capítulo 7).
- **Gammopatía monoclonal de significación desconocida (GMSD)**, que comprende los casos en que se identifican componentes M en la sangre de pacientes que no tienen signos ni síntomas de ninguna de las gammopatías monoclonales mejor caracterizadas.

Con estas bases, podemos ocuparnos de algunas entidades anatomoclínicas específicas. La amiloidosis primaria ya se estudió, junto a otros procesos del sistema inmunitario, en el Capítulo 7.

**Mieloma múltiple.** *El mieloma múltiple es una neoplasia de células plasmáticas caracterizada por la afectación politópica del esqueleto.* Las lesiones óseas dominan el cuadro clínico, pero también puede haber afectación de los ganglios linfáticos y de lugares extraganglionares, como la piel. El mieloma múltiple es responsable del 1 % de todas las muertes en los países occidentales. Su incidencia es mayor en varones que en mujeres, en la población oriunda de África que en la de EE.UU., y en adultos de edad más que en los jóvenes.

**Etiología y patogenia.** Dentro de las lesiones se acumulan elementos cuya morfología y función corresponden a las células plasmáticas maduras, pero los estudios fenotípicos indican que la célula original es una célula menos diferenciada. Se ha comprobado que las pequeñas células linfoides de la sangre periférica expresan la misma Ig que las células plasmáticas neoplásicas, lo que sugiere que son ellas las que constituyen la población de células madre. Además, las células del mieloma pueden expresar antígenos que normalmente poseen las células mielomonocíticas (CD33), los megacariocitos (GpIIb/IIIa) y las células eritroides (glucoforina). No se sabe con certeza si esto es una falta de fidelidad a la stirpe provocada por la neoplasia o un indicio de que la verdadera célula original es una célula madre hematopoyética pluripotencial.

*Al parecer, la proliferación y supervivencia de las células mielomatosas depende de varias citocinas, principalmente de la IL-6.* Los pacientes con mieloma en actividad tienen niveles séricos elevados de esta citocina, y parece que esto implica mal pronóstico<sup>28</sup>. La IL-6 es elaborada por las células plasmáticas del tumor y por las células del estroma de la médula ósea<sup>29</sup>. Estas observaciones han impulsado a ensayar un tratamiento con anticuerpos dirigidos contra la IL-6 en el mieloma agresivo<sup>30</sup>. Un descubrimiento interesante es que las células del estroma

de la médula ósea de muchos pacientes con mieloma están infectadas por el virus herpético humano 8<sup>31</sup>, virus que está implicado en otros tumores (sarcoma de Kaposi y ciertos linfomas de células B grandes), y que es portador de un gen que codifica un polipéptido estructural y funcionalmente homólogo a la IL-6.

Además de favorecer el crecimiento de las células mielomatosas, las citocinas actúan mediando la destrucción del hueso, la principal característica anatomopatológica del mieloma múltiple. La pérdida de hueso se debe en gran parte a la reabsorción osteoclástica provocada por el tumor. Hay varias citocinas elaboradas por las células tumorales, especialmente la IL-1 $\beta$  y la IL-6, que actúan como factores activadores de los osteoclastos<sup>26</sup>.

Las alteraciones cariotípicas más frecuentes son las deleciones de 13q y los reordenamientos de 14q. Hasta un 30 % de los casos tienen una translocación equilibrada: la t(4;14) (p16.3;q32), que deja al gen de *FGFR3* (receptor 3 del factor de crecimiento fibroblástico) bajo el control de los elementos promotores de la IgH<sup>32</sup>. Esto da lugar a una mayor expresión del *FGFR3*, un miembro de una familia de los receptores de tirosina cinasa que interviene en la regulación de la proliferación celular (Capítulo 8).

**MORFOLOGÍA.** El mieloma múltiple se manifiesta casi siempre por lesiones osteolíticas múltiples diseminadas por todo el esqueleto. Puede afectar a cualquier hueso, pero en una serie de muchos casos se observó la siguiente distribución: columna vertebral, 66 %; costillas, 44 %; cráneo, 41 %; pelvis, 28 %; fémur, 24 %; clavícula, 10 %; y escápula, 10 %. Estos focos suelen comenzar en la cavidad medular, erosionan el hueso esponjoso, y acaban destruyendo el hueso cortical. Las fracturas patológicas se deben con mucha frecuencia a tumores de las células plasmáticas; aparecen sobre todo en la columna vertebral, pero pueden afectar a cualquiera de los muchos huesos que sufren erosión y destrucción de la sustancia cortical. Los defectos óseos suelen estar repletos de una masa tumoral roja, blanda, de consistencia gelatinosa. Lo más frecuente es que las lesiones aparezcan radiográficamente como defectos óseos u osteólisis en sacabocados, con un diámetro de 1 a 4 cm (Fig. 15-17), pero en algunos casos sólo se aprecia una desmineralización difusa.

El examen microscópico de la médula revela aumento del número de células plasmáticas, que suele superar al 30 % de toda la celularidad. Estas células pueden infiltrar difusamente a la médula ósea o formar masas en forma de sábanas, que sustituyen por completo a los elementos normales de la médula. Al igual que sus equivalentes normales, las células plasmáticas neoplásicas suelen tener una muesca perinuclear (debida a un aparato de Golgi prominente) y un núcleo excéntrico, rasgos que facilitan su reconocimiento (Fig. 15-18). Puede haber predominio relativo de células plasmáticas de aspecto normal o de otras variedades citológicas, tales como: los **plasmablastos**, que tienen cromatina nuclear menos densa y un solo nucléolo bien definido; **células multinucleadas abigarradas**, que a veces constituyen la mayor parte de la celularidad; **células en llama**, con citoplasma de color rojo vivo; **células de Motl**, con abundantes gotitas citoplásmicas de color





Figura 15-17

Lesiones del mieloma múltiple en el cráneo (radiografía en proyección lateral). Las lesiones óseas en sacabocados son más evidentes en la bóveda craneal.

azul, parecidas a racimos de uvas; y células que tienen otras inclusiones citoplásmicas variadas, como **fibrillas, bastoncillos cristalinos, cuerpos de Russell y sus equivalentes infranucleares, llamados cuerpos de Dutcher**. Al avanzar la enfermedad, pueden encontrarse infiltraciones de células plasmáticas en los tejidos blandos, como el bazo, hígado, riñones, pulmones y ganglios linfáticos, o más extensas todavía.

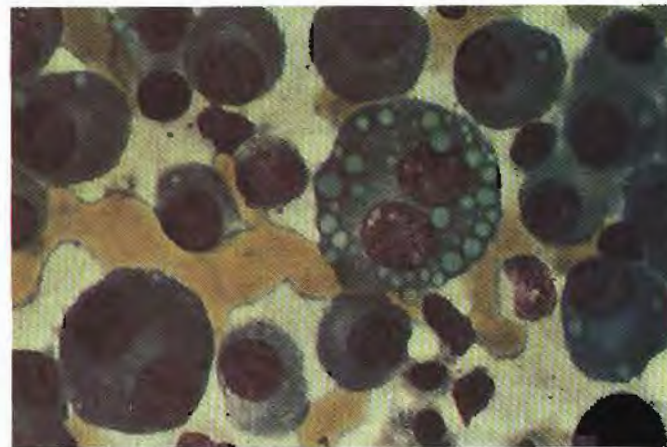


Figura 15-18

Mieloma múltiple: médula ósea obtenida por aspiración. La celularidad medular normal ha sido sustituida por células plasmáticas, incluidas formas atípicas que presentan muchos núcleos, núcleos prominentes y gotitas citoplásmicas que contienen inmunoglobulinas.

Las proteínas de Bence Jones se excretan por el riñón y favorecen las lesiones renales, que habitualmente se denomina *riñón del mieloma*, y es uno de los rasgos característicos del mieloma múltiple, que se expone con detalle en el Capítulo 21.

**Evolución clínica.** El mieloma múltiple tiene su incidencia máxima entre los 50 y 60 años de edad. Como se afirmó anteriormente, *las manifestaciones clínicas del mieloma son secundarias a: 1) la infiltración de órganos, de los huesos especialmente, por las células plasmáticas neoplásicas; 2) la producción excesiva de Ig, que suelen tener propiedades fisicoquímicas anormales; y 3) la depresión de la inmunidad humoral normal.*

La infiltración de los huesos se manifiesta por dolor y fracturas patológicas. La *hipercalcemia* secundaria a la reabsorción del hueso puede causar trastornos neurológicos, como confusión mental, debilidad, aletargamiento, estreñimiento y poliuria, además de favorecer la afectación renal. La menor producción de Ig normales es característica durante el estadio de *infecciones repetidas* producidas por bacterias tales como *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*. La inmunidad celular está bastante conservada. *Tiene mucha importancia la insuficiencia renal, que es la segunda causa de muerte después de las infecciones.* La patogenia de la insuficiencia renal, que puede aparecer hasta en un 50 % de pacientes, es multifactorial y se comenta en el Capítulo 21. El factor más importante parece ser la proteinuria de Bence Jones, pues las cadenas ligeras que se excretan son tóxicas para las células epiteliales de los túbulos renales. Algunos pacientes tienen *amiloidosis* de tipo AL, debida a la producción excesiva de cadenas ligeras de las Ig.

*En el 99 % de los pacientes con mieloma múltiple, la electroforesis descubre niveles elevados de Ig en la sangre o cadenas ligeras (proteínas de Bence Jones) en la orina.* La Ig monoclonal produce un gran «pico» cuando se efectúa la electroforesis de la sangre o la orina. Para averiguar la naturaleza de la Ig monoclonal se emplea la inmunoelectroforesis o inmunofijación (Fig. 15-19). El análisis cuantitativo de la Ig monoclonal suele demostrar más de 3 g/dL de Ig en el suero y más de 6 mg/dL de proteínas de Bence Jones en la orina. La Ig monoclonal (proteína M) más frecuente en el suero es la IgG, que se encuentra en el 55 % de los pacientes. Otro 25 % de casos tienen una proteína M de tipo IgA. Existen mielomas que expresan IgM, IgD o IgE, pero son raros. La producción excesiva y la agregación de las proteínas M provoca el síndrome de hiperviscosidad (descrito en el linfoma linfoplasmocitario) en un 7 % aproximadamente de los pacientes, la mayoría de los cuales tienen tumores secretores de IgA o IgG.

En un 60 a 70 % de todos los pacientes de mieloma se observa proteinuria de Bence Jones y una proteína M en el suero. Sin embargo, hay un 20 % de casos donde el único hallazgo es la proteinuria de Bence Jones. Debe advertirse que alrededor del 1 % de los mielomas son tumores no secretores; por tanto, en ellos no se detectan proteínas M en el suero ni en la orina. Es decir, que la ausencia de paraproteíemia y paraproteinuria no excluye al mieloma.

El diagnóstico anatomoclínico del mieloma múltiple se basa en los datos radiológicos y de laboratorio. Las alteraciones radiográficas son tan características que habitualmente puede hacerse el diagnóstico de mieloma con bastante seguridad. *Es típico que cada lesión tenga el aspecto de un defecto bien de-*

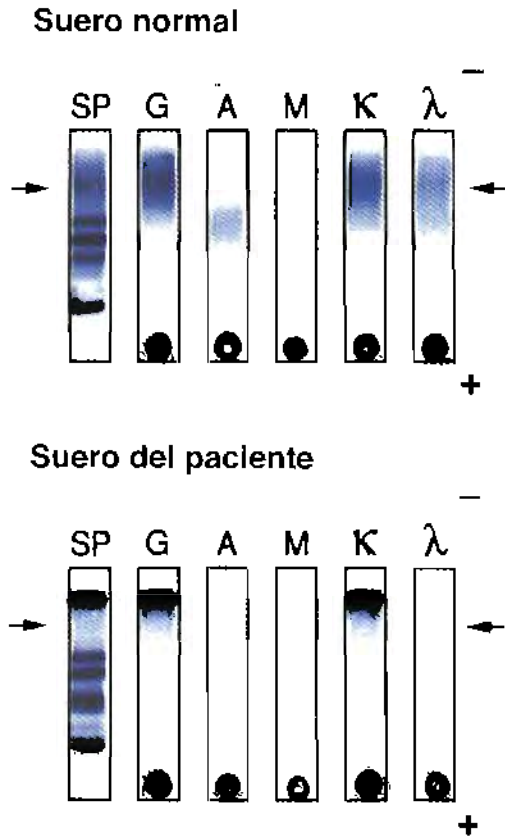


Figura 15-19

Detección de la proteína M del mieloma múltiple. Para la detección selectiva de una inmunoglobulina monoclonal (proteína M) se utiliza la electroforesis de las proteínas séricas (PS). La IgG policlonal sérica normal (señalada con la flecha) forma una banda ancha, mientras que el suero de un paciente con mieloma múltiple produce una banda estrecha y densa de la proteína en esa región del electroferograma. Seguramente, la sospecha de una inmunoglobulina monoclonal se confirma y se caracteriza con la técnica de inmunofijación, basada en que las proteínas de la electroforesis colocadas en un gel reaccionan con los antiseros específicos. Después de un lavado concienzudo, el gel retiene solo a las proteínas que han reaccionado con los antiseros, y queda teñido por ellas. Obsérvese que la banda densa de la región de las inmunoglobulinas de las PS del paciente es reconocida por los antiseros dirigidos contra la cadena pesada (G) y la cadena ligera kappa ( $\kappa$ ) de la IgG, indicando que dicha banda es una proteína M de tipo IgG $\kappa$ . Además, las concentraciones de las inmunoglobulinas policlonales IgG e IgA (A) y de las cadenas ligeras lambda ( $\lambda$ ) son menores en el suero del paciente que en el suero normal, un hallazgo que es frecuente en el mieloma múltiple. (Cortesía del Dr. David Sacks, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

limitado, en sacabocados, que produce en la placa una imagen redonda en pompa de jabón, aunque también puede observarse una osteoporosis generalizada. En la médula ósea, puede observarse un aumento de las células plasmáticas en el intersticio o en forma de láminas que sustituyen por completo a los elementos medulares normales. La afectación medular extensa produce una anemia normocítica y normocrómica, acompañada a veces de leucopenia y trombocitopenia moderadas. Raras veces hay células plasmáticas neoplásicas circulando en la sangre periférica, constituyendo la *leucemia de células plasmáticas*.

El pronóstico de este proceso varía, pero suele ser malo. Los pacientes con muchas lesiones óseas casi nunca sobrevi-

ven más de 6 a 12 meses si no se tratan, aunque algún que otro paciente con un *mieloma insidioso* puede vivir muchos años. La quimioterapia con agentes alquilantes induce remisiones en un 50 a 70 % de los pacientes, pero lamentablemente la mediana de la supervivencia sigue siendo de 3 años. Se ha comprobado que los difosfonatos, fármacos que inhiben la reabsorción ósea, despiertan alguna esperanza al disminuir las fracturas patológicas y aliviar la hipercalcemia. El trasplante autólogo de médula ósea después de una quimioterapia enérgica puede prolongar la supervivencia pero no consigue la curación<sup>11</sup>.

**Mieloma (plasmacitoma) solitario.** Alrededor del 3 al 5 % de las neoplasias de células plasmáticas se manifiestan por una lesión solitaria de cualquier hueso o tejido blando. Las lesiones óseas suelen aparecer en los mismos sitios que el mieloma múltiple, y las lesiones extraóseas suelen localizarse en los pulmones, oronasofaringe o senos paranasales. Una minoría de estos pacientes pueden tener una elevación moderada de una proteína M en la sangre o en la orina.

Cuando se sigue a estos pacientes con lesiones localizadas, la mayoría de los que tienen un plasmacitoma óseo evolucionan hacia el mieloma múltiple clásico, mientras que sólo una minoría de quienes tienen inicialmente tumores extraóseos evolucionan hacia una forma diseminada. Al parecer, el plasmacitoma óseo solitario es una fase precoz del mieloma múltiple, pero algunos individuos pueden tenerlo durante 10 a 20 años sin que evolucione progresivamente. Por su parte, los plasmacitomas extraóseos, especialmente los que afectan a las vías respiratorias superiores, constituyen una forma limitada de la enfermedad que con frecuencia puede curarse por resección local.

**Gammopatía monoclonal de significación dudosa (GMSD).** Se pueden identificar proteínas M en el suero del 1 % de los individuos sanos y asintomáticos mayores de 50 años, y en el 3 % de los mayores de 70 años. Esta *disproteinemia sin manifestaciones clínicas asociadas se considera como GMSD*, y es la forma más frecuente de gammopatía monoclonal.

Un 20 % aproximadamente de los pacientes con GMSD desarrollan una discrasia evidente de células plasmáticas (generalmente un mieloma múltiple) en un periodo de 10 a 15 años. El diagnóstico de GMSD debe hacerse con cautela y después de excluir cuidadosamente otras causas de gammopatía monoclonal, especialmente el mieloma múltiple insidioso. En general, los pacientes con GMSD tienen menos de 3 g/dL de proteína monoclonal en el suero y no tienen proteinuria de Bence Jones.

Es imposible anticipar si un determinado paciente con GMSD evolucionará de forma benigna, como ocurre en la mayoría de los casos, o si acabará padeciendo una neoplasia bien desarrollada de células plasmáticas, y por tanto está justificado en esos casos determinar periódicamente las concentraciones del componente M en el suero y de la proteinuria de Bence Jones.

#### *Linfoma linfoplasmocitario (macroglobulinemia de Waldenström)*

El linfoma linfoplasmocitario (LLP) es una neoplasia de células B de los adultos de edad avanzada que suele aparecer en los decenios sexto o séptimo de la vida. Se le conoce con diversos nombres, como *linfoma linfocítico de células peque-*

ñas con diferenciación plasmocitaria e inmunocitoma. Aunque tiene una semejanza superficial con la LLC y el LLP, se distingue de ellos porque una parte considerable de las células tumorales acaban diferenciándose en células plasmáticas. Las células plasmáticas neoplásicas casi siempre secretan IgM monoclonal, a menudo en cantidades suficientes para producir el síndrome de hiperviscosidad conocido como macroglobulinemia de Waldenström.

**MORFOLOGÍA.** Lo habitual es una infiltración difusa, dispersa o densa, de la médula ósea formada por linfocitos, células plasmáticas y linfocitos plasmocitoides (llamados **plinfocitos**), acompañada con frecuencia de hiperplasia reactiva de los mastocitos (Fig. 15-20). Existen inclusiones PAS-positivas que contienen Ig y que pueden verse en el citoplasma (**cuerpos de Russell**) o en el núcleo (**cuerpos de Dutcher**). En cambio, no se observan masas tumorales causantes de erosiones óseas, algo que es característico del mieloma múltiple (descrito anteriormente). Puede haber un infiltrado polimorfo similar en los ganglios linfáticos, el bazo o el hígado de los pacientes con formas diseminadas de la enfermedad. También puede aparecer infiltración de las raíces nerviosas, las meninges y, más raramente, del cerebro.

**Evolución clínica.** Al principio, las molestias dominantes son debilidad, fatiga y pérdida de peso, síntomas todos ellos inespecíficos. La mitad aproximadamente de los pacientes tiene *adenopatías, hepatomegalia y esplenomegalia*. Suele haber anemia debida a infiltración de la médula ósea, y puede agravarse si se produce *hemólisis autoinmunitaria*, como ocurre en un 10 % de los pacientes. La hemólisis se debe a *aglutininas frías*, es decir, anticuerpos que se fijan a los eritrocitos a temperaturas inferiores a 37 °C.

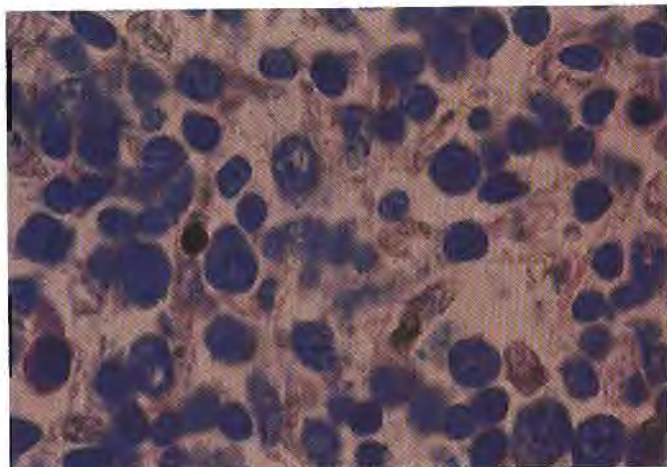


Figura 15-20

Linfoma linfoplasmocitario. Biopsia de la médula ósea donde se observa una mezcla característica de células linfoides pequeñas en distintos grados de diferenciación hacia las células plasmáticas. Además, en el lado izquierdo de la imagen hay un mastocito con granulaciones citoplásmicas de color rojo púrpuro.

Los pacientes con tumores que secretan IgM tienen otras molestias que derivan de las propiedades fisicoquímicas de la macroglobulina<sup>34</sup>. Por su gran tamaño y su elevada concentración en el plasma, la IgM aumenta la viscosidad sanguínea, causando el *síndrome de hiperviscosidad*, que se caracteriza por las siguientes manifestaciones:

- **Alteraciones visuales**, debidas a la intensa tortuosidad y distensión de las venas retinianas, así como a las hemorragias y exudados de la retina.
- **Trastornos neurológicos**, como cefalea, mareos, sordera y estupor, que se deben al apélonamiento y lentitud de la corriente sanguínea.
- **Hemorragias**, debidas a la formación de complejos entre las macroglobulinas y los factores de la coagulación, así como a interferencia de la función plaquetaria.
- **Crioglobulinemia**, debida a precipitación de las macroglobulinas a bajas temperaturas, lo que se acompaña de fenómeno de Raynaud y urticaria al frío.

El linfoma linfoplasmocitario es una enfermedad progresiva incurable. Como la mayoría de la IgM es intravascular, los síntomas causados por las elevadas concentraciones de IgM (como la hiperviscosidad y la hemólisis) pueden aliviarse con la plasmaféresis. Es rara la transformación de este proceso en un linfoma de células grandes. La mediana de la supervivencia es de unos 4 años.

#### Linfoma de células del manto

El linfoma de células del manto constituye un 3 % aproximadamente de los LNH en EE.UU., y un porcentaje algo mayor de los LNH en Europa (7 al 9 %). Suele aparecer entre los 40 y 60 años de edad y predomina en los varones. Como su nombre indica, *las células tumorales se parecen mucho a las que ocupan la zona del manto que rodea a los centros foliculares, y tienen alteraciones citogenéticas y moleculares que son características*.

**MORFOLOGÍA.** Los ganglios linfáticos presentan dos tipos de afectación: 1) una que ofrece el patrón de la zona del manto, donde las células tumorales rodean o sustituyen a los folículos de células B, produciendo una imagen vagamente nodular a pequeño aumento, y 2) otra con un patrón difuso. Independientemente de su aspecto, **la proliferación comprende casi siempre a una población de linfocitos pequeños con contornos nucleares de redondos a irregulares y, en ocasiones, intensamente hendidos** (Fig. 15-21). No suele haber células grandes con aspecto de centróblastos, como las que existen en los centros proliferativos, y esto ayuda a distinguir al linfoma de células del manto del linfoma folicular y la LLC y el LLP<sup>9</sup>. En la mayoría de los casos, la cromatina nuclear es densa, los nucléolos apenas destacan, y el citoplasma es escaso.

Un 20 a 40 % de los pacientes tiene linfocitosis en sangre periférica, generalmente inferior a 20 000/mm<sup>3</sup>. Casi siempre existe afectación de la médula ósea, que suele adoptar la forma de conglomerados linfoides paratrabeculares y no trabeculares. El bazo suele estar afectado por células tumorales, que se extienden preferentemente por la pulpa blanca, y

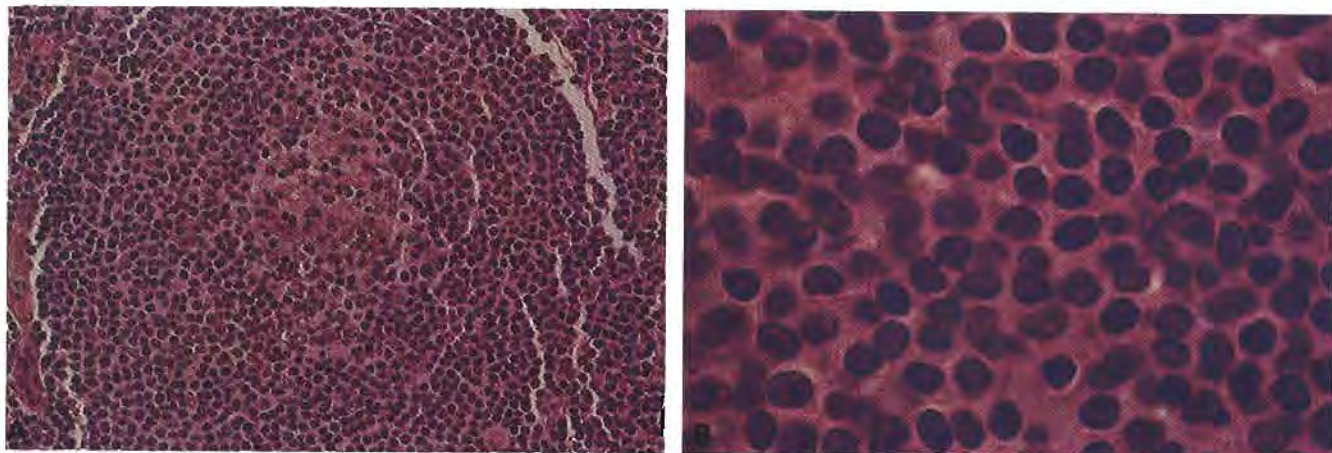


Figura 15-21

Linfoma no hodgkiniano de células del manto. A pequeño aumento (A), las células linfoides neoplásicas rodean a un pequeño centro germinal atrófico, y muestran un patrón de crecimiento propio de la zona del manto. En la imagen a gran aumento (B), se observa una población homogénea de células linfoides pequeñas con contornos nucleares algo irregulares, cromatina densa y escaso citoplasma. No existen células grandes parecidas a «prolinfocitos» (como en la leucemia linfocítica crónica), ni centroblastos (como en el linfoma folicular).

también es frecuente la infiltración periportal del hígado. En ocasiones se observa afectación multifocal de la mucosa del intestino delgado y del colon que produce la **poliposis linfomatoide**; de todas las variedades de LNH, el linfoma de células del manto es probablemente el que más se disemina de esta forma.

**Inmunofenotipo y herencia.** El linfoma de células del manto es una neoplasia de células B que expresa CD19, CD20, niveles moderadamente altos de cadenas pesadas de Ig de superficie (IgM e IgD), y cadenas ligeras que pueden ser kappa o lambda. El tumor suele ser CD5-positivo y CD23-negativo, lo que puede ayudar a distinguirlo de la LLC y el LLP. La expresión de CD5 puede ser anómala porque las células normales de la zona del manto son CD5-negativas.

Otros signos distintivos del linfoma de células del manto son: la frecuente aparición de una translocación (11;14), que afecta al locus de las IgH en el cromosoma 14 y a un locus situado en el cromosoma 11 conocido con diversos nombres, como *BCL1* (no *BCL2*) o *PRAD1*. La t(11;14) se encuentra en alrededor del 70 % de los casos por estudios citogenéticos y en un porcentaje todavía mayor de los tumores estudiados por hibridación fluorescente *in situ*<sup>35</sup>. El locus *BCL1* codifica la ciclina D1, una proteína que interviene regulando el paso de la fase G<sub>1</sub> a la fase S del ciclo celular. Los reordenamientos del *BCL1* producen mayor expresión de la proteína ciclina D1<sup>36</sup>, lo cual puede favorecer la carcinogénesis al provocar la pérdida de control del ciclo celular.

**Manifestaciones clínicas.** La mayoría de los pacientes consultan con adenopatías generalizadas y afectación de la médula ósea y el hígado; un 50 % de ellos tiene esplenomegalia. En una minoría de casos se observan síntomas B (fiebre y pérdida de peso).

El pronóstico de los pacientes con linfomas de células del manto es malo, pues su mediana de supervivencia es sólo de 3 a 4 años. Este linfoma no se cura con la quimioterapia conven-

cional y la mayoría de los pacientes fallece por los trastornos funcionales de los órganos que produce la infiltración tumoral. Por razones poco claras, la transformación histológica maligna ocurre con menos frecuencia en este linfoma que en la LLC y el LLP, o que en el linfoma folicular.

#### Linfoma de la zona marginal (MALToma)

Los linfomas de la zona marginal comprenden a un grupo heterogéneo de tumores de células B que pueden originarse en los ganglios linfáticos, el bazo o en los tejidos extraganglionares. Todos estos linfomas tienen en común algunos rasgos morfológicos e inmunofenotípicos, pero los que se originan en sitios extraganglionares merecen una atención especial por su extraña patogenia. Estos tumores aparecen preferentemente en adultos de mediana edad y ofrecen tres características excepcionales: 1) *suelen aparecer en los tejidos afectados por procesos inflamatorios crónicos de origen autoinmunitario* (p. ej., las glándulas salivales en el síndrome de Sjögren, y el tiroides en la tiroiditis de Hashimoto) o infeccioso (p. ej., el estómago en la gastritis por *Helicobacter*); 2) *permanecen localizados durante mucho tiempo en su sitio de origen y sólo se generalizan en fases tardías de su evolución*; y 3) *están formados por células linfoides B en distintos estadios de diferenciación, entre los cuales suele incluirse a las células plasmáticas totalmente diferenciadas*. Como estos tumores se diagnosticaron por vez primera en las mucosas, se les llamó tumores de los tejidos linfoides asociados a las mucosas (de donde procede, en inglés, el término de MALToma). En la mayoría de los casos, la población de células tumorales que predomina se parece a las células B normales de la zona marginal, y dentro de la clasificación REAL todas ellas se consideran variedades del linfoma de la zona marginal.

El MALToma comienza como un proceso reactivo, inmunitario y policlonal<sup>37</sup>. Con el tiempo, surge una neoplasia de células B monoclonales, probablemente debida a alteraciones genéticas adquiridas, y cuyo crecimiento y supervivencia depende todavía de las células T colaboradoras reactivas<sup>38</sup>. Al

avanzar la evolución clonal, el proceso puede extenderse a sitios distantes y transformarse en un linfoma difuso de células B grandes. Este tema de la transición policlonal a monoclonal en la génesis de un linfoma también puede aplicarse a la patogénesis del linfoma inducido por el tipo 1 del virus linfotrofo humano de células T (HTLV-1), y al linfoma inducido por el VEB, y se estudia más a fondo en el Capítulo 8.

### Leucemia de células peludas

La leucemia de células peludas es una neoplasia rara, pero característica, de células B de origen dudoso que constituye alrededor del 2 % de todas las leucemias. Es, predominantemente, una enfermedad propia de varones de la raza blanca y de mediana edad (cociente varón/mujer de 4:1).

**MORFOLOGÍA.** La leucemia de células peludas recibe este pintoresco nombre porque las células leucémicas tienen prolongaciones pilosas que se ven mejor con el microscopio de contraste de fases (Fig. 15-22). En los frotis ordinarios de sangre periférica, las células peludas tienen un núcleo redondeado, alargado o arriñonado, y un citoplasma moderadamente abundante de color azul pálido, a menudo con expansiones parecidas a filamentos o burbujas. El número de células circulantes es muy variable. La médula ósea siempre está afectada por un infiltrado intersticial difuso de células con núcleos alargados o arriñonados y abundante citoplasma pálido. Como estas células suelen estar atrapadas en una matriz extracelular formada por fibrillas de reticulina, es frecuente que en los frotis obtenidos por aspiración de la médula ósea no haya células tumorales. En el bazo, las células peludas infiltran preferentemente a la pulpa roja, produciendo una imagen macroscópica de carne roja debido a la desaparición de la pulpa blanca. En el hígado también suele haber infiltración de los espacios porta.

**Histoquímica e inmunofenotipo.** Un dato citoquímico característico de la leucemia de células peludas es que las células B neoplásicas contienen fosfatasa ácida resistente al tartrato. Las células peludas también suelen expresar los marcadores «de criba» de las células B, CD19 y CD20, IgH de superficie (habitualmente IgG), y cadenas ligeras kappa o lambda, el antígeno CD11c asociado a los monocitos, CD25 (el receptor de la IL-2), y el antígeno 1 asociado a las células plasmáticas (PCA-1). Se desconoce el origen exacto de las células.

**Manifestaciones clínicas.** Los síntomas y signos se deben en gran parte a la infiltración de la médula ósea, hígado y bazo. La *esplenomegalia*, que muchas veces es masiva, es el hallazgo más frecuente, y a veces es el único signo físico anormal. La *hepatomegalia* es menos frecuente y no tan intensa, y las adenopatías son verdaderamente raras. Hay *pancitopenia* por hipofunción de la médula ósea y por secuestro esplénico, que se observa en más de la mitad de los casos. Alrededor de un tercio de los pacientes consultan por *infecciones*. Un hecho sorprendente es la elevada incidencia de las infecciones por micobacterias atípicas<sup>39</sup>, que posiblemente depende en parte de la habitual monocitopenia.

La leucemia de células peludas tiende a evolucionar de forma insidiosa. Por razones mal conocidas, las células tumorales son excepcionalmente sensibles a determinadas pautas de la quimioterapia antineoplásica, con las que se consiguen remisiones duraderas en la mayoría de los pacientes<sup>40</sup>. Todavía no sabemos si estos pacientes están verdaderamente curados o no.

### NEOPLASIAS DE CÉLULAS T PERIFÉRICAS Y DE CÉLULAS CITOLÍTICAS NATURALES (NK)

Las neoplasias de células T periféricas y de células NK constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias cuyos fenotipos se parecen a los de las células T maduras o de las células NK. Los tumores de células T periféricas comprenden alrededor del 15 % de los LNH en EE.UU. y en Europa, pero son

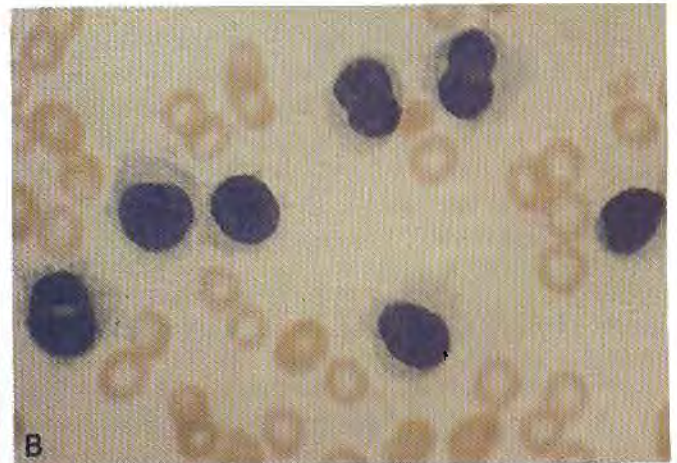
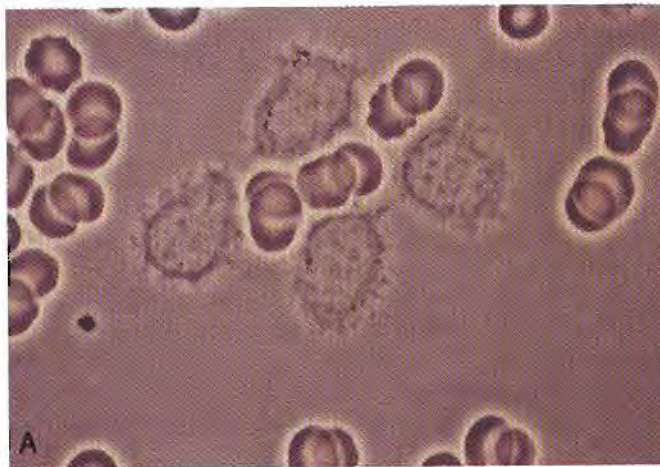


Figura 15-22

Leucemia de células peludas en la sangre periférica. *A*, La microscopía con contraste de fases muestra células tumorales con finas expansiones del citoplasma de aspecto piloso. En los frotis teñidos (*B*), estas células tienen núcleos redondeados o duplicados y moderadas cantidades de citoplasma no granuloso de color azul pálido. (Cortesía del Dr. David Weinberg, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

bastante más frecuentes en Asia. Los tumores de las células NK son raros en el hemisferio occidental, pero también son bastante habituales en el Extremo Oriente.

### Linfoma de células T periféricas, no especificado

Aunque la clasificación REAL abarca varias formas distintas de neoplasias de células T periféricas, el conjunto de los linfomas de células T periféricas es heterogéneo y nada fácil de clasificar. Sabiendo esto, se ha creado un grupo diagnóstico como «cajón de sastre», que es el *linfoma de células T periféricas no especificado*.

Aunque no existe ningún rasgo morfológico que sea patognomónico de los linfomas de células T periféricas, algunas manifestaciones son características. Estos tumores invaden y reemplazan difusamente la arquitectura de los ganglios linfáticos afectados, y suelen estar formados por una mezcla de células T malignas de tamaño pequeño, mediano y grande (Fig. 15-23). A veces destaca un infiltrado de células reactivas formado por eosinófilos y macrófagos, que probablemente han sido atraídos por las citocinas derivadas de las células T. En ocasiones se observa también angiogénesis intensa.

El diagnóstico sólo puede confirmarse por inmunofenotipificación. Por definición, todos los linfomas de células T periféricas muestran un fenotipo de células T maduras que carecen de TdT, y suelen expresar CD2, CD5, CD3 de superficie y receptores de tipo  $\alpha\beta$  o de tipo  $\delta\gamma$  de las células T. Sin embargo, es posible que haya muchas variaciones sobre este tema, y algunos tumores tienen fenotipos que se consideran anómalos en las células T periféricas, como la negatividad de CD5 o CD7. En gran número de casos se detectan reordenamientos clonales de un locus, por lo menos, del receptor de las células T.

La mayoría de los pacientes consultan por adenopatías generalizadas que, a veces, se acompañan de eosinofilia, prurito, fiebre y pérdida de peso. Se han descrito casos de estos linfomas de células T periféricas en los que se logró la curación, pero la incidencia de recaídas parece ser mayor que la observada en las neoplasias agresivas de células B maduras (p. ej., el linfoma difuso de células B grandes).

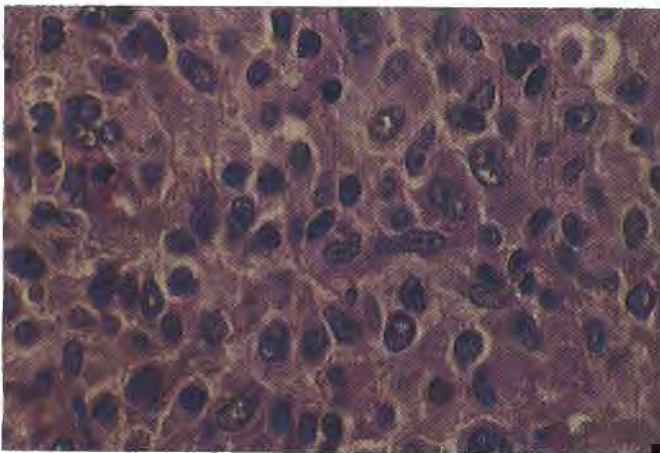


Figura 15-23

Ganglio linfático invadido por un linfoma de células T periféricas, no especificado. Se observa toda una gama de células linfoides pequeñas, intermedias y grandes, muchas de ellas con contornos nucleares irregulares.

### Leucemia/linfoma de células T del adulto

La leucemia/linfoma de células T del adulto es una neoplasia de células T CD4+ que se observa en los pacientes infectados por el HTLV-1 (Capítulo 7). Es más frecuente en las regiones con endemia del HTLV-1 (sur de Japón y litoral caribeño), y se caracteriza por lesiones cutáneas, adenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia, linfocitosis en sangre periférica e hipercalcemia. El aspecto de las células tumorales varía mucho, pero en los tejidos afectados y en la sangre periférica suelen encontrarse células de núcleos multilobulados, conocidas como células *floridas* o *en hojas de trébol*. Con menos frecuencia se ven células gigantes multinucleadas parecidas a las de RS. *Las células del tumor contienen al provirus clonal HTLV-1, hecho compatible con la participación patogénica directa del virus en esta neoplasia.*

La mayoría de los pacientes acuden afectados por un proceso rápidamente progresivo, que es mortal en cuestión de meses a 1 año a pesar de una quimioterapia enérgica. Menos veces, el tumor primario afecta principalmente a la piel y sigue un curso mucho más insidioso parecido al de la micosis fungoide. Debe advertirse que la infección por el HTLV-1, además de producir neoplasias linfoides, también puede causar un proceso desmielinizante progresivo que afecta al sistema nervioso central y a la médula espinal (Capítulo 30).

### Micosis fungoides y síndrome de Sézary

La micosis fungoides y el síndrome de Sézary parecen ser manifestaciones distintas de una sola entidad neoplásica. Es un proceso insidioso de las células T CD4+ periféricas caracterizado por afectar a la piel y que, por tanto, pertenece al grupo de las *neoplasias linfoides cutáneas de células T*.

Las lesiones cutáneas de la *micosis fungoides* se manifiestan clínicamente por tres etapas sucesivas (Capítulo 27). Resumidamente, hay primero una *fase premicótica* inflamatoria que pasa por una *fase de placas* y termina en una *fase tumoral*. Histológicamente, hay infiltración de la epidermis y de la parte superficial de la dermis por células T neoplásicas, que tienen un extraño núcleo de aspecto cerebriforme, con pliegues muy acusados de la membrana nuclear. La progresión de la enfermedad se caracteriza por una diseminación extracutánea, fundamentalmente a los ganglios linfáticos y a la médula ósea.

El *síndrome de Sézary* es una variedad en la que la afectación cutánea se manifiesta característicamente por una *eritrodermia exfoliativa generalizada*. A diferencia de la micosis fungoides, es raro que la tumefacción vaya seguida de lesiones cutáneas. Además, *hay una leucemia de células de Sézary asociada* que tienen el mismo aspecto cerebriforme que se advierte en los infiltrados tisulares de la micosis fungoides. También pueden encontrarse células tumorales circulantes en las extensiones de sangre periférica hasta en un 25 % de los casos de micosis fungoides en fase de placa o de tumor, lo que subraya la yuxtaposición de la micosis fungoides con el síndrome de Sézary.

Aunque en el cuadro clínico de estos procesos predomina la afectación cutánea, mediante análisis moleculares sensibles se ha comprobado que ya existen células tumorales en los ganglios linfáticos y en la médula ósea en las primeras fases evolutivas de la enfermedad, lo que indica que las células tumorales han estado circulando ampliamente. Hay dudas sobre la base del llamativo epidermotropismo: quizá las células tumorales tengan preferencia por alojarse en la piel o dependan de

factores específicamente cutáneos para su crecimiento y supervivencia. *Estos tumores son insidiosos y tienen una mediana de supervivencia de 8 a 9 años.* En ocasiones, el episodio terminal es la transformación en un linfoma de células grandes del tipo de células T.

## ENFERMEDAD DE HODGKIN

La EH abarca a un grupo de afecciones que se distinguen de los LNH en varios aspectos. A diferencia de los LNH, que surgen con frecuencia en sitios extraganglionares y se extienden de forma imprevisible, la EH surge en un solo ganglio o cadena de ganglios y se propaga característicamente a los ganglios de la vecindad. Morfológicamente, se caracteriza por la presencia de unas células neoplásicas gigantes, muy típicas, las *células de RS*, que inducen la acumulación reactiva de linfocitos, histiocitos y granulocitos. A diferencia de otras neoplasias linfoides, las células neoplásicas de la EH constituyen una fracción minúscula (del 1 al 5 %) de la masa total de células tumorales. Todavía no se conoce con certeza el origen de las células neoplásicas en las formas más comunes de la EH y su fenotipo es exclusivo con respecto al observado en otras neoplasias linfoides.

La EH supone el 0.7 % de todos los casos nuevos de cáncer que aparecen en EE.UU., donde cada año se comunican 7400 casos nuevos. Su importancia estriba en que es una de las neoplasias malignas más frecuentes en los adultos jóvenes, pues se diagnostica en promedio a los 32 años de edad. En los últimos decenios se han logrado muchos avances en el tratamiento de esta enfermedad, y actualmente se cura la mayoría de los casos.

**Clasificación.** Existen tres formas principales de EH:

- Esclerosis nodular.
- De celularidad mixta.
- De predominio linfocítico.

Existen otras variedades, como la *EH de depleción linfocitaria*, y algunas entidades raras y discutidas<sup>44</sup> que no se comentan aquí.

### MORFOLOGÍA.

**La célula de Reed-Stemberg.** Se admite que el auténtico elemento neoplásico de la EH es una célula tumoral gigante, bien diferenciada, conocida como **célula de RS** y que, por tanto, el reconocimiento de las células de RS y sus variedades es esencial para el diagnóstico histológico (Fig. 15-24). **Las células típicas de RS son bastante grandes (15 a 45  $\mu$  de diámetro), binucleadas o bilobuladas, donde cada mitad parece una imagen especular de la otra.** Otras veces hay más núcleos, o el único que existe está multilobulado. El núcleo está rodeado de abundante citoplasma anfófilo y contiene grandes nucléolos **en ojos de búho**, parecidos a inclusiones, rodeados generalmente de un halo claro y cuyo tamaño es similar al de un linfocito pequeño (5 a 7  $\mu$  de diámetro).

También existen algunas variedades de la célula de RS. Las **variedades mononucleares** tienen un solo núcleo y un gran nucléolo parecido a una inclusión. Las **células lacunares**, que aparecen sobre todo en la forma de esclerosis nodular, tienen núcleos multilo-

bulados o con pliegues más delicados, rodeados de abundante citoplasma pálido que, a menudo, se rompe al practicar los cortes de tejido, quedando el sitio del núcleo convertido en una laguna o espacio vacío. **Las variedades linfocítica e histiocítica (células L + H)**, con núcleos polipoides parecidos a palomitas de maíz, nucléolos poco evidentes y una moderada cantidad de citoplasma, son característicos de la EH de predominio linfocítico.

El diagnóstico morfológico de la EH se complica porque, en ocasiones, se descubren células parecidas o idénticas a las de RS en otros procesos, como la mononucleosis infecciosa, cánceres de tejidos sólidos y LNH. **Por tanto, aunque las células de RS son un requisito para el diagnóstico, deben estar sobre el correspondiente infiltrado de fondo formado por células inflamatorias no neoplásicas (linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos).** En casos difíciles, los marcadores inmunohistoquímicos y los estudios de genética molecular ayudan a establecer el diagnóstico.

**Diseminación de la EH y estadificación.** La extensión de la EH es bastante previsible; primero se afectan los ganglios, después el bazo; seguidamente, aparece la participación del hígado, y ésta suele preceder a la afectación de la médula ósea y de sitios extraganglionares. Debido a este patrón de diseminación homogéneo y previsible, los pacientes que tienen formas circunscritas de la enfermedad pueden curarse con radioterapia local. Por esta razón, **la estadificación de la EH** (Tabla 15-6) no sólo tiene valor pronóstico, sino que además sirve de guía para elegir el tratamiento. La estadificación consiste en una exploración física minuciosa, y en varias técnicas de estudio, como la tomografía computarizada de abdomen y pelvis, radiografía de tórax y biopsia de la médula ósea. Estas técnicas no sirven para saber con seguridad si el bazo está afectado o no, y todavía se utiliza la laparotomía de estadificación, que permite ver directamente los ganglios intraabdominales, realizar biopsia hepática y extirpar el bazo, en aquellos pacientes que son posibles candidatos a la radioterapia. Los síntomas generales (fiebre, sudores nocturnos y pérdida de peso) son característicos de la EH, pero también pueden verse en otras neoplasias linfoides.

Con estas bases, volvemos atrás para ocuparnos de la clasificación morfológica de las variedades de la EH y señalar sus rasgos inmunofenotípicos y clínicos más destacados (Tabla 15-7). Después describiremos las manifestaciones comunes a todas ellas.

**Enfermedad de Hodgkin, forma de esclerosis nodular.** Es la variedad más frecuente de EH, pues constituye el 65 al 75 % de todos los casos. La esclerosis nodular se caracteriza por dos datos: 1) la existencia de una variedad especial de célula de RS, la **célula lacunar** (Fig. 15-24C), y 2) la presencia de **bandas de colágeno**, que dividen al tejido linfóide en nódulos bien delimitados (Fig. 15-25). La fibrosis puede ser escasa o abundante, y las células neoplásicas se hallan sobre un fondo polimorfo de linfocitos T pequeños, eosinófilos, células plasmáticas y macrófagos. Las células típicas de RS son menos frecuentes que en las formas de celularidad mixta y de depleción

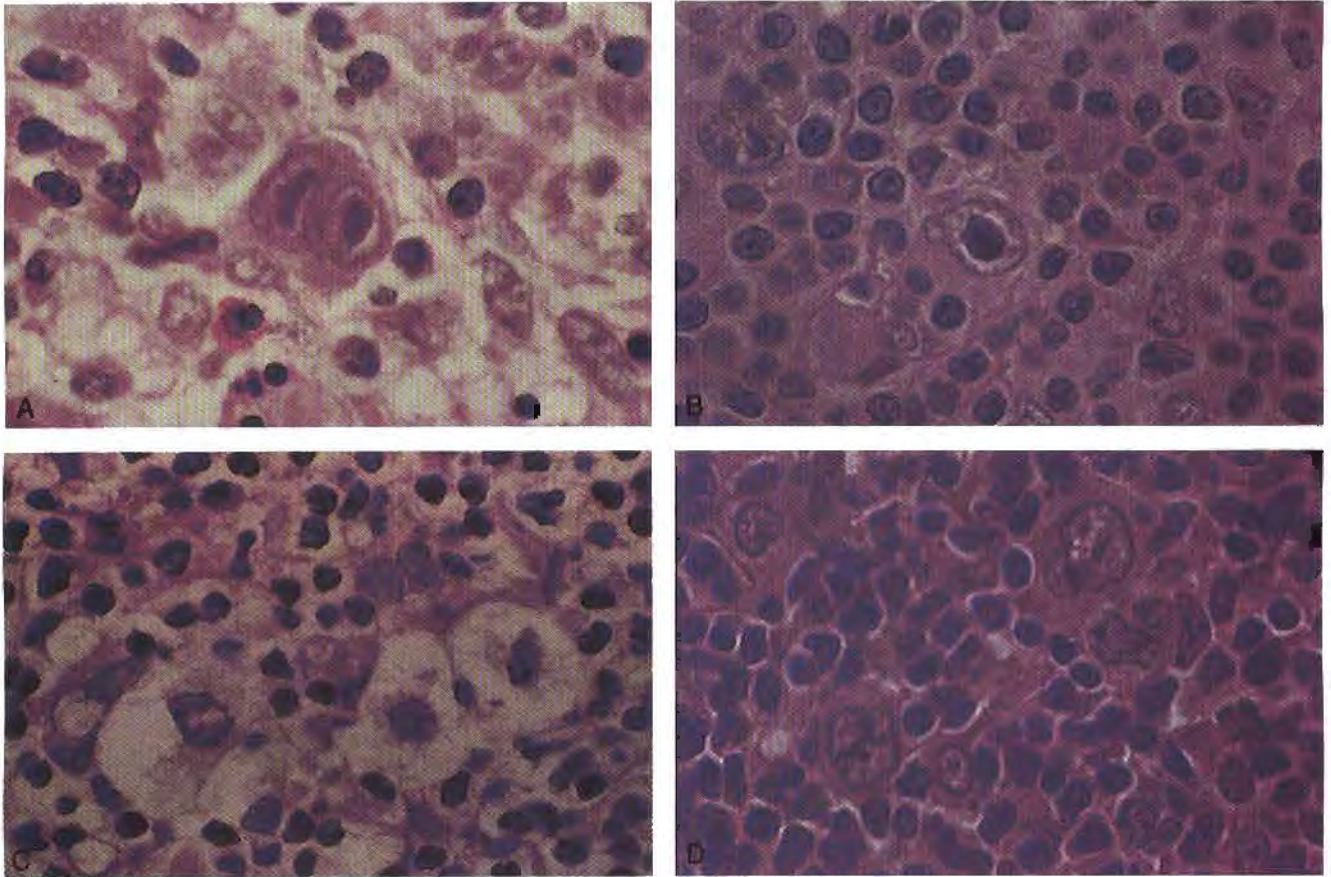


Figura 15-24

Células de Reed-Sternberg y sus variedades. *A.* Célula de Reed-Sternberg típica y con valor diagnóstico, que muestra dos lóbulos nucleares, nucléolos parecidos a grandes inclusiones y abundante citoplasma, rodeada por linfocitos, macrófagos y un eosinófilo. *B.* Célula de Reed-Sternberg, de la variedad mononuclear. *C.* Célula de Reed-Sternberg, de la variedad lacunar. Esta variedad suele verse en la forma de esclerosis nodular y muestra un núcleo plegado o multilobulado que ocupa un espacio claro formado por la retracción del citoplasma secundaria al procesamiento del tejido. *D.* Célula de Sternberg de la variedad linfohistiocitaria (L + H). Se ven algunas de estas variedades con núcleos plegados o multilobulados de cromatina fina, con nucléolos pequeños y con abundante citoplasma pálido. (Cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

linfocitaria. Las células tumorales tienen un inmunofenotipo característico: CD15 y CD30-positivas y CD45-negativas, que son los marcadores de la célula B y de la célula T. En las primeras fases de la afectación ganglionar, las células tumorales afectan preferentemente a las zonas paracorticales habitadas por células T. Al igual que en otras formas de EH, la participación del bazo, hígado, médula ósea y otros órganos y tejidos puede aparecer a lo largo de la evolución y adoptar la forma de nódulos irregulares de aspecto tumoral parecidos a los que existen en los ganglios.

La esclerosis nodular es la única variedad de EH que predomina en las mujeres y afecta a adolescentes y adultos jóvenes. Suele afectar a los ganglios linfáticos cervicales inferiores, supraclaviculares, y mediastínicos. Su pronóstico es excelente.

**Enfermedad de Hodgkin, forma de celularidad mixta.** Esta variedad de EH constituye alrededor del 25 % de los casos, y resulta característica porque la es-

tructura ganglionar está **difusamente sustituida** por un infiltrado celular heterogéneo formado por linfocitos, eosinófilos, células plasmáticas y macrófagos benignos entremezclados con las células neoplásicas (Fig. 15-26). **Suele haber abundantes células de RS clásicas y de la variedad mononuclear.** El inmunofenotipo es idéntico al de la esclerosis nodular. Entre los pequeños linfocitos de fondo predominan las células T, y en sus primeras fases de afectación ganglionar, el proceso invade preferentemente las zonas de células T paracorticales. Es raro que en el infiltrado de fondo predomine una población monótona de pequeños linfocitos T policlonales escasamente mezclados con macrófagos y otros elementos reactivos. En esos casos con abundantes linfocitos, se puede necesitar la inmunotipificación para excluir la forma de predominio linfocítico de la EH o, excepcionalmente, un LNH.

La forma de celularidad mixta de la EH es más frecuente en los varones. Comparada con las variedades de predominio linfocítico y de esclerosis nodular,



**Tabla 15-6. ESTADIFICACIÓN CLÍNICA DE LOS LINFOMAS DE HODGKIN Y NO HODGKINIANOS (CLASIFICACIÓN DE ANN ARBOR)**

Estado*	Distribución de la enfermedad
I	Afectación de una sola región ganglionar (I) o de un solo sitio u órgano extraganglionar (I <sub>E</sub> )
II	Afectación exclusiva de dos o más regiones ganglionares a un mismo lado del diafragma (II), o acompañada de afectación limitada de un órgano o tejido contiguo extraganglionar (II <sub>E</sub> )
III	Afectación de regiones ganglionares a ambos lados del diafragma (III), que pueden incluir al bazo (III <sub>E</sub> ) y/o a sitios u órganos extraganglionares contiguos (III <sub>E</sub> , III <sub>ES</sub> )
IV	Focos numerosos o diseminados que afectan a uno o más órganos o tejidos extraganglionares, con o sin afectación ganglionar

\* Todos los estadios se subdividen según existan (A) o no existan (B) los siguientes síntomas generales: fiebre significativa, sudores nocturnos, pérdida inexplicable de más del 10 % del peso corporal normal

De Carbone PT, et al: Symposium (Ann Arbor): Staging in Hodgkin's disease. Cancer Res 31:1707, 1971.



**Figura 15-25**

Enfermedad de Hodgkin, variedad de esclerosis nodular. La imagen a pequeño aumento muestra bandas bien definidas de colágeno acelular de color rosa, que separan a las células tumorales y al infiltrado reactivo asociado formando así nódulos. (Cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

es más probable que aparezca en personas mayores, que se acompañe de síntomas B y que el tumor se descubra en fase avanzada. A pesar de ello, el pronóstico es, en general, bueno.

**Enfermedad de Hodgkin, de predominio linfocítico.** Esta variedad es poco frecuente (supone aproximadamente el 6 % de todos los casos) y se caracteriza porque la estructura ganglionar está sustituida por un infiltrado nodular impreciso formado por linfocitos

pequeños mezclados con cantidades variables de histiocitos benignos (Fig. 15-27). Es sumamente difícil encontrar células de RS típicas. Más frecuentes son las llamadas **variedades linfocitocitarias (L + H)**, cuyas células tienen un delicado núcleo multifilobulado, que por su aspecto se ha comparado con las palomitas de maíz (**célula en palomita de maíz**). Las demás células (eosinófilos, neutrófilos y células plasmáticas) escasean o faltan, y hay pocos signos de necrosis o fibrosis.

Cada vez hay más pruebas que apoyan la idea de que las células neoplásicas de esta variedad tienen su origen en las células B foliculares. A diferencia de

**Tabla 15-7. CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD DE HODGKIN**

Variedad o tipo	Morfología e inmunofenotipo	Manifestaciones clínicas características
Esclerosis nodular	Abundantes células lacunares y alguna célula RS con valor diagnóstico sobre un infiltrado de fondo formado por linfocitos T, eosinófilos, macrófagos y células plasmáticas; hay bandas fibrosas que dividen las áreas celulares en nódulos. Células RS CD15+, CD30+	Los estadios 1 y 2 son los más comunes. Frecuente afectación mediastínica. Afecta más a menudo a mujeres que a varones; la mayoría de los pacientes son adultos jóvenes.
Celularidad mixta	Abundantes mononucleares y células RS con valor diagnóstico sobre un infiltrado de fondo rico en linfocitos T, eosinófilos, macrófagos y células plasmáticas. Células RS CD15+, CD30+	La enfermedad se encuentra en los estadios 3 ó 4 en el 50 % de los casos. Afecta a varones más que a mujeres. Incidencia bifásica: una onda máxima en adultos jóvenes y otra pasada los 55 años.
Predominio linfocítico	Frecuentes variedades L + H (células «en palomitas de maíz») sobre un fondo de células foliculares dendríticas y de células B reactivas. Células RS CD20+, CD15-, CD30-	Varones jóvenes con adenopatías cervicales o axilares. La afectación mediastínica es rara.
Depleción linfocitaria	Forma rara y algo discutida, con frecuentes células RS. Se ha probado que la mayoría son linfomas de células grandes. CD15+, CD30+	Varones de edad avanzada con formas diseminadas de la enfermedad. Observada también en pacientes infectados por el VIH, en los países en vías de desarrollo.

RS = (de) Reed-Sternberg; VIH = virus de la inmunodeficiencia humana; L + H = linfocítico-histiocítico.

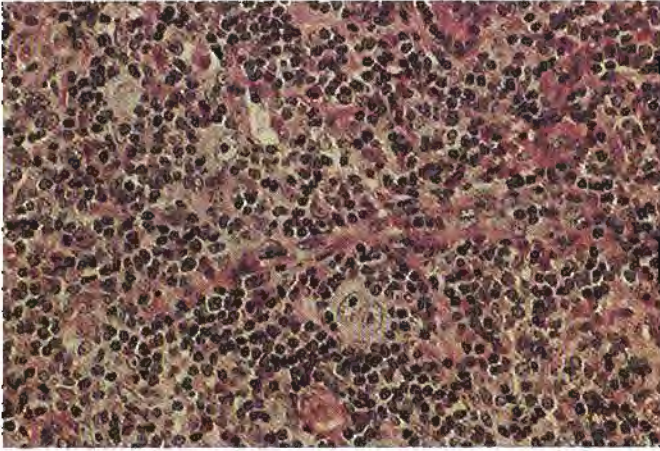


Figura 15-26

Enfermedad de Hodgkin, del tipo de celularidad mixta. Hay una célula de Reed-Sternberg binucleada de valor diagnóstico rodeada por células muy diversas, como eosinófilos (citoplasma rojo vivo), linfocitos e histiocitos. (Cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

otras formas de EH, las células tumorales son CD45 y CD20-positivas, un marcador de las células B, y CD15 y CD30-negativas<sup>41,42</sup>. Las células L + H de un determinado tumor comparten idénticos reordenamientos de los genes de la IgH y tienen segmentos V<sub>H</sub> que han sufrido hipermutación somática<sup>43,44</sup>, un cambio que normalmente sólo lo experimentan las células B foliculares. Finalmente, y a diferencia de otras formas de EH, un 3 a 5 % aproximadamente de estos tumores se transforman en linfomas difusos de células grandes, que son siempre tumores de células B.

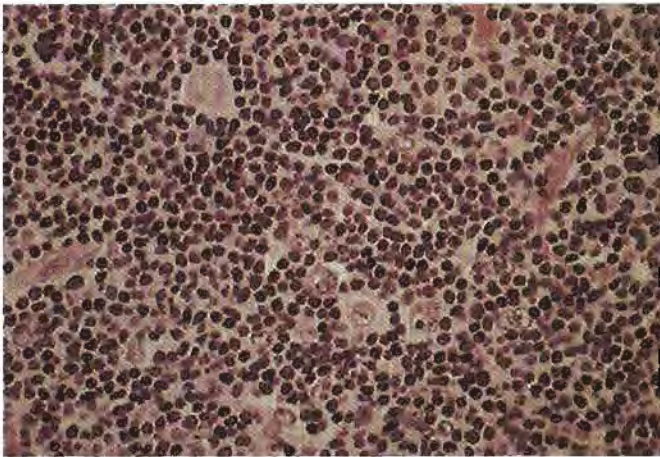


Figura 15-27

Enfermedad de Hodgkin de predominio linfocítico. Se observan numerosos linfocitos de aspecto maduro rodeados de forma dispersa por las variedades L + H (células en «palomitas de maíz») pálidamente teñidas y grandes. (Cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

La mayoría de los pacientes son varones menores, generalmente, de 35 años que consultan con una forma circunscrita del proceso. Casi siempre existen adenopatías cervicales o axilares. Pocas veces se observa afectación mediastínica, y también es rara la participación de la médula ósea. El pronóstico en general es excelente.

**Etiología y patogenia.** Se acepta ya ampliamente que la EH es un proceso neoplásico, y que las células de RS y sus variedades son células malignas. Con toda probabilidad, la acumulación de células reactivas se produce en respuesta a las *citocinas* secretadas por las células de RS. Muchas de esas citocinas, tales como IL-4, IL-5, TNF- $\alpha$ , GM-CSF, y el factor de transformación del crecimiento  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), ya han sido detectadas en la EH. De ellas, la síntesis de la IL-5 por las células de RS guarda correlación con la acumulación de eosinófilos (un rasgo propio de las formas de celularidad mixta y de la esclerosis nodular)<sup>45</sup>. El TGF- $\beta$ , que es una citocina fibrogénica, se encuentra casi exclusivamente en la variedad de esclerosis nodular, y es elaborado por los eosinófilos<sup>46</sup>. Por tanto, se puede averiguar el patrón histológico específico de la EH gracias a la combinación característica que forman las citocinas secretadas por las células de RS y el tipo de infiltrado celular no neoplásico<sup>47</sup>.

En el caso concreto de la forma de predominio linfocítico, son bastante convincentes las pruebas de su origen en las células B. En las otras formas de la EH, el origen de las células de RS sigue siendo un enigma. Los amplios estudios relativos a la procedencia de las células de RS en las formas de esclerosis nodular y de celularidad mixta pueden resumirse así:

- Las células de RS son aneuploides y contienen anomalías citogénéticas clonales<sup>48</sup>, pero no se han encontrado alteraciones constantes.
- Las células de RS expresan marcadores de superficie, como los antígenos del MHC de la clase II y el B7, que son característicos de las células presentadoras de los antígenos, como los macrófagos o los linfocitos B<sup>49</sup>. En las células de RS y sus variedades se han encontrado antígenos específicos de las células B o, en algunos casos, de las células T<sup>50</sup>. Sin embargo, en un elevado número de casos también se expresan ciertos marcadores específicos de las células derivadas de la serie monocito/macrofágica.
- Los resultados del análisis molecular de los reordenamientos del gen de las Ig inducen a aceptar que las células RS proceden de las células linfoides B. En un caso concreto bien estudiado, se comprobó que una línea celular obtenida de un paciente con EH del tipo de la celularidad mixta tenía reordenamientos clonales de los loci de la IgH y de las cadenas ligeras  $\kappa$ <sup>52,53</sup>. Utilizando técnicas de disección de células aisladas, se comprobó seguidamente que las células de RS de los tejidos del paciente tenían idénticos reordenamientos. Algunos autores, pero no todos, han detectado también reordenamientos clonales de las Ig en las células de RS encontradas en las variedades de esclerosis nodular y de celularidad mixta de la EH<sup>54</sup>.

Estos estudios indican que las células de RS de las formas de celularidad mixta y de esclerosis nodular suelen tener rasgos moleculares pertenecientes a los linfocitos B, aunque al-

gunos atributos fenotípicos son propios de los monocitos/macrófagos. Es probable que los casos con reordenamientos de las Ig sean de origen linfoide, mientras que los tumores que carecen de esos reordenamientos siguen siendo de origen dudoso.

Suponiendo que las células linfoides B sean las que sufren la transformación maligna, al menos en algunos casos de celularidad mixta y de esclerosis nodular, ¿cuál es el agente que produce la transformación neoplásica? Durante años se ha sospechado que el VEB era un agente etiológico. Los pacientes con antecedentes de mononucleosis infecciosa o con títulos de anticuerpos elevados contra los antígenos del VEB tienen un riesgo algo mayor de EH. Las pruebas seroepidemiológicas se han visto reforzadas por los estudios moleculares. En las células de RS se pueden reconocer los genomas del VEB y las transcripciones del RNA específicas del VEB, en un 40 % de los casos de esclerosis nodular, y en un 60 a 70 % de las formas de celularidad mixta de la EH. La configuración del DNA del VEB es la misma en todas las células tumorales de un determinado caso, indicando que la infección se produjo antes de la transformación maligna de las células<sup>58</sup>. Además, las células tumorales VEB-positivas expresan la proteína-1 latente de la membrana<sup>59</sup>, que es codificada por el genoma del VEB, y se ha comprobado que posee capacidad de transformación neoplásica. Por eso, la infección por el VEB quizá sea uno de los diversos pasos que intervienen en la patogenia de la EH. Sigue existiendo la posibilidad de que otros agentes infecciosos todavía desconocidos estén involucrados en la EH, especialmente en los casos que son VEB-negativos.

**Evolución clínica.** La EH, de forma parecida a los LNH, suele manifestarse por aumento de tamaño indoloro de los ganglios linfáticos. Aunque la EH y los LNH sólo pueden distinguirse examinando una biopsia ganglionar, hay varios datos clínicos que apoyan el diagnóstico de EH (Tabla 15-8). Los pacientes jóvenes con los tipos histológicos más favorables suelen consultar en los estadios I o II de la enfermedad, y en general no tienen manifestaciones generales. Es más probable que presenten síntomas B los pacientes con formas diseminadas (estadios III y IV) y las variedades de celularidad mixta y de depleción linfocitaria. Un síntoma paraneoplásico curioso, raro, pero específico de la EH, es la aparición de dolor en

los ganglios linfáticos exclusivamente cuando se consume alcohol<sup>60</sup>. En la mayoría de los casos, se observa anergia cutánea secundaria a la depresión de la inmunidad celular. La base de esta disfunción inmunitaria se conoce mal, pero se sabe que tiene tendencia a persistir incluso en los pacientes tratados con éxito, indicando posiblemente que la EH surge en un terreno donde existen ciertas alteraciones inmunitarias subyacentes.

En los protocolos modernos, la masa tumoral (es decir, el estadio) es la variable pronóstica de mayor importancia, no así el tipo histológico. Actualmente, la supervivencia a los 5 años de los pacientes con EH en los estadios I y IIA se acerca al 90 %, y muchos de ellos parecen estar curados. Incluso en los estadios avanzados de la enfermedad (IVA y IVB), se pueden lograr supervivencias sin signos de enfermedad del 60 al 70 % al cabo de 5 años.

Los avances en el tratamiento de la EH han generado una nueva serie de problemas. Quienes sobreviven prolongadamente a la quimioterapia y la radioterapia están más expuestos a padecer un segundo cáncer. La lista de esas segundas neoplasias malignas la encabezan los síndromes mielodisplásicos, la LMA y el cáncer de pulmón, pero también figuran en ella los LNH, el cáncer de mama, el cáncer gástrico, los sarcomas y el melanoma maligno<sup>61</sup>. El riesgo de cáncer de mama es especialmente elevado en las mujeres sometidas a radioterapia del tórax durante su adolescencia<sup>62</sup>, y el riesgo de otros tumores sólidos también parece guardar correlación con la radioterapia, mientras que la quimioterapia con agentes alquilantes parece ser responsable del incremento del riesgo de LMA y de mielodisplasias. Las complicaciones no neoplásicas de la radioterapia comprenden la fibrosis pulmonar y la aterosclerosis acelerada. A) parecer, las modernas combinaciones de los fármacos antineoplásicos y un uso más prudente de la radioterapia es posible que eviten estas complicaciones y conserven, sin embargo, el mismo poder curativo.

## Neoplasias mieloides

*La característica común que aglutina a este grupo heterogéneo de neoplasias es su procedencia de un progenitor que normalmente genera células totalmente diferenciadas de la serie mieloide (hematíes, granulocitos, monocitos y plaquetas).* Así pues, estas enfermedades casi siempre afectan en primer lugar a la médula ósea y, en menor grado, a los órganos hematopoyéticos secundarios (bazo, hígado y ganglios linfáticos) y se manifiestan por una hematopoyesis alterada. Existen tres grandes grupos de neoplasias mieloides:

1. La LMA, caracterizada por la acumulación de células mieloides inmaduras en la médula ósea.
2. Los síndromes mielodisplásicos (SMD), que se acompañan de hematopoyesis ineficaz y de citopenias.
3. Procesos mieloproliferativos crónicos (PMP), generalmente asociados a aumento de la producción de las células mieloides totalmente diferenciadas.

La patogenia de las neoplasias mieloides se comprende mejor conociendo la hematopoyesis normal, en la que interviene un grupo jerarquizado de células progenitoras hematopoyéticas. El primer lugar de esa jerarquía lo ocupa la verdadera célula madre pluripotencial, de la que derivan los progenitores multipotenciales comprometidos en la diferenciación linfoide

**Tabla 15-8. DIFERENCIAS CLÍNICAS ENTRE LA ENFERMEDAD DE HODGKIN Y LOS LINFOMAS NO HODGKINIANOS**

Enfermedad de Hodgkin	Linfomas no hodgkinianos
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Localizado preferentemente en un solo grupo de ganglios axiales (cervicales, mediastínicos, paraaórticos)</li> <li>• Diseminación por contigüidad siguiendo un orden previsto</li> <li>• Rara vez afecta a los ganglios mesentéricos y al anillo de Waldeyer</li> <li>• Rara afectación extraganglionar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suelen afectar a muchos ganglios periféricos</li> <li>• No se extienden por contigüidad</li> <li>• Suelen afectar al anillo de Waldeyer y a los ganglios mesentéricos</li> <li>• Frecuente afectación extraganglionar</li> </ul>

o mieloides. Estos últimos producen a su vez progenitores más comprometidos, que finalmente dan lugar a células totalmente diferenciadas de una sola clase (p. ej., hematias, monocitos). Además de engendrar células hijas más comprometidas, los progenitores hematopoyéticos deben ser capaces de multiplicarse sin diferenciarse (pues, de otro modo, acabarían por desaparecer), proceso que se conoce como *autorrenovación*. No se sabe con exactitud cómo se controla este equilibrio entre células destinadas a «mantener la estirpe» y células que han de asumir el compromiso de la diferenciación, pero aparentemente ese equilibrio está alterado en las neoplasias mieloides. *Es probable que en las manifestaciones de las neoplasias mieloides influyan tres factores: 1) el lugar que ocupa la célula que ha sufrido la transformación maligna dentro del grupo jerarquizado de los progenitores, 2) los efectos que los fenómenos de esa transformación causan sobre la capacidad de autorrenovación, y 3) las consecuencias de esos fenómenos de transformación sobre la diferenciación.* Volveremos sobre estos temas al estudiar las distintas neoplasias mieloides.

Como todas las clases de neoplasias mieloides proceden de una célula progenitora hematopoyética que ha sufrido la transformación maligna, no debe extrañar que la separación de estas neoplasias sea a veces un tema confuso. Las neoplasias mieloides, al igual que otros procesos malignos, tienen tendencia a evolucionar con el tiempo hacia formas más agresivas. Es especialmente frecuente que tanto los SMD como los PMP se transformen en una LMA. En el caso concreto de un PMP, como la leucemia mieloides crónica (LMC), también puede asistirse a su transformación en una LLA, probablemente porque el tumor procede de una célula madre pluripotencial malignizada.

## LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

La LMA afecta principalmente a los adultos y su incidencia es máxima entre los 15 y 39 años de edad, pero también se observa en niños y adultos mayores. Constituye sólo el 20 % de las leucemias infantiles. La LMA es bastante heterogénea, lo que refleja las complejidades de la diferenciación de las células mieloides.

**Fisiopatología.** La LMA, al igual que otras formas de neoplasia, se asocia a alteraciones genéticas adquiridas (o, rara vez, heredadas), que producen la sustitución de los elementos medulares normales por blastos bastante indiferenciados que muestran uno o más rasgos de la diferenciación mieloides precoz. La rapidez de multiplicación de esos blastos es realmente menor que la de los progenitores mieloides normales. Por tanto, es probable que el efecto final más importante de las alteraciones genéticas sea la inhibición de la diferenciación (compromiso) completa.

Como se expuso al hablar de la LLA, los precursores mieloides neoplásicos se acumulan en la médula ósea e inhiben al resto de los progenitores medulares normales, reemplazándolos de forma puramente física o por otros mecanismos no conocidos. El fallo de la hematopoyesis produce anemia, neutropenia y trombocitopenia, que son la base de la mayoría de las complicaciones observadas en la LMA. El objetivo terapéutico es hacer desaparecer de la médula ósea al clon leucémico, y permitir con ello que reaparezca la hematopoyesis normal. Esto puede conseguirse administrando fármacos citotóxicos o, en el caso concreto de la leucemia promielocítica aguda, superando el bloqueo de la diferenciación.

**Clasificación.** En la clasificación FAB revisada (Tabla 15-9), la LMA se divide en 8 grupos: M0 a M7<sup>64</sup>. En este sistema, se tienen en cuenta el grado de maduración (M0 a M3) y la línea o estirpe de los blastos leucémicos (M4 a M7). Las tinciones histoquímicas de las peroxidasas, de las esterasas específicas y las esterasas inespecíficas son una ayuda importante para clasificar estos tumores. Los anticuerpos monoclonales que reconocen los determinantes comunes y específicos de la línea celular mieloides también son útiles para diagnosticar la LMA (véase Tabla 15-3), especialmente cuando los caracteres morfológicos e histoquímicos son equívocos.

**MORFOLOGÍA.** El diagnóstico de LMA se basa en el hallazgo de más de un 30 % de blastos mieloides en la médula ósea. Con la tinción habitual de Wright-Giemsa, casi siempre se puede distinguir a los blastos mieloides de los linfoblastos. Hay varias clases de blastos mieloides diferentes, pero en algunos pacientes pueden verse más de una clase de blastos o blastos con rasgos híbridos. Los **mieloblastos** tienen una cromatina nuclear fina, dos a cuatro nucléolos, y un citoplasma más abundante que los linfoblastos (Fig. 15-6). Es frecuente que el citoplasma tenga finas granulaciones azurófilas, **peroxidasa-positivos**. En muchos casos se encuentran también unas características estructuras bacilares teñidas en rojo, llamadas **bastoncillos de Auer**, que corresponden a granulaciones azurófilas anormales, siendo especialmente abundantes en el tipo M3 (leucemia promielocítica aguda) (Fig. 15-28). Las tinciones histoquímicas pueden ayudar a demostrar los bastones de Auer cuando éstos escasean, pues son intensamente peroxidasa-positivos. A menudo, los **monoblastos** (Fig. 15-29) tienen núcleos bilobulados o plegados, carecen de bastones de Auer, y no suelen expresar peroxidasas, pero pueden identificarse demostrando las esterasas inespecíficas. La LMA M6, llamada eritroleucemia, es un nombre algo impropio. En ella, más del 50 % de las células son progenitores eritroides, y dentro de las células nucleadas no eritroides, más del 30 % son mieloblastos. La LMA M7, o leucemia megacariocítica aguda, suele asociarse a fibrosis de la médula ósea, probablemente secundaria a citocinas fibrogénicas liberadas por los **megacarioblastos** leucémicos. El diagnóstico del tipo M7 suele exigir la demostración en las células blásticas de marcadores específicos de las plaquetas<sup>64</sup>.

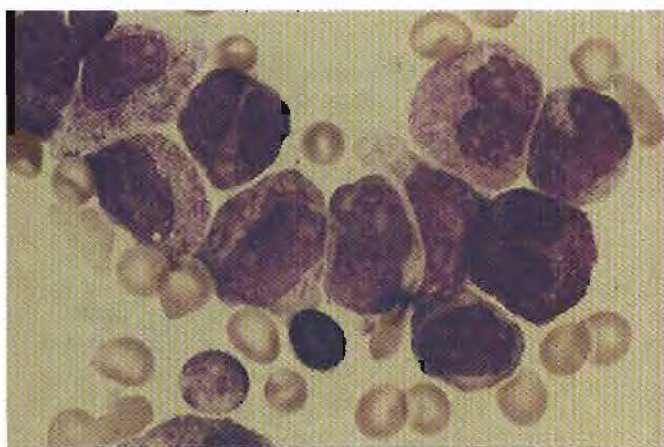
El número de células leucémicas en la sangre periférica varía mucho y puede ser mayor de 100 000/ $\mu$ L, pero en un 50 % de casos, esa cifra es inferior a 10 000/ $\mu$ L. **En ocasiones, no se descubren blastos en el frotis de la sangre periférica** (leucemia aleucémica); por este motivo, es esencial examinar la médula ósea antes de excluir una leucemia aguda en los pacientes con pancitopenia.

**Alteraciones cromosómicas.** Utilizando técnicas especiales de alta resolución para revelar las bandas, se han encontrado alteraciones cromosómicas en el 90 % aproximadamente de todos los pacientes de LMA. En un 50 a 70 % de los casos, los cambios del cariotipo pueden descubrirse con las técnicas citogenéticas habituales. Muchas de las alteraciones cromosómicas no aleatorias tienen implicaciones pronósticas, que son independientes de otros factores pronósticos de índole clínica<sup>65</sup>.

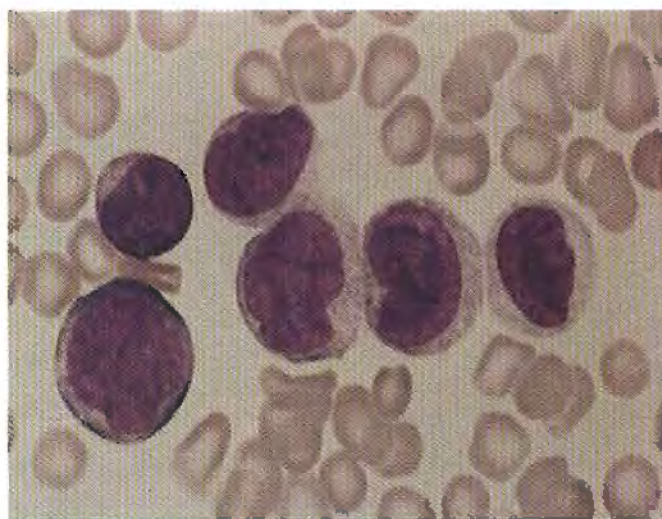
**Tabla 15-9.** CLASIFICACIÓN FAB REVISADA DE LAS LEUCEMIAS MIELOIDES CRÓNICAS

Clase	Incidencia (% de LMA)	Morfología medular/Comentarios
M0: LMA mínimamente diferenciada	2-3%	Los blastos carecen de marcadores citológicos o citoquímicos concluyentes de mieloblastos (p. ej., son mieloperoxidasa negativos), pero expresan antígenos de la línea mieloide y se parecen ultraestructuralmente a los mieloblastos
M1: LMA no diferenciada	20%	Muy inmaduros pero $\geq 3\%$ son peroxidasa-positivos. Por debajo de los mieloblastos hay pocas granulaciones o bastoncillos de Auer y poca maduración
M2: LMA con maduración	30-40%	Toda la gama de la maduración mieloide hasta los granulocitos. Hay bastoncillos de Auer en la mayoría de los casos. El hallazgo de la t(8;21) indica un pronóstico más favorable
M3: Leucemia promielocítica aguda	5-10%	La mayoría de las células son promielocitos con abundantes granulaciones que suelen tener muchos bastoncillos de Auer. Son pacientes jóvenes (35-40 años en promedio) y suelen presentar CID. Es característica la t(15;17)
M4: Leucemia mielomonocítica aguda	15-20%	Evidente diferenciación mielocítica y monocítica. Los elementos mieloide se parecen a los de la LMA M2. Los monoblastos son positivos para esterasas inespecíficas. El subgrupo M4eo se caracteriza por alteraciones del cromosoma 16 junto con eosinofilia medular y un pronóstico excelente
M5: Leucemia monocítica aguda	10%	En el subgrupo M5a predominan, en la sangre periférica y médula ósea, los monoblastos (esterasa-positivos inespecíficamente y peroxidasa-negativos). En el subgrupo M5b, predominan los monocitos maduros en la sangre periférica. Los subgrupos M5a y M5b se dan en pacientes mayores. Se caracterizan por la elevada incidencia de organomegalias, adenopatías e infiltración tisular
M6: Eritroleucemia aguda	5%	Predominan los precursores eritroides displásicos (algunos megaloblastoides, otros con núcleos gigantes o múltiples); más del 30 % de los elementos no eritroides son mieloblastos; se observa en personas de edad avanzada; constituyen hasta un 1 % de las LMA <i>de novo</i> y un 20 % de las LMA relacionadas con ciertos tratamientos
M7: Leucemia megacariocítica aguda	1%	Predominio de blastos de la línea megacariocítica. Los blastos reaccionan con los anticuerpos antiplaquetarios específicos dirigidos contra la GPIIb/IIIa o el vWF. Abundan los casos que muestran mielofibrosis o aumento de la reticulina medular

LMA = leucemia mieloide aguda; CID = coagulación intravascular diseminada; GP = glucoproteína; vWF = factor de von Willebrand; FAB = (grupo) franco-angloamericano

**Figura 15-28**

LMA (leucemia promielocítica aguda [tipo M3]). Médula ósea obtenida por aspiración que muestra promielocitos neoplásicos con numerosas granulaciones azurófilas toscas y anormales. Son también características la presencia de varias células con núcleos bilobulados y una célula en el centro del campo que contiene muchos bastoncillos de Auer en forma de aguja. (Cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

**Figura 15-29**

Leucemia monocítica aguda (LMA, de tipo M5a). Frotis de sangre periférica donde se observa un monoblasto y cinco pronucleocitos con las membranas nucleares plegadas. (Cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

Algunas alteraciones cromosómicas guardan correlación con las circunstancias clínicas en que aparece el tumor. La LMA que surge *de novo* en los pacientes sin ningún factor de riesgo suele cursar con translocaciones cromosómicas equilibradas. En cambio, la LMA que aparece después de un SMD o de un contacto con agentes lesivos para el DNA (como la quimioterapia o la radioterapia) suele asociarse a deleciones o a monosomías de los cromosomas 5 y 7, y generalmente no tiene translocaciones cromosómicas. La excepción a esta regla es la LMA que aparece después de un tratamiento con agentes quimioterápicos que inhiben a la enzima topoisomerasa II, la cual suele asociarse a translocaciones del gen *MLL* situado en la banda q23 del cromosoma 11<sup>66</sup>.

La translocación t(15;17), característica de la leucemia promielocítica aguda (M3), tiene especial interés no sólo por su importancia patogénica, sino también por sus efectos sobre el tratamiento. Esta translocación produce la fusión de un gen del receptor del ácido retinoico (*RAR-α*) mutilado, que se encuentra en el cromosoma 17, con el gen *PML* (de la leucemia promielocítica) situado en el cromosoma 15<sup>67-69</sup>. Al igual que en la fusión *ABL-BCR* de la leucemia mieloide crónica, el reordenamiento de *PML-RAR-α* produce un mRNA híbrido, que se puede detectar en la mayoría de los casos de LMA del tipo M3. El gen de fusión codifica un receptor anormal del ácido retinoico que impide la diferenciación de las células mieloides, probablemente porque interfiere el funcionamiento de otros receptores retinoides<sup>70</sup>. Hay que señalar que las dosis farmacológicas de *todos los ácidos todo-trans-retinoicos* derivados de la vitamina A superan este bloqueo *in vitro* e *in vivo*, haciendo que los promielocitos neoplásicos se diferencien en neutrófilos<sup>71</sup>. De forma parecida a los neutrófilos normales, los que derivan del clon neoplásico tienen una vida corta y se destruyen rápidamente; al desaparecer de la médula ósea se favorece la reaparición de la hematopoyesis normal. Este mismo efecto se observa en los pacientes tratados con trióxido arsénico, que parece favorecer de algún modo la degradación de la proteína de fusión *PML-RAR-α*<sup>72</sup>.

Aunque el *tratamiento de diferenciación* con ácido retinoico induce remisiones en un elevado porcentaje de casos con leucemia promielocítica aguda, todos los pacientes acaban sufriendo recaídas, probablemente porque el ácido retinoico no impide la autorrenovación continua de la célula progenitora neoplásica. Con todo, éste es el primer ejemplo donde la patogenia molecular de un tumor maligno muestra correlación con un tratamiento específico.

**Manifestaciones clínicas.** Los hallazgos clínicos de la LMA se parecen a los de la LLA. La mayoría de los pacientes consultan semanas o pocos meses después de comenzar los síntomas, los cuales están relacionados con la anemia, neutropenia y trombocitopenia, destacando principalmente el cansancio, la fiebre y las hemorragias cutaneomucosas espontáneas. Muchas veces, la diátesis hemorrágica secundaria a la trombocitopenia es el hallazgo clínico y anatómico más llamativo de la enfermedad. Se observan petequias y equimosis en la piel, así como hemorragias en la superficie serosa de las cavidades corporales y en los revestimientos serosos de las vísceras, especialmente del corazón y los pulmones. Son frecuentes las hemorragias de las mucosas, por ejemplo de las encías y las vías urinarias. Los factores procoagulantes liberados por las células leucémicas, especialmente en la leucemia promielocítica aguda (M3), pueden producir coagulación

intravascular diseminada, que agrava más la diátesis hemorrágica. A menudo aparecen infecciones, especialmente de la cavidad bucal, la piel, pulmones, riñones, vejiga urinaria y del colon, que suelen deberse a agentes «oportunistas» como hongos, *Pseudomonas* y microorganismos comensales.

Los signos y síntomas relacionados con la infiltración de los tejidos suelen destacar menos en la LMA que en la LLA. A veces, se observan adenopatías y organomegalias poco acusadas. En los tumores con diferenciación monocítica (M4 y M5), puede encontrarse infiltración de la piel (leucemia cutánea) y de las encías, que refleja probablemente la tendencia normal de los monocitos no neoplásicos a pasar de los vasos a los tejidos. La afectación del sistema nervioso central es menos frecuente que en la LLA, pero sigue observándose. Son bastante raros los pacientes que presentan masas localizadas formadas por mieloblastos sin que al mismo tiempo estén afectadas la médula ósea o la sangre periférica. Los pacientes que padecen estos tumores, conocidos con diversos nombres, como mieloblastomas, sarcomas granulocíticos o cloromas, evolucionan casi inevitablemente hacia un cuadro típico de LMA aguda al cabo de unos años.

**Pronóstico.** La LMA es una enfermedad difícil de tratar. Un 60 % de los pacientes aproximadamente consigue una remisión completa con la quimioterapia, pero sólo un 15 a 30 % de ellos sigue sin tener signos o síntomas de la enfermedad 5 años después. Al igual que en la LLA, el pronóstico depende mucho de las alteraciones cromosómicas de cada caso. Las LMA asociadas a una translocación cromosómica (8:21) o a la inversión del cromosoma 16 tienen un pronóstico bastante bueno, mientras que la presencia de la t(9;22) (cromosoma Filadelfia) o de translocaciones del cromosoma 11q23 tienen mal pronóstico. Las perspectivas son especialmente sombrías en los pacientes con LMA consecutiva a un síndrome mielodisplásico o en la que aparece después de un tratamiento genotóxico; en esos casos suele haber deleciones o monosomías de los cromosomas 5 ó 7. Dado el mal pronóstico de estos tumores con el tratamiento estándar, cada vez hay más pacientes con LMA que se someten a un trasplante alogénico de médula ósea.

## SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

El *síndrome mielodisplásico (SMD)* alude a un grupo de procesos clonales de las células madre caracterizados por defectos de la maduración y que dan lugar a hematopoyesis ineficaz y a un riesgo elevado de transformación en una LMA. En los pacientes con SMD, la médula ósea ha sido sustituida parcial o totalmente por la descendencia clonal de una célula madre pluripotencial mutante, que conserva su capacidad para diferenciarse y formar hematíes, granulocitos y plaquetas, pero de una manera que es ineficaz y desordenada. El resultado es que la médula ósea suele ser *hipercelular a normocelular*, pero en la sangre periférica hay *pancitopenia*. El SMD ofrece dos variedades distintas:

- SMD idiopático o primario, que aparece principalmente en pacientes mayores de 50 años y que suele evolucionar insidiosamente.
- SMD secundario al tratamiento (SMD-t), que es una complicación de un tratamiento anterior con fármacos mielosupresores o con radioterapia, y que suele aparecer 2 a 8 años después de esa exposición.

Todas las formas de SMD pueden convertirse en una LMA, pero esta transformación se produce con mayor rapidez y frecuencia en los pacientes con SMD-t. Las alteraciones morfológicas características se descubren habitualmente en la médula ósea y en la sangre periférica, pero muchas veces el diagnóstico definitivo exige que haya correlación con otros datos de laboratorio. El análisis citogenético es especialmente útil para confirmar el diagnóstico, ya que es frecuente observar ciertas anomalías cromosómicas, que se describirán más adelante.

**Patogenia.** Se desconoce la patogenia de los SMD. Aunque la médula ósea suele ser hiper celular en el momento del diagnóstico, también puede ser normocelular o, menos veces, hipocelular. Ante este hecho, resulta difícil dar la habitual explicación de una inhibición de la hematopoyesis normal (con desplazamiento de los elementos normales) y plantea la posibilidad de que los SMD pudieran deberse a una lesión subyacente de las células madre. Tanto la forma primaria de los SMD como los SMD-t (que aparecen tras una exposición a la radiación o a los agentes alquilantes) se acompañan de alteraciones cromosómicas clonales que son similares, entre las que se encuentran la monosomía 5 y la monosomía 7, las deleciones de 5q y 7q, la trisomía 8 y las deleciones de 20q<sup>65</sup>.

**MORFOLOGÍA.** El hallazgo más característico es la diferenciación desordenada (displásica) de las tres líneas celulares: eritroide, mieloide y megacariocítica (Fig. 15-30). Las alteraciones habituales de la serie eritroide son: 1) los **sideroblastos en anillo**, unos eritroblastos cuyas mitocondrias cargadas de hierro aparecen formando granulaciones perinucleares en las muestras de biopsia o en los frotis por aspiración de la médula ósea teñidos con el azul de Prusia; 2) la **maduración megaloblastoide**, semejante a la observada en el déficit de vitamina B<sub>12</sub> y de folato; y 3) los **fenómenos de "gemación" nuclear**, que ofrecen el aspecto de núcleos deformados y, a menudo, de contornos polipoides. Los neutrófilos tienen a veces pocas granulaciones secundarias o bien muestran granulaciones tóxicas y cuerpos de Döhle. Con frecuencia se observan **células pseudo-Pelger-Huët**: neutrófilos cuyos núcleos tienen sólo dos lóbulos; a veces, parece como si los neutrófilos carecieran por completo de segmentos nucleares. Son muy típicos también los megacariocitos con un solo lóbulo nuclear o con muchos núcleos separados (**megacario-**

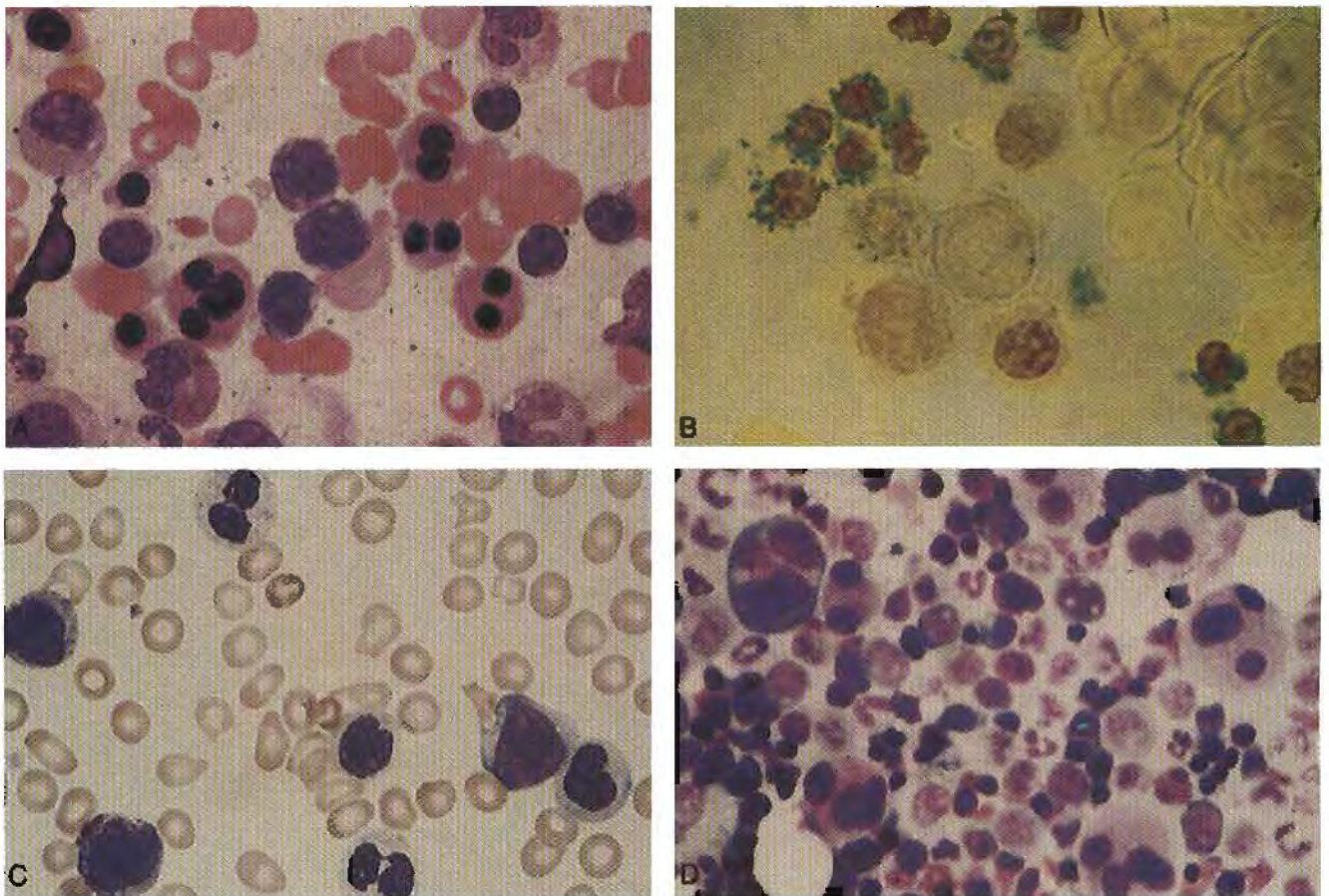


Figura 15-30

Mielodisplasia. Se muestran varias formas típicas de displasia. A. Progenitores eritroides con núcleos multilobulados o múltiples. B. Sideroblastos en anillo, progenitores eritroides con mitocondrias cargadas de hierro, que aparecen como granulaciones perinucleares azuladas (tinción del azul de Prusia). C. Células pseudo-Pelger-Huët, neutrófilos con dos núcleos solamente bilobulados en lugar de los tres o cuatro lóbulos normales, visibles en la parte superior e inferior de este campo. D. Megacariocitos con muchos núcleos, en lugar del único núcleo multilobulado normal. (A, B y D: médula ósea por aspiración; C: frotis de sangre periférica.)

citios con «cabeza» de peón). Puede haber aumento de los mieloblastos, pero por definición representan menos del 30 % de toda la celularidad medular. En la sangre periférica se ven con frecuencia células pseudo-Pelger-Huët, plaquetas gigantes, macrocitos, poiquilocitos y una monocitosis relativa o absoluta. Los mieloblastos suelen constituir menos del 10 % de los leucocitos periféricos.

**Evolución clínica.** El SMD primario afecta principalmente a personas mayores de 60 años. Igual que en la leucemia aguda, los pacientes con este proceso consultan por debilidad, infecciones y hemorragias, manifestaciones todas debidas a la pancitopenia. La mitad aproximadamente de los pacientes no tiene síntomas y la enfermedad se descubre casualmente al hacer un análisis de sangre.

Basándose en los rasgos morfológicos específicos que ofrecen la médula ósea y la sangre periférica, el SMD primario se divide en cinco grupos, cada uno de ellos con un riesgo algo diferente de transformación en una franca LMA<sup>73</sup>. En general, los grupos que cursan con mayor número de blastos en la médula o la sangre periférica son los que tienen peor pronóstico. La presencia de muchas alteraciones cromosómicas clonales y la intensidad de las citopenias hemoperiféricas son factores de riesgo independientes que también indican peor pronóstico.

La mediana de la supervivencia del SMD primario varía entre 9 y 29 meses, pero algunos pacientes pertenecientes a los grupos de buen pronóstico pueden vivir 5 años o más. En general, la evolución hacia una LMA se produce en un 10 a 40 % de los casos y suele acompañarse de la aparición de nuevos cambios citogenéticos clonales. Otros pacientes sucumben a las complicaciones de la trombocitopenia (hemorragias) o de la neutropenia (infecciones). El pronóstico es mucho más sombrío en los pacientes con SMD-t, cuya mediana de supervivencia es sólo de 4 a 8 meses. En ellos, las citopenias suelen ser mucho más profundas que en el SMD primario, y muchos casos evolucionan rápidamente hacia la LMA.

Las opciones terapéuticas del SMD son escasas. En los pacientes jóvenes, el trasplante alogénico de médula ósea ofrece ciertas posibilidades de lograr la recuperación de la hematopoyesis normal y de prolongar la supervivencia. Los pacientes de más edad son candidatos a un tratamiento de sostén con antibióticos y transfusiones de hemoderivados.

## PROCESOS MIELOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS

En la mayoría de los procesos mieloproliferativos (PMP) crónicos, el elemento que sufre la transformación neoplásica es una célula progenitora pluripotencial capaz de formar hematíes, plaquetas, granulocitos y monocitos maduros. La única excepción es la leucemia mieloide crónica (LMC), en lo que parece estar afectada la célula madre pluripotencial capaz de producir células linfoides y mieloides. Al igual que la LMA, las células neoplásicas y su descendencia inundan la médula ósea y suprimen las células progenitoras normales residuales; sin embargo, los PMP crónicos se distinguen en que, al principio, no está afectada la diferenciación final. Esta combinación da lugar a hiperplasia medular y aumento de la

hematopoyesis, acompañada con frecuencia de valores elevados de los recuentos en sangre periférica.

Existen ciertos rasgos que son comunes a las cuatro formas de PMP crónica: 1) LMC, 2) policitemia vera (PCV), 3) trombocitosis esencial, y 4) mielofibrosis con metaplasia mieloide. Las células madre neoplásicas son capaces de circular y alojarse en los órganos hematopoyéticos secundarios, especialmente en el bazo, donde producen hematopoyesis extramedular. El resultado es que todos los PMP crónicos producen esplenomegalia de intensidad variable. Además, suelen terminar en una fase de agotamiento caracterizada por fibrosis medular y citopenias hemoperiféricas. Asimismo, todos ellos pueden evolucionar con el tiempo a una leucemia aguda, pero sólo la LMC lo hace de forma constante.

A diferencia de las neoplasias linfoides y de la LMA, los hallazgos anatomopatológicos de los PMP crónicos son inespecíficos, pues hay un grado considerable de superposición entre ellos y también con algunos procesos reactivos que producen hiperplasia de la médula ósea. Su diagnóstico y clasificación dependen de la correlación que exista entre los hallazgos morfológicos y otros datos clínicos y de laboratorio. Los análisis citogenéticos y moleculares desempeñan también un papel importante, pues los pacientes con LMC tienen constantemente el cromosoma Filadelfia (Ph<sup>1</sup>) o variedades del mismo, mientras que los pacientes con otros PMP crónicos no tienen el Ph<sup>1</sup>.

### Leucemia mieloide crónica

La LMC es principalmente una enfermedad de los adultos con edades comprendidas entre los 25 y 60 años, siendo máxima su incidencia en los decenios cuarto y quinto de la vida.

**Herencia.** La LMC se distingue de otros PMP crónicos por una alteración molecular característica: una translocación que afecta al gen *BCR* del cromosoma 9 y al gen *BCL* del cromosoma 22. El gen de fusión resultante (*BCR-ABL*) gobierna la síntesis de una proteína de fusión de 210 kD que posee actividad tirosina cinasa. En más del 90 % de los casos de LMC, la cariotipificación descubre el Ph<sup>1</sup>, que habitualmente representa la translocación recíproca t(9;22)(q34;q11). Sin embargo, en un 5 a 10 % de los casos, el reordenamiento puede ser complejo o citogenéticamente indescifrable; en esos casos hay que utilizar otros métodos, como la hibridación fluorescente *in situ* (FISH) (Fig. 15-31) o la reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa (RT-PCR) para poder detectar el gen de fusión *BCR-ABL* o el producto de su transcripción. Cuando se introduce el gen de fusión *BCR-ABL* en las células de la médula ósea de ratones, se produce un síndrome semejante al de la LMC humana<sup>74</sup>, y por tanto se considera que su adquisición es un fenómeno patogénico esencial.

En la médula ósea, hay un notable aumento de los precursores granulocíticos neoplásicos, los cuales coexisten con un número menor de células progenitoras *BCR-ABL*-negativas (normales)<sup>75</sup>. Predomina la proliferación granulocítica, pero los estudios genotípicos han demostrado que otras líneas mieloides, las células linfoides B, y posiblemente las células linfoides T llevan también consigo el Ph<sup>1</sup> o su equivalente molecular, lo que indica que la célula diana de la transformación neoplásica es una célula madre pluripotencial. No se conoce la razón de que la proliferación afecte preferentemente a los precursores de la serie granulocítica.



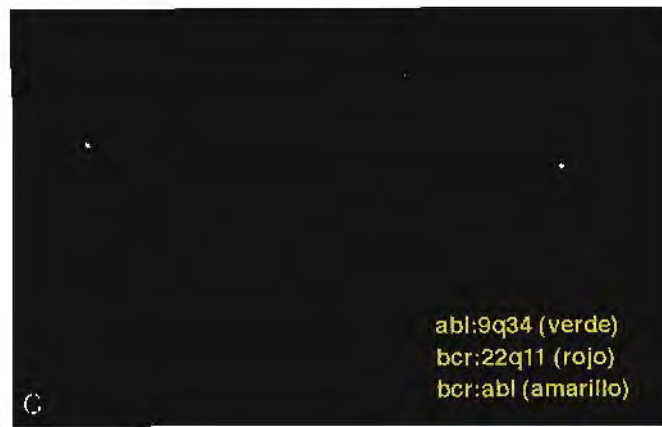
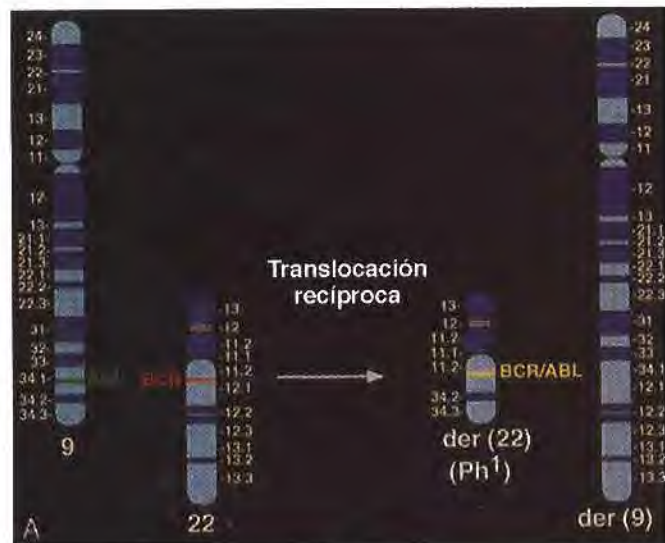


Figura 15-31

Detección del gen de fusión *BCR-ABL* por hibridación fluorescente *in situ* (FISH). A, Idiograma donde se han dibujado los cromosomas 9 y 22 y la posición de los genes *ABL* y *BCR*. El cromosoma Filadelfia ( $Ph^1$ ) se forma por una translocación cromosómica equilibrada que sustituye a la porción telomérica de 22q por la porción telomérica de 9q. A nivel molecular, la rotura y la nueva unión del DNA da lugar a la formación de un gen de fusión en el  $Ph^1$  que proviene del extremo 5' del *BCR* y del extremo 3' del *ABL*, y que por tanto aproxima mucho a las secuencias del *BCR* y el *ABL* que normalmente están muy alejadas. Esta reubicación anormal del *BCR* y *ABL* se puede detectar por hibridación *in situ* utilizando parejas de sondas fluorescentes de DNA que son complementarias de las secuencias del DNA genómico situadas cerca de los puntos de rotura de *BCR* y *ABL*. En B se han hibridado una sonda verde de *ABL* y una sonda roja de *BCR* a los cromosomas en metafase y a los núcleos en interfase obtenidos de las células de la sangre periférica de un individuo normal. Cuando las cromátidas hijas forman sus parejas durante la mitosis, los cromosomas en metafase pueden mostrar señales en forma de un solo punto o de una pareja de puntos próximos. En la metafase, los cromosomas muestran dos pares de señales rojas y dos señales verdes, mientras que durante la interfase nuclear se ven dos señales rojas y dos verdes, indicando ambas la existencia de copias normales, separadas espacialmente del *ABL* y el *BCR*, respectivamente. C. En cambio, en los cromosomas en metafase y en el núcleo en interfase obtenidos de la médula ósea de un paciente con LMC, aparece una señal *ABL* normal, una señal *BCR* normal y otra señal amarilla anormal que se ha formado al superponerse una señal *BCR* y otra señal *ABL*, hallazgo que es significativo de la existencia de un gen de fusión *BCR-ABL*. (Cortesía de la Dra. Cynthia Morton y Ms. Debbie Sandstrom, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

**MORFOLOGÍA.** A diferencia de la médula ósea normal, que suele tener un 50 % de células y un 50 % de grasa, el 100 % de la médula de la LMC suele estar formada por células, la mayor parte de las cuales son precursores granulocíticos en fase de maduración. Con frecuencia se observa aumento del número de megacariocitos, que muchas veces son formas pequeñas displásicas, mientras que el número de progenitores eritroides suele ser normal o bajo. Como hallazgo característico se observan, de forma desperdigada, histiocitos de depósito con citoplas-

ma azul marino (histiocitos azul marino), que también se encuentran en otros procesos con aumento del recambio celular de la médula ósea. Asimismo es típico el aumento del depósito de fibras de reticulina, pero al comienzo es raro que haya una fibrosis medular franca. El examen de sangre periférica muestra intensa leucocitosis, que a menudo supera los 100.000/mm<sup>3</sup> (Fig. 15-32). Entre los elementos circulantes predominan los neutrófilos, metamielocitos y mielocitos, y menos de un 10 % de mieloblastos. También son frecuentes la eosinofilia y basofilia he-

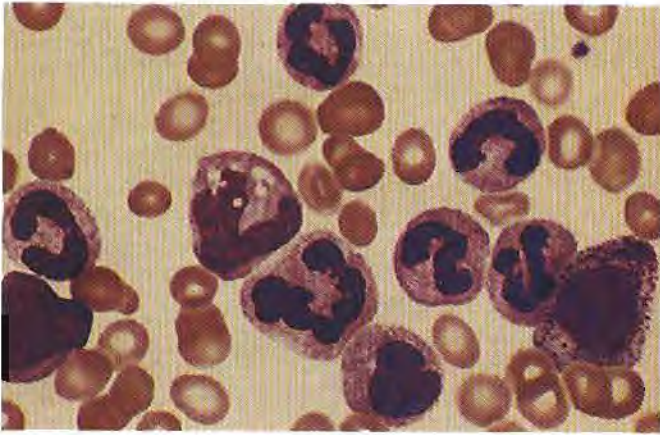


Figura 15-32

Leucemia mieloide crónica (LMC). Frotis de sangre periférica donde aparecen muchos neutrófilos maduros, algunos metamielocitos y un mielocito. (Cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

moperiféricas, y hasta un 50 % de los pacientes tiene trombocitosis en las primeras fases de la enfermedad. La hematopoyesis neoplásica extramedular que acontece en la pulpa roja del bazo produce intensa esplenomegalia (Fig. 15-33), que a menudo se complica con infartos locales. La hematopoyesis extramedular también puede causar hepatomegalia y adenopatías poco intensas.

**Manifestaciones clínicas.** La LMC comienza insidiosamente y los primeros síntomas son bastante inespecíficos, estando causados por la anemia leve a moderada o el hipermetabolismo secundario al aumento del recambio celular y que provoca cansancio fácil, debilidad, pérdida de peso y anorexia. A veces, el primer síntoma es una sensación de pesadez en el abdomen, causada por la gran esplenomegalia o la aparición brusca de un dolor en el cuadrante superior izquierdo del abdomen provocado por un infarto esplénico.



Figura 15-33

Afectación esplénica en la LMC. Bazo aumentado de tamaño (2630 g; normal, 150-200 g) con gran proliferación de la pulpa roja como consecuencia de la hematopoyesis neoplásica. (Cortesía del Dr. Daniel Jones, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

Lo mejor para distinguir a la LMC de otros PMP crónicos es detectar el gen de fusión *BCR-cABL* mediante análisis cromosómico o por pruebas moleculares basadas en la PCR. Otro dato de laboratorio propio de LMC es la ausencia casi absoluta de fosfatasa alcalina leucocitaria. Por el contrario, las reacciones leucemoides y otros PMP crónicos suelen asociarse a aumento de dicha fosfatasa en los leucocitos. El único trastorno hematológico que se acompaña de fosfatasa alcalina leucocitaria baja es la hemoglobinuria paroxística nocturna, que no tiene ninguna semejanza con la LMC en otros aspectos y que, por tanto, se distingue fácilmente.

La LMC evoluciona de forma lentamente progresiva e, incluso sin tratamiento, puede esperarse una mediana de supervivencia de 3 años. Tras un período variable, de 3 años en promedio, el 50 % aproximadamente de los pacientes entra en una *fase acelerada*, caracterizada por la falta gradual de respuesta al tratamiento junto con anemia y trombocitopenia crecientes, y a veces con intensa basofilia en sangre periférica. Pueden aparecer otras alteraciones citogenéticas, como la trisomía 8, el isocromosoma 17q o la duplicación del Ph<sup>1</sup>. En un plazo de 6 a 12 meses, la fase acelerada se convierte en un cuadro parecido al de la leucemia aguda (*crisis blástica*). En el 50 % restante, las crisis blásticas surgen bruscamente, sin fase acelerada intermedia. En un 70 % de casos, los blastos tienen los rasgos morfológicos y citoquímicos de los mieloblastos, y en el 30 % de los pacientes los blastos contienen la enzima TdT y expresan precozmente los antígenos de la línea B, como CD10 y CD19. En raras ocasiones, los blastos se parecen a las células pre-T. Estas observaciones apoyan la idea de que la célula diana de la transformación neoplásica es una célula madre pluripotencial.

En la fase estable, la LMC se puede controlar usando agentes quimioterápicos en dosis bajas, si bien éstos no impiden la evolución progresiva hacia una crisis blástica. Por esta razón, el tratamiento que más esperanzas ofrece para prolongar la supervivencia es el trasplante alogénico de médula ósea, que resulta más eficaz cuando se realiza en la fase estable. El porcentaje de curaciones es de alrededor del 75 % cuando los pacientes tienen un donante adecuado. También se han empleado: 1) el interferón  $\alpha$ , que inhibe a las células progenitoras de la LMC por mecanismos mal conocidos y permite que la estirpe de células madre normales repueblen la médula ósea; o 2) la depuración *ex vivo* de las células madre normales residuales, utilizando para ello las condiciones de un cultivo de células que inhiben el crecimiento de los progenitores de la LMC. La finalidad es utilizar más tarde estas células madre normales para recuperar la hematopoyesis después de administrar un tratamiento citotóxico en dosis altas, potencialmente curativo.

### *Policitemia vera*

La PCV es una neoplasia que deriva de una célula madre mieloide multipotencial, y que se caracteriza por una proliferación y producción elevadas de elementos eritroides, granulocíticos y megacariocíticos. La proliferación medular excesiva se refleja en la sangre periférica por eritrocitosis (policitemia), granulocitosis y trombocitosis, pero la alteración responsable de casi todos los síntomas es el aumento absoluto de la masa eritrocitaria. La PCV debe diferenciarse de la policitemia relativa secundaria a hemoconcentración (Capítulo 14) y de otras causas de policitemia absoluta.

**Fisiopatología.** Las células progenitoras de la PCV requieren cantidades sumamente pequeñas de eritropoyetina y de otros factores del crecimiento hematopoyético para su proliferación y supervivencia<sup>76</sup>. Esto explica el hecho de que la PCV curse con niveles séricos prácticamente indetectables de eritropoyetina, mientras que casi todas las demás formas de policitemia absoluta son secundarias al aumento de eritropoyetina. En la PCV ni siquiera una pesquisa completa de las mutaciones adquiridas de los receptores de la eritropoyetina ha dado resultado. Quizá se descubra que la independencia del factor de crecimiento de las células de la PCV se debe a las mutaciones de uno o más factores comunes a las vías de señalización de numerosos factores del crecimiento hematopoyético.

**MORFOLOGÍA.** Hay hiper celularidad medular, aunque es frecuente observar algo de grasa residual. El aumento de los progenitores eritroides puede ser bastante sutil, y suele acompañarse de mayor número de megacariocitos y de los precursores granulocíticos en maduración. En un 10 % de los pacientes aproximadamente, la médula ósea muestra un aumento moderado a intenso de las fibras de reticulina en el momento del diagnóstico. En las primeras fases evolutivas de la PCV, cuando la hematopoyesis extramedular es mínima, suele haber ligeras organomegalias debidas en gran parte a congestión. En los frotis de sangre periférica es frecuente encontrar aumento de basófilos y unas plaquetas anormalmente grandes.

En fases tardías de la enfermedad, la médula ósea puede evolucionar a la fase «de agotamiento», caracterizada por una fibrosis que ocupa los espacios intertrabeculares y que desplaza a las células hematopoyéticas. En ese momento, aumenta la hematopoyesis extramedular en el bazo y el hígado, lo que acentúa las organomegalias (Fig. 15-34). También puede producirse la transformación neoplásica hacia una LMA típica desde el punto de vista morfológico.

**Evolución clínica.** La PCV aparece insidiosamente en personas que por lo general ya han sobrepasado la mediana edad (comienzo: 60 años aproximadamente). *La mayoría de los síntomas tienen relación con el aumento de la masa eritrocitaria*, que suele manifestarse por elevación del hematócrito acompañada habitualmente de aumento del volumen total de sangre; la conjunción de estos dos factores favorece un flujo sanguíneo anormal, la distensión de los vasos y la estasis vascular. Gran parte del exceso de sangre se remansa en la circulación venosa, que está muy distendida. Por tanto, los pacientes tienen un aspecto pletórico y algo cianótico, debido a que la sangre desoxigenada se estanca en los vasos periféricos. Alrededor del 70 % de los pacientes son hipertensos y, a menudo, se quejan de cefalea, mareos y síntomas gastrointestinales. También es frecuente el prurito intenso y una tendencia exagerada a la aparición de úlceras pépticas, manifestaciones ambas que posiblemente se deban a mayor liberación de histamina por los basófilos. El elevado recambio celular produce hiperuricemia, y un 5 a 10 % de los casos presentan síntomas de gota.

Más alarmante es que el flujo sanguíneo normal (y posiblemente las alteraciones funcionales de las plaquetas) implican mayor riesgo de hemorragias importantes y de episodios de trombosis. Alrededor del 25 % de los pacientes acuden por primera vez al médico por fenómenos trombóticos, que suelen manifestarse por trombosis de las venas profundas, infarto de miocardio o ictus apoplético. Otras localizaciones frecuentes de las trombosis son: las venas hepáticas (que dan lugar al síndrome de Budd-Chiari), las venas porta y mesentéricas (causantes de infarto intestinal) y los senos venosos del cerebro (que producen ictus hemorrágicos). También suele haber hemorragias intrascendentes (epistaxis, encías sangrantes), mientras que las hemorragias que amenazan la vida se producen en un 5 a 10 % de los casos.

La concentración de hemoglobina oscila entre 14 y 28 g/dL, con cifras de hematócrito del 60 % o más. A veces, las hemorragias crónicas pueden producir ferropenia. En algunos casos, el déficit de hierro puede inhibir la eritropoyesis lo suficiente para que el hematócrito descienda a sus límites normales, un raro ejemplo de dos defectos que se contrarrestan mutuamente para *corregir* una alteración de laboratorio. La cifra de leucocitos suele estar elevada, entre 12 000 y 50 000/mm<sup>3</sup>, y a menudo hay más de 500 000 plaquetas/mm<sup>3</sup>. A diferencia de la LMC, los niveles de fosfatasa alcalina leucocitaria son superiores a lo normal, y no hay Ph<sup>1</sup>. Las plaquetas suelen tener alteraciones morfológicas, tales como formas gigantes y fragmentos de megacariocitos, y los estudios de su función demuestran defectos de la agregación plaquetaria.

Los pacientes no tratados mueren por hemorragias o trombosis en un plazo de meses después del diagnóstico. Sin embargo, si la masa eritrocitaria se mantiene cerca de sus niveles normales por medio de sangrías, se puede conseguir una mediana de supervivencia de 10 años.

Al prolongarse la vida con el tratamiento, se ha observado que *la evolución natural de la PCV implica el paso gradual a una fase de agotamiento durante la cual aparecen manifestaciones clínicas y anatómicas de mielofibrosis con metaplasia mieloide*. Cerca del 15 a 20 % de los pacientes sufren esta transformación pasado un plazo de 10 años, por término medio. Esta transición es desencadenada por una fibrosis de la médula ósea (mielofibrosis), que se caracteriza por una extensa hematopoyesis extramedular, principalmente del bazo, ór-



Figura 15-34

Policitemia vera (fase «de agotamiento»). Esplenomegalia masiva (peso del bazo, 3020 g; normal 150-200 g) debida en gran parte a la hematopoyesis extramedular que aparece en los casos de mielofibrosis medular avanzada. (Cortesía del Dr. Mark Fleming, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

gano que aumenta mucho de tamaño. Se desconoce la patogenia de esta transformación.

Algunos pacientes con PCV evolucionan finalmente hacia una LMA, pero con mucha menor frecuencia que en la LMC. La LMA aparece en un 2 % de los casos tratados solamente con sangrías<sup>77</sup>, pero se ha observado hasta en el 15 % de quienes reciben un tratamiento mielosupresor con fármacos alquilantes, o de irradiación de la médula con fósforo radiactivo, agentes ambos que son mutágenos. El tratamiento de elección actual son las sangrías, por su eficacia y ausencia de riesgos. A diferencia de la LMC, raramente se observa la transformación en una LLA, lo que posiblemente indica que la célula diana de la transformación neoplásica es una célula progenitora comprometida con la diferenciación mieloide.

### Trombocitosis esencial

En este trastorno de las células madre hematopoyéticas, que es la forma menos frecuente de los PMP, la excesiva proliferación y producción celular se circunscribe en gran parte a los elementos megacariocíticos, y los pacientes presentan cifras de plaquetas superiores a  $600\,000/\text{mm}^3$  (Fig. 15-35). Como los PMP crónicos cursan con recuentos elevados de plaquetas, la trombocitosis esencial es un proceso que se diagnostica por exclusión. Por definición, no se encuentran los rasgos característicos de otros PMP crónicos. También hay que diferenciarla de las trombocitosis reactivas o secundarias, debidas por ejemplo a procesos inflamatorios, a asplenia y a déficit de hierro. Se desconoce el trasfondo patogénico de la trombocitosis esencial.

Lo mejor para excluir otros PMP crónicos es el examen de la médula ósea: suele haber aumento ligero a moderado de la celularidad. Es frecuente que exista un número aumentado de megacariocitos y formas anormalmente grandes. Puede verse depósito de fibrillas de reticulina fina, pero falta la evidente fibrosis característica de la mielofibrosis con metaplasia mieloide. *En los frotis de sangre periférica suelen encontrarse plaquetas anormalmente grandes* (Fig. 15-35), acompañadas con frecuencia de ligera leucocitosis.

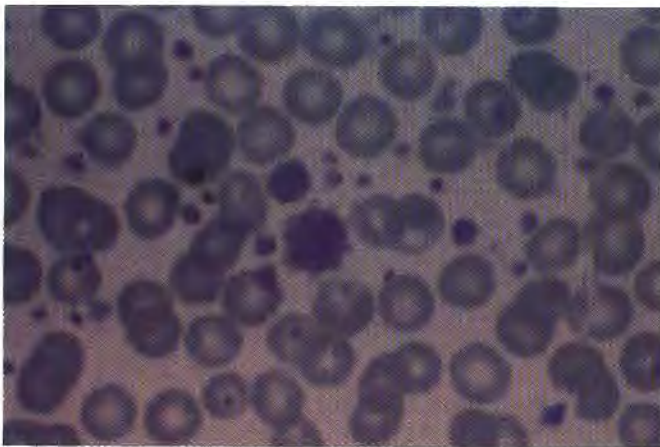


Figura 15-35

Trombocitosis esencial (TE). Frotis de sangre periférica que revela una intensa trombocitosis, además de plaquetas gigantes cuyo tamaño se aproxima al de los hematíes que las rodean. (Cortesía de la Dra. Jacqueline Mitus.)

Las principales manifestaciones clínicas son las trombosis y las hemorragias, que probablemente dependen de alteraciones cualitativas y cuantitativas de las plaquetas. La trombocitosis esencial es un proceso insidioso con largos períodos asintomáticos salpicados de vez en cuando por crisis trombóticas o hemorrágicas. La mediana de la supervivencia es de 12 a 15 años.

### Mielofibrosis con metaplasia mieloide

La mielofibrosis con metaplasia mieloide, como otros PMP, se debe a la transformación neoplásica de una célula madre mieloide multipotencial. Sin embargo, el rasgo característico de la mielofibrosis con metaplasia mieloide, que le distingue de los demás PMP crónicos, es la precocidad con que evoluciona hacia la fibrosis medular (mielofibrosis), que es idéntica histológicamente a la fase de agotamiento de los demás PMP crónicos. La mielofibrosis inhibe la hematopoyesis medular, produciendo citopenias hemoperiféricas y una extensa hematopoyesis extramedular neoplásica en el bazo, hígado y ganglios linfáticos.

**Fisiopatología.** Los hallazgos anatomopatológicos de la mielofibrosis con metaplasia mieloide son secundarios al extenso depósito de colágeno elaborado por los fibroblastos neoplásicos de la médula ósea. Esta fibrosis desplaza irremediablemente a los elementos hematopoyéticos, incluidos las células madre, lo que va seguido de una extensa hematopoyesis extramedular del bazo, hígado y, a veces, de los ganglios linfáticos. La fibrosis medular parece deberse a la liberación inadecuada de factores fibrógenos por los megacariocitos neoplásicos<sup>78, 79</sup>. Se supone que intervienen dos factores: el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y el TGF- $\beta$ . Ambos son sintetizados por los megacariocitos y liberados a los tejidos circundantes, bien porque se escapan de las células anormales (neoplásicas) o bien porque quedan libres después de su muerte intramedular. Como se recordará, el PDGF y el TGF- $\beta$  son mitógenos de los fibroblastos. Además, el TGF- $\beta$  favorece la fibrosis y la angiogénesis, procesos ambos que se observan en la mielofibrosis. Conforme progresa la fibrosis medular, las células madre hematopoyéticas circulan en el bazo y el hígado, y dan lugar a la hematopoyesis extramedular.

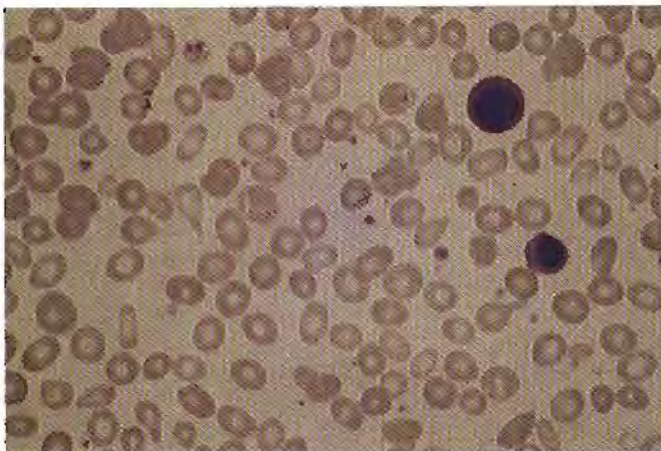
**MORFOLOGÍA.** Al principio, suele haber hiper celularidad medular con aumento de todas las líneas celulares que están en fase de maduración. Morfológicamente, los precursores eritroides y granulocíticos parecen ser normales, pero los megacariocitos son grandes, displásicos, y forman conglomerados anormales. En esta fase celular, la fibrosis es mínima. Al avanzar el proceso, la hipocelularidad se acentúa y la médula ósea se vuelve difusamente fibrosa. Incluso en esta fase pueden verse racimos de megacariocitos atípicos en medio de una fibrosis casi absoluta. En las últimas etapas evolutivas de la enfermedad, gran parte de la médula fibrosa puede haberse convertido en hueso, un cambio que se denomina **osteosclerosis**.

La desaparición de los espacios medulares por la mielofibrosis va seguida de una amplia hematopoyesis extramedular, principalmente en el bazo, que suele estar muy aumentado de tamaño, a veces hasta

4000 g (véase Fig. 15-39). Al corte, estos bazo son firmes, de color rojo grisáceo, y en ellos ha desaparecido la pulpa blanca. Puede haber numerosos infartos subcapsulares, como en la LMC. Histológicamente, se observa proliferación de las tres líneas hematopoyéticas, y con frecuencia predominan los **racimos de megacariocitos grandes**. Al principio, la hematopoyesis extramedular está confinada a los sinusoides, pero más adelante se extiende y afecta también a los cordones. Puede haber aumento moderado del tamaño del **hígado**, con focos de hematopoyesis extramedular en los sinusoides. La hematopoyesis también puede extenderse a los ganglios linfáticos, pero son poco frecuentes las adenopatías de importancia.

En los pacientes con mielofibrosis bien desarrollada, la sangre periférica muestra una serie de hallazgos característicos (Fig. 15-36). La desestructuración fibrosa del microambiente medular da lugar a la liberación indebida de progenitores eritroides nucleados y de granulocitos muy jóvenes. Esta liberación de células inmaduras desde los focos de hematopoyesis extramedular también contribuye al aspecto de la sangre periférica. **La aparición de precursores eritroides y granulocíticos en la sangre periférica se denomina leucoeritroblastosis**. Además, se observan muchos hematíes en lágrima (dacriocitos). La leucoeritroblastosis y los dacriocitos son característicos de la mielofibrosis con metaplasia mieloide, pero también pueden observarse en muchos procesos infiltrantes de la médula ósea, como las enfermedades granulomatosas y los tumores con metástasis. Otros hallazgos frecuentes, aunque inespecíficos, en sangre periférica son la basofilia y unas plaquetas anormalmente grandes.

**Evolución clínica.** La mielofibrosis con metaplasia mieloide es rara en personas menores de 60 años. Excepto cuando va precedida de PCV o de LMC, suele manifestarse clínicamente



**Figura 15-36**

Mielofibrosis con metaplasia mieloide (MMM): Irotis de sangre periférica. Se ven claramente dos precursores eritroides nucleados y varios hematíes en lágrima (dacriocitos). En otros campos se veían células mieloideas inmaduras. Un cuadro idéntico puede observarse en otras enfermedades que producen desestructuración y fibrosis de la médula ósea.

por anemia progresiva o por aumento notable del tamaño del bazo, que produce sensación de plenitud en el hipocondrio izquierdo. Los síntomas inespecíficos, como cansancio, pérdida de peso y sudores nocturnos, se deben al aumento del metabolismo asociado a la expansión de la masa de células hematopoyéticas. Debido al elevado recambio celular, el cuadro puede complicarse con hiperuricemia y gota secundaria.

Los datos de laboratorio son muy llamativos. Suele haber anemia normocrómica y normocítica de grado moderado a intenso acompañada de leucoeritroblastosis. La cifra de leucocitos suele ser normal o baja, pero puede estar muy elevada (80 000 a 100 000/mm<sup>3</sup>) durante la fase celular de la enfermedad. El recuento de plaquetas suele ser normal o elevado en el momento del diagnóstico, pero cuando la enfermedad empeora aparece trombocitopenia. Para el diagnóstico es esencial obtener una biopsia de médula ósea donde pueda detectarse el depósito precoz de reticulina o una fibrosis más avanzada.

La evolución de la enfermedad es difícil de predecir. En distintas series, la mediana de la supervivencia varía entre 1 y 5 años<sup>60</sup>. La vida está amenazada por las infecciones, episodios de trombosis, hemorragias relacionadas con alteraciones de las plaquetas y, en un 5 a 20 % de los casos, por la transformación en una LMA. En los pacientes con extensa fibrosis medular, la LMA puede surgir en focos extramedulares situados en lugares excepcionales, como los ganglios linfáticos y los tejidos blandos.

## Histiocitosis de células de Langerhans

El término *histiocitosis* es una denominación que engloba a varios procesos proliferativos de los histiocitos o macrófagos. Algunos, como los raros linfomas histiocíticos, son francamente malignos, mientras que otros, como las proliferaciones histiocíticas reactivas, son claramente benignos. Entre esos dos extremos se encuentra un pequeño grupo de procesos caracterizados por la proliferación de un tipo especial de histiocito llamado célula de Langerhans (Capítulo 6). Las histiocitosis de células de Langerhans constituyen proliferaciones clonales de estas células dendríticas presentadoras de los antígenos<sup>61</sup>, que se observan fácilmente en la piel en condiciones normales, pero que también pueden encontrarse en otros órganos.

Antiguamente, estos procesos se llamaban histiocitosis X y se dividían en tres grupos: *la enfermedad de Letterer-Siwe, la enfermedad de Hand-Schüller-Christian y el granuloma eosinófilo*. Actualmente, se supone que estas tres entidades son formas distintas de manifestación de un mismo proceso básico. Las células tumorales de todos ellos son dendríticas, actúan presentando a los antígenos, y expresan HLA-DR y CD1a<sup>62</sup>. Tienen un citoplasma abundante, y a menudo vacuolado, y núcleos ovalados vesiculosos o con muescas. *Es típico que el citoplasma contenga cuerpos HX (granulaciones de Birbeck), que con el microscopio electrónico forman estructuras tubulares parecidas a bastoncillos pentalaminares, con una periodicidad característica y, a veces, un extremo final dilatado (aspecto de raqueta de tenis)* (Fig. 15-37). No obstante, el microscopio electrónico no detecta las granulaciones de Birbeck en todas las células tumorales, y por eso las técnicas inmunohistoquímicas ayudan al diagnóstico si con ellas se descubre la expresión de CD1.

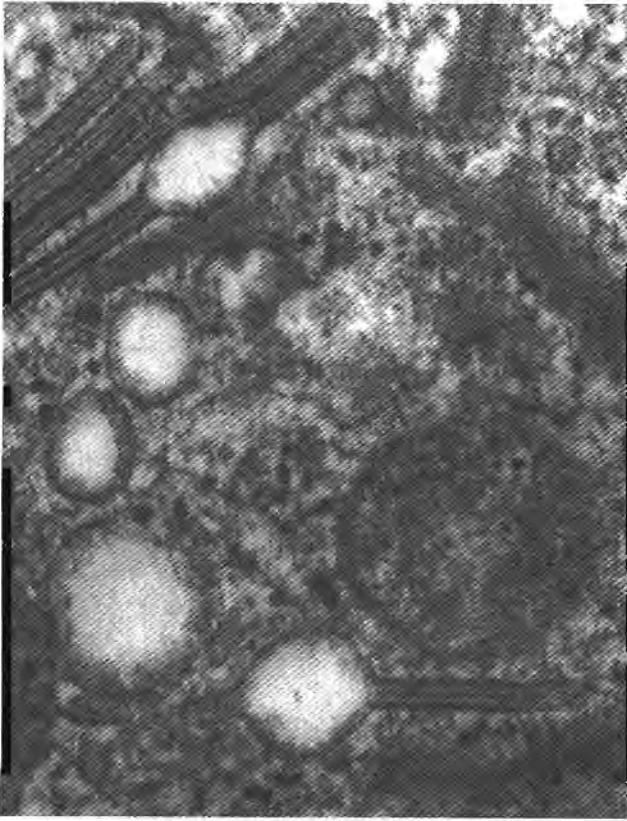


Figura 15-37

Histiocitosis de células de Langerhans. En esta microfotografía con microscopio electrónico se observan granulaciones de Birbeck en forma de bastoncillos con una periodicidad característica y una dilatación de su extremo terminal. (Cortesía del Dr. George Murphy, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia.)

La *histiocitosis de células de Langerhans* se manifiesta por tres entidades anatomoclínicas. La forma aguda diseminada (*enfermedad de Letterer-Siwe*) suele aparecer antes de los 2 años de edad, aunque de vez en cuando afecta a los adultos. La manifestación clínica predominante son las lesiones cutáneas parecidas a una erupción seborreica, debidas a infiltración de la piel por los histiocitos de Langerhans, y que afecta a la cara anterior del tronco, espalda y cuero cabelludo. La mayoría de los pacientes afectados tienen también hepatomegalia, adenopatías, lesiones pulmonares y, finalmente, lesiones osteolíticas destructivas. La extensa infiltración de la médula ósea suele causar anemia, trombocitopenia y predisposición a las infecciones repetidas, como otitis media y mastoiditis. Si no se trata, el curso de la enfermedad es rápidamente mortal. Con una quimioterapia enérgica, un 50 % de los pacientes vive a los 5 años.

La *histiocitosis de células de Langerhans unifocal y multifocal (granuloma eosinófilo unifocal y multifocal)* se caracteriza por acumulaciones expansivas y erosivas de células de Langerhans dentro, generalmente, de la cavidad medular de los huesos. Los histiocitos están mezclados en proporciones variables con eosinófilos, linfocitos, células plasmáticas y neutrófilos. El componente eosinófilo varía desde formas maduras, pero dispersas, hasta masas de eosinófilos dispuestos en

sábanas. Prácticamente, cualquier hueso del sistema esquelético puede resultar afectado, pero las localizaciones más frecuentes son: la bóveda craneal, costillas y fémur. Pueden encontrarse lesiones similares en la piel, pulmones o el estómago, bien como lesiones unifocales o bien formando parte de una afectación multifocal.

Las *lesiones unifocales* suelen afectar al esqueleto. Pueden ser asintomáticas o causar dolores espontáneos y provocados y, a veces, fracturas espontáneas. Este proceso tiene un curso insidioso, y puede curar espontáneamente o después de una irradiación o extirpación local.

La *histiocitosis multifocal de células de Langerhans* suele afectar a los niños, y produce fiebre, erupciones difusas, especialmente en el cuero cabelludo y conductos auditivos, y episodios frecuentes de otitis media, mastoiditis e infecciones de las vías respiratorias superiores. Los infiltrados de células de Langerhans pueden dar lugar a adenopatías ligeras, hepatomegalia y esplenomegalia. En un 50 % aproximadamente de pacientes, la afectación de la porción posterior del tallo hipotálamo-hipofisario produce diabetes insípida. El conjunto de osteólisis de la bóveda craneal, diabetes insípida y exofthalmos se conoce como *triada de Hand-Schüller-Christian*. Muchos pacientes se benefician de la regresión espontánea de este proceso; otros pueden ser tratados con quimioterapia.

## FACTORES ETIOPATOGÉNICOS DE LAS NEOPLASIAS LEUCOCITARIAS: RESUMEN Y PERSPECTIVAS

Después de describir tantas variedades de neoplasias leucocitarias, conviene revisar algunos aspectos comunes relativos a sus causas y mecanismos patogénicos:

### ■ *Translocaciones cromosómicas y oncogenes*

- En primer lugar, hemos visto que en la mayoría de las neoplasias leucocitarias existen alteraciones cariotípicas no aleatorias, sobre todo translocaciones. A nivel molecular, las translocaciones se deben normalmente a la fusión de elementos procedentes de dos genes. En algunas translocaciones, las roturas del DNA se producen dentro de la secuencia codificadora de los genes afectados, y da lugar a la formación de un gen de fusión que codifica una proteína química enteramente nueva. En otras translocaciones, la secuencia codificadora del gen está yuxtapuesta a los elementos reguladores no codificadores del segundo gen (a menudo un locus de los receptores de Ig o de las células T), dando lugar a una expresión inadecuada.
- Ciertos reordenamientos cromosómicos que afectan a los protooncogenes se asocian específicamente a determinados tumores hematológicos. Así, los reordenamientos de *TAL-1* se encuentran únicamente en la LLA de células pre-T, y los reordenamientos de *CBF* se observan sólo en la LMA.
- Por el contrario, otros genes están mal regulados en las formas histogenéticamente heterogéneas de las neoplasias leucocitarias. Por ejemplo, el  $Ph^1$  puede encontrarse en la LMA, la LLA y la LMC. Es posible que esos onco-

genes de amplio espectro tengan efectos más extensos sobre la proliferación o la diferenciación de los progenitores hematolinfoides.

- En algunos casos, la disregulación de ciertos oncogenes produce tumores hematolinfoides en los modelos experimentales que se parecen mucho a sus equivalentes en el hombre, demostrándose así que esas lesiones genéticas constituyen un paso decisivo de la carcinogénesis. Por ejemplo, la expresión del gen *PML-RAR $\alpha$*  en los progenitores de la médula ósea del ratón da lugar a la aparición de una LMA que responde al tratamiento con ácido retinoico<sup>83,84</sup>, como ocurre en la LMA M3 del ser humano.

#### ■ Factores genéticos heredados

- Como se expone en el Capítulo 8, los individuos afectados por enfermedades genéticas que favorecen la inestabilidad del genoma, como son el síndrome de Bloom, la anemia de Fanconi y la ataxia-telangiectasia, están más expuestos a padecer una leucemia aguda<sup>85</sup>. Además, el síndrome de Down (trisomía 21) y la neurofibromatosis de tipo 1 se asocian a mayor incidencia de leucemias durante la niñez.

#### ■ Virus y agentes ambientales

- Hay tres virus implicados como agentes causales: el HTLV-1, el VEB y el virus herpes 8 humano. Ya se han estudiado los posibles mecanismos de la transformación neoplásica por acción de los agentes virales (Capítulos 7 y 8).
- Algunos factores ambientales que estimulan prolongadamente al sistema inmunitario predisponen a las neoplasias linfoides. Los ejemplos más evidentes de asociación son: la infección por *Helicobacter pylori* y la aparición en el estómago de un linfoma de la zona marginal<sup>37</sup>, y la enteropatía sensible al gluten y el linfoma intestinal de células T<sup>86</sup>.

#### ■ Factores iatrogénicos

- La radioterapia y algunas pautas de quimioterapia antineoplásica aumentan paradójicamente el riesgo de una ulterior neoplasia hematolinfoide, como SMD, LMA y LNH. Se supone que esta asociación deriva de los efectos mutágenos de la radiación ionizante y de los fármacos antineoplásicos sobre los progenitores hematolinfoides.



## El bazo

### EL BAZO NORMAL

El bazo es para el aparato circulatorio lo que los ganglios linfáticos son para el sistema linfático. Entre sus funciones está la de filtrar la sangre circulante de todas sus partículas o *cuerpos extraños*, incluidas las células hemáticas caducas y dañadas, y la de participar en la respuesta inmunitaria contra todos los antígenos vehiculados por la sangre. El bazo, que ha sido diseñado ingeniosamente para cumplir estas funciones, es un importante almacén de células mononucleares fagocíticas, en la pulpa roja, y de células linfoides, en la pulpa blanca. Normalmente, el bazo del adulto pesa unos 150 g y mide 12 cm de largo, por 7 cm de ancho y 3 cm de grueso. Está encerrado dentro de una cápsula brillante de tejido conjuntivo y de color gris pizarra, a través de la cual puede verse al parénquima tisular, oscuro y friable, del bazo. La superficie de sección del bazo está salpicada por un punteado gris, los folículos esplénicos de Malpighio, que constituyen la pulpa blanca. En el espesor tridimensional del bazo, la pulpa blanca forma vainas periarteriales de células linfoides que rodean a las arterias; son más abundantes alrededor de las ramas más gruesas y disminuyen progresivamente conforme la red arterial penetra en el tejido esplénico. Un corte transversal de estas estructuras descubre la existencia de una arteria central rodeada excéntricamente por un collar de linfocitos T, la llamada vaina linfática periarteriolar. Las vainas linfáticas se expanden a intervalos, generalmente hacia un lado de la arteria, y forman nódulos linfoides

compuestos principalmente por linfocitos B (Fig. 15-38). Bajo la acción de los estímulos antigénicos, los característicos centros germinales forman en su interior estas áreas de células B. Finalmente, el sistema arterial termina en las finas arteriolas peniciliares, que al principio están encerradas dentro del delgado manto de los linfocitos, pero después penetran en la pulpa roja dejando detrás a sus «compañeros de viaje».

La pulpa roja del bazo está atravesada por numerosos sinusoides vasculares de pared delgada, separados de los cordones esplénicos o *cordones de Billroth*. El revestimiento endotelial de los sinusoides es discontinuo, o de tipo «abierto», y permite que las células sanguíneas pasen a través de los sinusoides y los cordones. Los cordones esplénicos, parecidos a esponjas, están formados por un laberinto de macrófagos unidos laxamente por largas expansiones dendríticas, creando de ese modo un filtro tanto físico como funcional, a través del cual la sangre puede deslizarse lentamente.

Muchos suponen que la sangre que atraviesa la pulpa roja sigue dos caminos para llegar a las venas esplénicas<sup>87</sup>. Parte del flujo capilar entra por los cordones esplénicos y se filtra en ellos lentamente para pasar luego a los sinusoides esplénicos circundantes hasta llegar a las venas; ésta es la llamada circulación abierta, que funcionalmente constituye el compartimiento lento. La otra ruta consiste en el paso directo desde los capilares a las venas esplénicas sin la etapa intermedia de circulación por los cordones. Lógicamente, este *circuito cerrado* es el compartimiento más rápido. Según las ideas actuales, so-

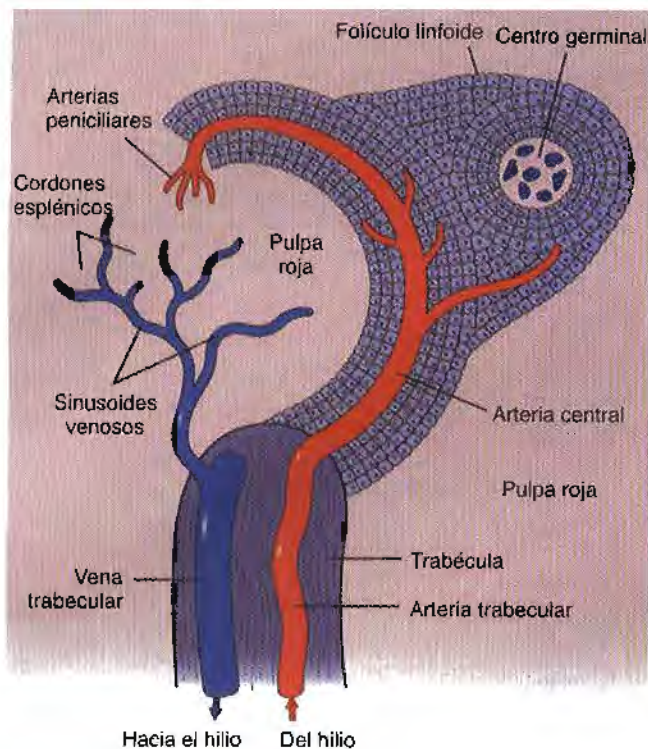


Figura 15-38

Dibujo esquemático de la arquitectura normal del bazo. (Modificado de Faller DV: Diseases of the spleen. En Wyngaarden JB, Smith LH [eds]: Cecil Textbook of Medicine, 18th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1988, p. 1036.)

lo una pequeña parte de la sangre que llega al bazo en cualquier momento sigue la ruta *abierta*. No obstante, a lo largo de las 24 horas del día, toda la sangre atraviesa el lecho de los cordones esplénicos y allí se pone en contacto con los macrófagos fagocíticos, muy sensibles y eficaces, que son capaces de filtrar la sangre.

La mayoría de las alteraciones anatómicas del bazo son secundarias a alguna enfermedad general y, por tanto, se deducen fácilmente conociendo la función esplénica normal. Estas funciones pueden separarse en cuatro grupos:

1. *La filtración de los elementos formes de la sangre defectuosos* por los fagocitos de los cordones del bazo es una de las principales funciones del bazo<sup>88</sup>. Cada día se destruyen alrededor de 1/120 hematíes gracias a la fagocitosis del sistema reticuloendotelial. Esto supone la eliminación de unos  $2 \times 10^{11}$  hematíes/día en un adulto de 70 kg, la mitad aproximadamente de los cuales son englobados por los macrófagos esplénicos. Los fagocitos del bazo son también muy eficaces, destruyendo selectivamente a los hematíes y leucocitos dañados, a los hematíes que se han convertido en elementos extraños por estar recubiertos de anticuerpos, y a los hematíes anormales que se encuentran en algunas anemias (p. ej., esferocitosis hereditaria, anemia de células falciformes). Ya se ha señalado antes (Capítulo 14) que los hematíes han de deformarse intensamente para atravesar los cordones del bazo y pasar a los sinusoides. En algunas anemias hemolíticas, cuando la membrana eritrocitaria pierde su capacidad para deformarse, los hematíes anorma-

les son atrapados en los cordones y fagocitados a continuación por los macrófagos que allí existen. Estos macrófagos no sólo eliminan a los hematíes, sino que los *picotean*, y pueden arrancarles hábilmente ciertas inclusiones como los cuerpos de Heinz sin destruir al hematíe. Los fagocitos también son capaces de eliminar otras partículas de la sangre, como bacterias, restos celulares y las macromoléculas anormales que se forman en algunos errores congénitos del metabolismo (p. ej., en la enfermedad de Gaucher, enfermedad de Niemann-Pick).

2. El bazo es un importante órgano secundario del sistema inmunitario. La malla reticular de las vainas linfáticas atrapa a los antígenos, permitiendo que se pongan en contacto con los linfocitos efectores.
3. El bazo es una fuente de células linforreticulares y a veces de células hematopoyéticas. El bazo deja de funcionar como órgano hematopoyético antes de nacer, pero la hematopoyesis extramedular dentro del bazo puede reactivarse en las anemias graves.
4. Gracias a su rica vascularización y a su función fagocitaria, el bazo constituye también un órgano de reserva y de depósito de los componentes sanguíneos. En el ser humano, el bazo normal alberga sólo un 30 a 40 % de los eritrocitos, pero cuando hay esplenomegalia, este reservorio aumenta mucho. El bazo normal también almacena un 30 a 40 % de toda la masa plaquetaria del organismo. En la esplenomegalia, esta reserva de plaquetas puede llegar a representar el 80 a 90 % de toda la masa plaquetaria. De igual modo, el bazo aumentado de tamaño puede atrapar leucocitos en cantidad suficiente para causar leucopenia.

En vista de todas estas funciones, no debe extrañar que el bazo se afecte secundariamente en gran número de procesos generales. Como es el órgano que alberga a mayor número de elementos del sistema mononuclear fagocítico, el bazo participa en todos los procesos inflamatorios sistémicos, así como en los trastornos hematopoyéticos generalizados y en muchas alteraciones metabólicas. En cambio, rara vez es asiento de una enfermedad primaria. Cuando el bazo participa en una enfermedad general, suele aumentar de tamaño y, por tanto, la esplenomegalia es una manifestación importante de los procesos que afectan a este órgano.

## ESPLENOMEGALIA

El aumento de tamaño del bazo es a veces una pista diagnóstica importante que denuncia la existencia de una enfermedad subyacente, pero la propia esplenomegalia puede causar problemas. Cuando el bazo se agranda lo suficiente, puede causar una sensación de pesadez u ocupación en el hipocostrio izquierdo del abdomen, y al comprimir el estómago provoca molestias después de comer. Además, su función de depósito puede causar el secuestro de un número considerable de elementos sanguíneos, dando lugar al síndrome llamado *hiperesplenismo*, que se caracteriza por la tríada de: 1) esplenomegalia; 2) descenso de uno o más de los elementos formes de la sangre, que va seguido de anemia, leucopenia, trombocitopenia, aisladamente o en cualquier combinación, y de hiperplasia de los precursores medulares de la línea celular afectada; y 3) la corrección de la(s) citopenia(s) sanguínea(s)



con la esplenectomía. La causa exacta de este síndrome sigue siendo dudosa, pero la explicación más probable de las citopenias parece ser el secuestro excesivo de las células y la consecutiva lisis exagerada de las mismas por los macrófagos esplénicos.

En la Tabla 15-10 se citan los procesos que se asocian a esplenomegalia. La esplenomegalia de casi todos esos procesos ya se ha estudiado en otras partes de esta obra. Quedan sólo algunos procesos por comentar.

## Esplenitis aguda inespecífica

El aumento del bazo, llamado a veces *tumoración o masa esplénica aguda*, aparece en cualquier infección vehiculada por la sangre. En esas infecciones, la reacción esplénica inespecífica pueden causarla no sólo los propios agentes microbiológicos, sino también los productos secundarios de la enfermedad inflamatoria.

**Tabla 15-10. PROCESOS ASOCIADOS A ESPLENOMEGALIA**

### Infecciones

Esplenitis inespecífica  
 Mononucleosis infecciosa  
 Tuberculosis  
 Fiebre tifoidea  
 Brucelosis  
 Citomegalovirus  
 Sífilis  
 Paludismo  
 Histoplasmosis  
 Toxoplasmosis  
 Kala-azar  
 Tripanosomiasis  
 Esquistosomiasis  
 Leishmaniasis  
 Equinococosis

### Cuadros congestivos debidos a hipertensión portal

Cirrosis hepática  
 Trombosis venosa portal o esplénica  
 Insuficiencia cardíaca

### Procesos linfohematológicos

Enfermedad de Hodgkin  
 Leucemia/linfomas no hodgkinianos  
 Mieloma múltiple  
 Procesos mieloproliferativos  
 Anemias hemolíticas  
 Púrpura trombocitopénica

### Procesos inmunitario-inflamatorios

Artritis reumatoide  
 Lupus eritematoso sistémico

### Enfermedades por depósito

Enfermedad de Gaucher  
 Enfermedad de Niemann-Pick  
 Mucopolisacaridosis

### Otros

Amiloidosis  
 Quistes y neoplasias primarias  
 Neoplasias secundarias

**MORFOLOGÍA.** El bazo está aumentado de tamaño (hasta 200 a 400 g) y blando. La sustancia esplénica es lo bastante blanda para derramarse libremente desde la superficie de corte. Microscópicamente, el principal cambio es la congestión aguda de la pulpa roja, que puede invadir y borrar prácticamente a los folículos linfoides. A veces, existe un infiltrado de neutrófilos, células plasmáticas y algún que otro eosinófilo que ocupa toda la pulpa blanca y roja. También puede haber necrosis aguda del centro de los folículos esplénicos, especialmente cuando el agente causal es un estreptococo hemolítico. Raras veces se observa la formación de abscesos.

## Esplenomegalia congestiva

La congestión venosa crónica o persistente puede aumentar el tamaño del bazo, produciendo una *esplenomegalia congestiva*. La congestión venosa puede deberse a trastornos de la circulación general, a disminución del drenaje venoso portal dentro del hígado, o a procesos obstructivos de las venas porta o esplénica. Todos estos trastornos dan lugar finalmente a hipertensión de las venas porta o esplénica. Se encuentra *congestión venosa central, o de causa circulatoria general* en la descompensación cardíaca del hemicardio derecho, que puede ser secundaria a una valvulopatía tricuspídea o pulmonar, al cor pulmonale crónico o a una previa insuficiencia cardíaca izquierda. Esta congestión pasiva crónica sólo produce aumento moderado del tamaño del bazo; rara vez excede los 500 g de peso.

*Las únicas causas frecuentes de una intensa esplenomegalia congestiva son las diversas formas de la cirrosis hepática.* La cicatrización fibrosa difusa de las cirrosis alcohólicas y pigmentarias son las que producen las esplenomegalias más voluminosas. Con menos frecuencia se deben a otras formas de cirrosis.

También aparece esplenomegalia congestiva si hay obstrucción de la porta extrahepática o de la vena esplénica. La obstrucción venosa puede deberse a *trombosis espontánea de la vena porta*, que suele asociarse a algún proceso obstructivo intrahepático, o puede comenzar por una afectación inflamatoria de la porta (*pileflebitis*), como la que aparece tras una infección peritoneal. La trombosis de la vena esplénica puede aparecer como consecuencia de una compresión tumoral a partir de órganos próximos, por ejemplo, de un carcinoma gástrico o del páncreas.

**MORFOLOGÍA.** La esplenomegalia congestiva de larga duración produce un aumento considerable del tamaño del bazo (1000 g o más); la consistencia del órgano es firme y, a veces, cada vez mayor a medida que se vuelve más prolongada la congestión. El bazo puede llegar a pesar 5000 g. La cápsula puede estar engrosada y fibrosa pero, por lo demás, no está afectada. La superficie de corte ofrece un aspecto carnoso y su color varía de gris rojizo a rojo intenso, según la intensidad de la fibrosis. Con frecuencia, los corpúsculos de Malpighio están poco diferenciados. Microscópicamente, la pulpa está in-

vacuada por hematíes al principio, pero con el tiempo se vuelve cada vez más fibrosa y rica en células. El aumento de la presión portal favorece el depósito de colágeno en la membrana basal de los sinusoides, que aparecen dilatados debido a la rigidez de sus paredes. La disminución consiguiente del flujo de sangre desde los cordones a los sinusoides implica un contacto más prolongado de las células sanguíneas con los macrófagos de los cordones, lo que va seguido de mayor destrucción de aquéllas (hiperesplenismo)<sup>69</sup>. Puede haber focos hemorrágicos recientes o antiguos y depósitos de hemosiderina en los histiocitos. Cuando estos focos hemorrágicos se organizan, dan lugar a los nódulos de Gandy-Garnina: focos de fibrosis donde existen depósitos de sales de hierro y de calcio incrustados en el tejido conjuntivo y las fibras elásticas.

## Infartos esplénicos

Los infartos esplénicos son lesiones relativamente frecuentes. Se producen por oclusión de la arteria esplénica principal o de cualquiera de sus ramas secundarias debida casi siempre a embolias procedentes del corazón. El bazo, junto con los riñones y el cerebro, son uno de los lugares donde asientan con más frecuencia las embolias de la circulación general. Los infartos pueden ser pequeños o grandes, únicos o múltiples y, a veces, afectan a todo el órgano. Suelen ser infartos blancos, de tipo anémico. Los infartos sépticos se observan en la endocarditis infecciosa de las válvulas del lado izquierdo del corazón.

**MORFOLOGÍA.** Los infartos son típicamente pálidos y tienen forma de cuña, con su base en la periferia del órgano, donde la cápsula suele estar cubierta de fibrina (Fig. 15-39). El aspecto del infarto séptico es distinto, y se caracteriza por la aparición de una manifiesta necrosis supurada. Durante la curación de los infartos esplénicos pueden formarse grandes cicatrices deprimidas.

## NEOPLASIAS DEL BAZO

Salvo los tumores del sistema linfohematopoyético, las neoplasias del bazo son raras. Cuando aparecen, producen esplenomegalia. En el bazo pueden surgir los siguientes tumores benignos: fibromas, osteomas, condromas, linfangiomas y hemangiomas. Los dos últimos son los más frecuentes y a menudo son de tipo cavernoso. Algunos hemangiomas son más bien hamartomas que neoplasias. Como ya se ha estudiado, hay afectación del bazo en diversas leucemias y linfomas.

## ALTERACIONES CONGÉNITAS

La ausencia completa del bazo es rara y suele asociarse a otras alteraciones congénitas, como *situs inversus* y malfor-



Figura 15-39

Infartos esplénicos. Se observan numerosos infartos bien delimitados en este bazo (con un peso de 2820 g; normal 150-200 g) que está masivamente aumentado de tamaño por una hematopoyesis extramedular secundaria a mielofibrosis de la médula ósea. Los infartos recientes son hemorrágicos, mientras que los infartos más antiguos y fibrosos son de color amarillo grisáceo pálido.

maciones cardíacas. La *hipoplasia del bazo* es algo más frecuente.

Los *bazos accesorios* son frecuentes y, sean únicos o múltiples, se encuentran en una de cada tres a cinco necropsias. Suelen ser pequeñas estructuras redondas, idénticas al bazo normal tanto histológica como funcionalmente, y reaccionan a distintos estímulos de la misma manera. Generalmente están situados en el ligamento gastroesplénico o en la cola del páncreas, pero a veces se encuentran en el epiplón o en el mesenterio del intestino delgado o del colon. Los bazos accesorios pueden tener mucha importancia clínica. En algunos trastornos hematológicos, como la esferocitosis hereditaria, la púrpura trombocitopénica y el hiperesplenismo, el tratamiento habitual es la esplenectomía. Pero si durante esta intervención pasa desapercibido un gran bazo accesorio, puede que desaparezca el beneficio que se busca con la extirpación definitiva del bazo.

## ROTURA DEL BAZO

La rotura del bazo suele deberse a una lesión por aplastamiento o a una deflagración intensa. Con menos frecuencia, se produce sin traumatismo evidente, fenómeno que se llama rotura espontánea. Hay una máxima clínica que afirma que el bazo normal no se rompe nunca espontáneamente. En todos los casos de rotura sin traumatismo evidente debe sospecharse un proceso subyacente que ha favorecido el aumento de tamaño o la fragilidad de este órgano. La rotura espontánea se produce sobre todo en la mononucleosis infecciosa, paludismo, fiebre tifoidea, leucemias y en las demás formas de esplenitis aguda. La rotura suele ir seguida de una copiosa hemorragia intraperitoneal, que a veces es masiva. Esta situación debe tratarse rápidamente con extirpación quirúrgica del bazo para evitar la muerte por pérdida de sangre y shock.



## El timo

### EL TIMO NORMAL

El timo, un órgano antiguamente inmerso en la oscuridad del mediastino, ha resurgido para desempeñar un papel estelar en la inmunidad celular, como se detalla en el Capítulo 7. Nuestro interés se centra ahora en los procesos patológicos del propio órgano.

El timo procede embriológicamente de la tercera y, a veces, de la cuarta pareja de bolsas faríngeas, que también forman a las dos glándulas paratiroides inferiores. No es raro que a veces haya una o dos paratiroides englobadas dentro de la cápsula del timo, una alteración que es la pesadilla para el cirujano de las paratiroides. El timo, o parte de él, puede estar situado ectópicamente en el cuello o en la superficie de la pleura. Al nacer, el timo pesa de 10 a 35 g, y su tamaño sigue aumentando hasta la pubertad, momento en el que alcanza su peso máximo, de 20 a 50 g. A partir de entonces, sufre una atrofia progresiva hasta pesar poco más de 5 a 15 g en los ancianos. Esta involución con la edad se acompaña de la sustitución del parénquima del timo por tejido fibroso. Su velocidad de crecimiento en el niño y de involución en el adulto es sumamente variable, y por eso es difícil estimar su peso a través de la edad. El timo también puede sufrir involución en los niños y los adultos jóvenes si ocurren episodios de estrés intensos, como la infección por el VIH.

El timo totalmente desarrollado tiene forma de pirámide, está bien encapsulado y formado por dos lóbulos unidos. La cápsula presenta expansiones que dividen a cada lóbulo en muchos lobulillos, cada uno de los cuales tiene una capa cortical externa que rodea a la médula central. En el timo hay varias poblaciones celulares, pero predominan las células epiteliales del timo y los linfocitos de la estirpe T (Capítulo 7). Inmediatamente por debajo de la cápsula, las células epiteliales están muy apiñadas, pero en zonas más profundas de la corteza y en la médula las células forman un entramado que contiene linfocitos. En la corteza, las células tienen citoplasma abundante, y núcleos vesiculosos, pálidos, con cromatina fina y un solo nucléolo pequeño; el citoplasma tiene expansiones que conectan con las células adyacentes. En cambio, las células epiteliales de la médula tienen solamente un citoplasma escaso desprovisto de prolongaciones de interconexión, son más ovaladas y a veces *fusiformes*, con núcleos ovales teñidos en oscuro. Estas células dispuestas en espiral forman los bien conocidos *corpúsculos de Hassall*, cuyo centro está queratinizado.

Como ya sabrán por el estudio anterior del timo en relación con la inmunidad (Capítulo 7), los progenitores de origen medular emigran al timo y allí generan las células T. En la superficie de la corteza, hay una fina capa de protimocitos relativamente grandes que expresan precozmente los marcadores de las células T (p. ej., CD2). Estas células dan lugar a timocitos más maduros que se encuentran en zonas más profundas de la corteza y en la médula. La mayoría de los timocitos corticales

son células pequeñas, compactas, que llevan consigo los marcadores CD1a, CD2 y CD3, así como CD4 y CD8. Los timocitos medulares son más escasos y de tamaño algo mayor que los corticales, y la mayoría expresan bien CD4 o bien CD8.

Además de los timocitos y de las células epiteliales, en el timo pueden encontrarse macrófagos, células dendríticas y, raras veces, neutrófilos, eosinófilos y linfocitos B, además de dispersas células mioideas (parecidas a células musculares). Las células mioideas son de especial interés porque, como se verá a continuación, el timo está relacionado de forma un tanto oscura con la miastenia grave, una enfermedad musculoesquelética de aparente origen inmunitario.

Las lesiones morfológicas del timo se asocian a varios procesos generales cuya naturaleza varía, pudiendo ser inmunitaria, hematológica y neoplásica. Las alteraciones del propio timo son poco variadas y puede ser suficiente estudiarlas en los siguientes apartados: 1) trastornos del desarrollo, 2) hiperplasia del timo, y 3) timomas. Las alteraciones que acompañan a la miastenia grave se estudian en el Capítulo 28.

### TRASTORNOS DEL DESARROLLO

Se observa *hipoplasia* o *aplasia del timo* en el síndrome de DiGeorge acompañado de falta de desarrollo de las paratiroides. Como se indica en el Capítulo 7, este proceso provoca la ausencia completa o un déficit grave de la inmunidad celular asociada, a menudo, a hipoparatiroidismo. Los defectos del desarrollo pueden afectar también al corazón y a los grandes vasos, así como a otros lugares.

Los *quistes del timo* son lesiones raras que suelen descubrirse casualmente en la necropsia o durante una intervención quirúrgica. Probablemente, son defectos del desarrollo, rara vez de más de 4 cm de diámetro; pueden ser redondos o estar ramificados, y están revestidos por un epitelio que varía de cilíndrico a estratificado. Contienen un líquido seroso o mucinoso que a menudo se altera por la presencia de sangre debida a una hemorragia reciente o antigua. Es raro que los quistes deformen el contorno del timo y carecen de trascendencia clínica.

### HIPERPLASIA DEL TIMO

El término *hiperplasia tímica* se aplica en realidad al aspecto que ofrecen los folículos linfoides situados dentro del timo y que dan lugar a lo que se llama *hiperplasia folicular del timo*. Estos folículos linfoides son iguales a los que se encuentran en los ganglios linfáticos, tienen centros germinales, y contienen células foliculares dendríticas y linfocitos B, que escasean en el timo normal. Aunque en los procesos inflamatorios crónicos e inmunitarios puede aparecer hiperplasia fo-

licular, este cambio se observa con la máxima frecuencia en la miastenia grave, estando presente en el 65 a 75 % de esos casos (Capítulo 28). Algunas veces se encuentran cambios parecidos en la enfermedad de Graves, el lupus eritematoso sistémico, la esclerodermia y la artritis reumatoide, así como en otros procesos autoinmunitarios.

## TIMOMAS

Son varias las neoplasias que pueden aparecer en el timo: tumores de células germinales, linfomas, enfermedad de Hodgkin y carcinoides, entre otros, pero el nombre de *timoma* debe restringirse a los tumores del timo formados por células epiteliales. Normalmente, estos tumores muestran un fondo escaso o abundante de células T inmaduras (timocitos), pero se trata de una población celular secundaria, que no es monoclonal ni tumoral y que, por tanto, no contribuye a la biología ni al comportamiento clínico de estas neoplasias.

Los timomas se han clasificado una y otra vez, intentando formar grupos que tuvieran utilidad clínica y pronóstica. Aquí renunciamos a ofrecer esas variadas clasificaciones: presentamos una que tiene la virtud de ser sencilla y clínicamente útil. Según esto, los timomas pueden dividirse en los siguientes grupos:

- Timoma benigno o encapsulado: citológica y biológicamente benigno.
- Timoma maligno.
  - Tipo I, llamado también *timoma invasor*: es benigno citológicamente, pero agresivo biológicamente y capaz de producir invasión local y, raras veces, diseminación a distancia.

- Tipo II, llamado también *carcinoma del timo*: citológicamente maligno, con todas las características de un cáncer y el comportamiento que le corresponde.

Todos los grupos, benignos y malignos, son tumores propios de adultos, en general mayores de 40 años, y son raros en los niños. Afectan por igual a varones y mujeres. La mayoría crecen en el mediastino anterosuperior, pero a veces lo hacen en el cuello, tiroides, hilio pulmonar o en otros lugares; son poco frecuentes en el mediastino posterior. Constituyen solamente un 20 a 30 % de los tumores del mediastino anterosuperior, porque ésta es también la localización habitual de la forma de esclerosis nodular de la EH y de ciertas variedades de LNH.

**MORFOLOGÍA.** Macroscópicamente, los timomas son masas lobuladas, de consistencia firme, color blanco grisáceo y de 15 a 20 cm de eje mayor. A veces, tienen áreas de necrosis quística y de calcificación, aunque más tarde se compruebe que eran tumores benignos biológicamente. La mayoría parecen estar encapsulados, pero casi el 20 al 25 % de ellos ofrecen una penetración evidente de la cápsula con infiltración de las estructuras y tejidos que rodean al timo.

Normalmente, los timomas están formados por lóbulos dispuestos como un rampecabezas y separados por bandas fibrosas. Con el microscopio, prácticamente todos los timomas se observan formados por una mezcla de células epiteliales y un infiltrado variable de timocitos no neoplásicos. El porcentaje relativo de elementos epiteliales y timocíticos tiene poca significación<sup>20</sup>. En los **timomas benignos**, los

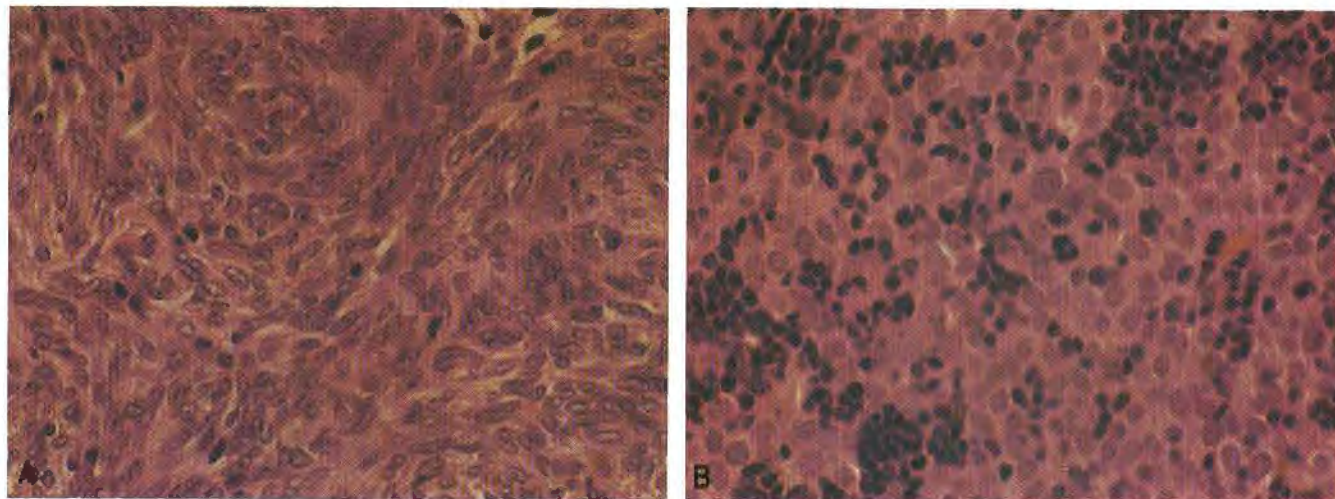


Figura 15-40

Timoma benigno y maligno. A, Timoma benigno (de tipo medular). Las células epiteliales neoplásicas están dispuestas formando un dibujo en remolinos, y muestran núcleos laxos ovales o alargados con nucléolos apenas visibles. Sólo hay intercalada alguna pequeña célula linfocítica reactiva. B, Timoma maligno de tipo I. Las células epiteliales neoplásicas tienen forma poligonal y núcleos laxos, redondos u ovales, con nucléolos poco marcados. Existen numerosas células linfocíticas intercaladas, pequeñas y reactivas. El aspecto morfológico de este tumor es idéntico al de los timomas benignos de tipo cortical. Sin embargo, en este caso, el tumor era agresivo localmente, e invadió el pulmón y el pericardio adyacentes. (Cortesía del Dr. David Dorfman, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

células epiteliales suelen parecerse a las de la médula, siendo con frecuencia alargadas o fusiformes y produciendo lo que se llama un timoma medular o de células fusiformes (Fig. 15-40A). Este tipo de timoma suele tener pocos timocitos. Con frecuencia existe una mezcla de células epiteliales de tipo cortical, más redondas y voluminosas, dando una imagen de patrón mixto. Los patrones medular y mixto suponen el 50 % aproximadamente de todos los timomas. Los tumores con un porcentaje considerable de células epiteliales de tipo medular suelen ser benignos. Ninguno de esos patrones muestra apenas corpúsculos de Hassall y, si se encuentran, su aspecto suele ser el de espiras malformadas. Carecen de significación diagnóstica porque pueden corresponder a restos de tejido tímico normal.

El nombre de **timoma maligno de tipo I** se usa aquí para designar a un tumor citológicamente benigno pero que produce invasión local, y que a veces es capaz de producir metástasis a distancia (Fig. 15-40B). Estos tumores constituyen alrededor del 20 al 25 % de todos los timomas. Están formados por células epiteliales y timocitos en distintas proporciones; sin embargo, las células epiteliales suelen ser de la variedad cortical, con abundante citoplasma y núcleos redondos vesiculosos. A veces, se observa a estas células formando empalizadas alrededor de los vasos sanguíneos. También puede haber algunas células epiteliales fusiformes. En una minoría de estos tumores, las células neoplásicas presentan habitualmente atipias, lo que guarda correlación con su tendencia hacia un comportamiento más agresivo. **El carácter distintivo esencial de estas neoplasias es la penetración tumoral de la cápsula con invasión de las estructuras circundantes.** Según la intensidad de esta invasión, se distinguen varios estadios, aspecto éste que se sale de nuestro ámbito. Basta decir que cuando la invasión es mínima, la extirpación completa permite una supervivencia mayor del 90 % a los 5 años. Es frecuente que la invasión extensa se acompañe de metástasis y que la supervivencia a los 5 años sea entonces menor del 50 %<sup>91</sup>. Estos tumores tienden a aparecer en pacientes más jóvenes.

El **timoma maligno de tipo II** se conoce mejor como **carcinoma del timo**. Representa alrededor del 5 % de los timomas, y a diferencia de los timomas de tipo I, es maligno citológicamente y presenta todos los rasgos de anaplasia que ofrece la mayoría de las formas de cáncer. Macroscópicamente, suelen ser masas carnosas, claramente invasoras, acompañadas a veces de metástasis en lugares tales como los pulmones. La mayoría son **carcinomas epidermoides, bien o mal diferenciados**. El tumor maligno que le sigue en orden de frecuencia es el llamado **linfoepitelioma**, formado por células epiteliales anaplásicas de tipo cortical esparcidas sobre un fondo denso de timocitos no neoplásicos. Algunos linfoepiteliomas, especialmente los que padecen la población asiática, contienen genomas clonales del VEB, lo que sugiere que este virus desempeña algún papel en su patogenia. Se han descrito otras formas histológicas de carcinomas tímicos, como las varia-

des sarcomatoides, el carcinoma basaloide y el carcinoma de células claras. Las células del carcinoma tímico (pero no las de los timomas ni las de los carcinomas no tímicos) expresan el CD5, una molécula de los receptores que actúa como señal para el crecimiento de las células T<sup>92</sup>.

**Evolución clínica.** Muchos timomas se descubren casualmente en el curso de las intervenciones de cirugía cardíaca. Un 40 % aproximadamente de los que se manifiestan clínicamente se identifican como masas tímicas gracias a las técnicas de imagen o porque producen síntomas de compresión local, y un 30 a 45 % por asociarse a miastenia grave. Existen también timomas que se asocian a otros síndromes paraneoplásicos, como la hipogammaglobulinemia adquirida, la aplasia eritrocitaria pura, la enfermedad de Graves, la anemia perniciososa, la dermatomiositis/polimiositis y el síndrome de Cushing. Todavía no se conoce bien el fundamento de estas asociaciones.

## REFERENCIAS

1. Dala DC: Immune and idiopathic neutropenia. *Current Opin Hematol* 5:33, 1998.
2. Loughran TP: Clonal diseases of large granular lymphocytes. *Blood* 82:1, 1993.
3. National Cancer Institute: Sponsored study of classification of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of Working Formulation for Clinical Usage. *Cancer* 49:2112, 1982.
4. Harris NL, et al: A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 84:1361, 1994.
- 4a. Jaffe ES, et al: Society for Hematopathology Program—WHO classification of lymphomas and leukemia. *Am J Surg Pathol* 21:114, 1997.
5. Sklar J: Polymerase chain reaction: the molecular microscope of residual disease. *J Clin Oncol* 9:1521, 1991.
6. Semenzato G, et al: The lymphoproliferative disease of granular lymphocytes: update criteria for diagnosis. *Blood* 89:256, 1997.
7. Lacy MQ, et al: Pure red cell aplasia: association with large granular lymphocyte leukemia and the prognostic value of cytogenetic abnormalities. *Blood* 87:3000, 1996.
8. Starkebaum G, et al: Immunogenetic similarities between patients with Felty's syndrome and those with clonal expansions of large granular lymphocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 40:624, 1997.
9. Jaffe ES, et al: Report of the Workshop on Nasal and Related Extranodal Angiocentric T/Natural Killer Cell Lymphomas: definitions, differential diagnosis, and epidemiology. *Am J Surg Pathol* 20:103, 1996.
10. Rubnitz JE, Look AT: Molecular genetics of childhood leukemias. *J Pediatr Hematol Oncol* 20:1, 1998.
11. Fletcher JA, et al: Extremely poor prognosis of pediatric acute lymphoblastic leukemia with translocation (9;22), updated experience. *Leuk Lymphoma* 8:75, 1992.
12. Rambaldi A, et al: Molecular diagnosis and clinical relevance of t(9;22), t(4;11) and t(1;19) chromosome abnormalities in a consecutive group of 141 adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 21:457, 1996.
13. Banks P, et al: Mantle cell lymphoma: a proposal for unification of morphologic, immunologic, and molecular data. *Am J Surg Pathol* 16:637, 1992.
14. Dohner H, et al: 11q deletions identify a new subset of B-cell chronic lymphocytic leukemia characterized by extensive nodal involvement and inferior prognosis. *Blood* 89:2516, 1997.
15. Garcia-Marco JA, et al: Interphase cytogenetics in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 94:52, 1997.

16. Caligiaris-Cappio P: B-chronic lymphocytic leukemia: a malignancy of anti-self B cells. *Blood* 87:2615, 1996.
17. O'Brien A, et al: Advances in the biology and treatment of B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 85:307, 1995.
18. Weiss LM, et al: Molecular analysis of the t(14;18) chromosomal translocation in malignant lymphomas. *N Engl J Med* 317:1185, 1987.
19. Lo Coco F, et al: Rearrangements of the BCL6 gene in diffuse large cell non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 83:1757, 1994.
20. Cantorelli G, et al: BCL-6 protein is expressed in germinal-center B cells. *Blood* 86:45, 1995.
21. Nador RG, et al: Herpes-like DNA sequences in a body-cavity-based lymphoma in a HIV-negative patient. *N Engl J Med* 333:943, 1995.
22. Orsuki T, et al: Detection of HHV-8/KSHV DNA sequences in AIDS-associated extranodal lymphoid malignancies. *Leukemia* 10:1358, 1996.
23. Gessain A, et al: Human herpes virus 8 (Kaposi's sarcoma herpes virus) and malignant lymphoproliferations in France: a molecular study of 250 cases including two AIDS-associated body cavity based lymphomas. *Leukemia* 11:266, 1997.
24. Shipp MA: Prognostic factors in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: who has «high-risk» disease? *Blood* 83:1165, 1994.
25. Offit K, et al: Rearrangement of the bcl-6 gene as a prognostic marker in diffuse large-cell lymphoma. *N Engl J Med* 331:74, 1994.
26. Ichikawa A, et al: Mutations of the p53 gene as a prognostic factor in aggressive B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 337:529, 1997.
27. Pelicci P, et al: Different regions of the immunoglobulin heavy-chain locus are involved in chromosomal translocations in distinct pathogenetic forms of Burkitt lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 83:2984, 1986.
28. Klein B, Bataille R: Cytokine network in human myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 6:285, 1992.
29. Bataille R, Haurisseau JL: Multiple myeloma. *N Engl J Med* 336:1657, 1997.
30. Bataille R, et al: Biologic effects of anti-interleukin-6 murine monoclonal antibody in advanced multiple myeloma. *Blood* 86:685, 1995.
31. Reitig MB, et al: Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection of bone marrow dendritic cells from multiple myeloma patients. *Science* 276:1851, 1997.
32. Chesi M, et al: Frequent translocation t(4;14)(p16.3;q32.3) in multiple myeloma is associated with increased expression and activating mutations of fibroblast growth factor receptor 3. *Nat Genet* 16:260, 1997.
33. Kovacsovic TJ, Delaly A: Intensive treatment strategies in multiple myeloma. *Semin Hematol* 34:49, 1997.
34. Dimopoulos MA, Alexanian R: Waldenström's macroglobulinemia. *Blood* 83:1452, 1994.
35. Bigoni R, et al: Characterization of t(11;14) translocation in mantle cell lymphoma by fluorescent in situ hybridization. *Oncogene* 13:797, 1996.
36. Swerdlow SH, et al: Expression of cyclin D1 protein in centrocytic/mantle cell lymphomas with and without rearrangement of the BCL1/cyclin D1 gene. *Hum Pathol* 26:999, 1995.
37. Wetherspoon AC: Gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue and *Helicobacter pylori*. *Annu Rev Med* 49:289, 1998.
38. Koulik A, et al: Characterization of tumor-infiltrating T lymphocytes in B-cell lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue. *Am J Pathol* 151:1353, 1997.
39. Bennett C, et al: Disseminated atypical mycobacterial infection in patients with hairy cell leukemia. *Am J Med* 80:891, 1986.
40. Piro L, et al: Lasting remissions in hairy cell leukemia induced by a single infusion of 2'-chlorodeoxyadenosine. *Cancer* 332:657, 1990.
41. Pinkus GS, Said JW: Hodgkin's disease, lymphocyte predominance type, nodular—a distinct entity? Unique staining profile for L&H variants of Reed-Sternberg cells defined by monoclonal antibodies to leukocyte common antigen, granulocyte-specific antigen, and B-cell-specific antigen. *Am J Pathol* 118:1, 1985.
42. Poppema S: Lymphocyte-predominance Hodgkin's disease. *Semin Diagn Pathol* 9:257, 1992.
43. Marafioti T, et al: Origin of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's disease from a clonal expansion of highly mutated germinal-center B cells. *N Engl J Med* 337:453, 1997.
44. Ohno T, et al: Clonality in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 337:459, 1997.
45. Samozzuk M, Nansen L: Detection of interleukin-5 messenger RNA in Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease with eosinophilia. *Blood* 75:13, 1990.
46. Kadin ME, et al: Immunohistochemical evidence of a role for transforming growth factor beta in the pathogenesis of nodular sclerosing Hodgkin's disease. *Am J Pathol* 136:1209, 1990.
47. Pinto A, et al: Human eosinophils express functional CD30 ligand and stimulate proliferation of a Hodgkin's disease cell line. *Blood* 88:3299, 1996.
48. Inghirami G, et al: The Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease are clonal. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:9842, 1994.
49. Delabie J, et al: The antigen-presenting cell function of Reed-Sternberg cells. *Leuk Lymphoma* 18:35, 1995.
50. Agnarsson BA, Kadin ME: The immunophenotype of Reed-Sternberg cells. A study of 50 cases of Hodgkin's disease using fixed frozen tissues. *Cancer* 63:2083, 1989.
51. Pinkus GS, et al: Fascin, a sensitive new marker for Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease. Evidence for a dendritic or B cell derivation? *Am J Pathol* 150:543, 1997.
52. Wolf J, et al: Peripheral blood mononuclear cells of a patient with advanced Hodgkin's lymphoma give rise to permanently growing Reed-Sternberg cells. *Blood* 87:3418, 1996.
53. Kanzler H, et al: Molecular single cell analysis demonstrates the derivation of a peripheral blood-derived cell line (L1236) from the Hodgkin/Reed-Sternberg cells of a Hodgkin's lymphoma patient. *Blood* 87:3429, 1996.
54. Wolf J, et al: Report on the workshop biology of the Third International Symposium on Hodgkin's Lymphoma in Cologne 1995. *Ann Oncol* 7:45, 1996.
55. Weiss LM, et al: Detection of Epstein-Barr viral genomes in Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 320:502, 1989.
56. Halusa FG, et al: The cellular biology on the Reed-Sternberg cell. *Blood* 84:1005, 1994.
57. Niedobitek G: The role of Epstein-Barr virus in the pathogenesis of Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 7:11, 1996.
58. Weiss LM, et al: Clonal antigen receptor gene rearrangements and Epstein-Barr viral DNA in tissues of Hodgkin's disease. *Hematol Oncol* 6:233, 1988.
59. Herbst H, et al: Epstein-Barr virus latent membrane protein expression in Hodgkin and Reed-Sternberg cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 88:4766, 1991.
60. Atkinson K, et al: Alcohol pain in Hodgkin's disease. *Cancer* 37:895, 1976.
61. Tucker MA, et al: Risk of second cancers after treatment for Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 318:76, 1988.
62. Hancock SL, et al: Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 85:25, 1993.
63. Bennett JM, et al: Proposal for the recognition of minimally differentiated acute myeloid leukaemia (AML-MO). *Br J Haematol* 78:325, 1991.
64. Bennett JM, et al: Criteria for the diagnosis of acute leukemia of megakaryocyte lineage (M7). A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med* 103:460, 1985.
65. Scheinberg DA, et al: Acute leukemias. In DeVita VT, et al (eds): *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 5th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997, p 2291.
66. Pui CH, et al: Etoposide-related acute myeloid leukemia: a study of 35 cases. *Leukemia* 9:1990, 1995.
67. de Thé H, et al: The t(15;17) translocation of acute promyelocytic leukemia fuses the retinoic acid receptor alpha gene to a novel transcribed locus. *Nature* 347:558, 1990.
68. Kakizuka A, et al: Chromosomal translocation t(15;17) in human acute promyelocytic leukemia fuses RAR alpha with a novel putative transcription factor, PML. *Cell* 66:663, 1991.
69. de Thé H, et al: The PML-RAR alpha fusion mRNA generated by the t(15;17) translocation in acute promyelocytic leukemia encodes a functionally altered RAR. *Cell* 66:675, 1991.
70. Grignani F, et al: The acute promyelocytic leukemia-specific PML-RAR alpha fusion protein inhibits differentiation and promotes survival of myeloid precursor cells. *Cell* 74:423, 1993.
71. Warrell RP Jr, et al: Differentiation therapy of acute promyelocytic leukemia with tretinoin (all-trans-retinoic acid). *N Engl J Med* 324:1385, 1991.
72. Shao W, et al: Arsenic trioxide as an inducer of apoptosis and loss of PML/RAR alpha protein in acute promyelocytic leukemia cells. *J Natl Cancer Inst* 90:124, 1998.

73. Varela BL, et al: Modifications in the classification of primary myelodysplastic syndromes: the addition of a scoring system. *Hematol Oncol* 3:55, 1985.
74. Daley GQ, et al: Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the P210bcr/abl gene of the Philadelphia chromosome. *Science* 247:824, 1990.
75. Leemhuis T, et al: Identification of BCR/ABL-negative primitive hematopoietic progenitor cells within chronic myeloid leukemia marrow. *Blood* 81:801, 1993.
76. Weinberg RS: In vitro erythropoiesis in polycythemia vera and other myeloproliferative disorders. *Semin Hematol* 34:64, 1997.
77. Ellis JT, et al: Studies of the bone marrow in polycythemia vera and the evolution of myelofibrosis and second hematologic malignancies. *Semin Hematol* 23:144, 1986.
78. Reilly JT: Idiopathic myelofibrosis: Pathogenesis, natural history, and management. *Blood Rev* 11:233, 1997.
79. Martyre MC: TGF-beta and megakaryocytes in the pathogenesis of myelofibrosis in myeloproliferative disorders. *Leuk Lymphoma* 20:39, 1995.
80. Tefferi A, Silverstein MN: Current perspective in agnogenic myeloid metaplasia. *Leuk Lymphoma* 22:169, 1996.
81. Willman CL, et al: Langerhans's-cell histiocytosis (histiocytosis X)—a clonal proliferative disease. *N Engl J Med* 331:154, 1994.
82. Pritchard J, et al: The proceedings of the Nikolas symposia on the histiocytoses. *Br J Cancer* 70:S1, 1994.
83. Brown D, et al: A PML-RARalpha transgene initiate murine acute promyelocitic leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 94:2551, 1997.
84. He LZ, et al: Acute leukemia with promyelocytic features in PML/RARalpha transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 94:5302, 1997.
85. Pui C-H: Childhood leukemias. *N Engl J Med* 332:1618, 1995.
86. Isaacson PG: Intestinal lymphoma and enteropathy. *J Pathol* 177:115, 1995.
87. Weiss L: The red pulp of the spleen: structural basis of blood flow. *Clin Haematol* 12:375, 1983.
88. Rosse WF: The spleen as a filter. *N Engl J Med* 317:704, 1987.
89. Bishop MB, Lansing LS: The spleen: a correlative overview of normal and pathologic anatomy. *Hum Pathol* 13:334, 1982.
90. Pan C-C, et al: The clinicopathological correlation of epithelial subtyping in thymoma: a study of 112 consecutive cases. *Hum Pathol* 25:893, 1994.
91. Masaoka A, et al: Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer* 48:2485, 1981.
92. Hishima T, et al: CD5 expression in thymic carcinoma. *Am J Pathol* 145:268, 1994.

# El pulmón

Lester Kobzik

## PULMÓN NORMAL

## PULMÓN PATOLÓGICO

### ALTERACIONES CONGÉNITAS

### ATELECTASIAS

### ENFERMEDADES DE ORIGEN VASCULAR

Congestión y edema pulmonares

*Edema pulmonar hemodinámico*

*Edema por lesión de la microcirculación*

Síndrome de dificultad respiratoria del adulto (lesión alveolar difusa)

Embolia, hemorragia e infarto pulmonares

Hipertensión pulmonar y esclerosis vascular

### NEUMONÍA OBSTRUCTIVA FRENTE A NEUMOPATÍA RESTRICTIVA

### ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

Enfisema

Bronquitis crónica

Asma bronquial

Bronquiectasias

### INFECCIONES PULMONARES

Neumonía bacteriana

Neumonías por virus y micoplasmas (neumonía atípica primaria)

Absceso pulmonar

Tuberculosis pulmonar

*Tuberculosis pulmonar primaria*

*Tuberculosis pulmonar secundaria (reactivación)*

*Tuberculosis pulmonar progresiva*

Neumonía en el huésped inmunodeprimido

### ENFERMEDADES INTERSTICIALES DIFUSAS (INFILTRANTES, RESTRICTIVAS)

Neumoconiosis

*Neumoconiosis no complicada y complicada (fibrosis masiva progresiva) del trabajador del carbón*

*Silicosis*

*Enfermedades relacionadas con el amianto*

*Beriliosis*

*Sarcoidosis*

Fibrosis pulmonar idiopática

Neumonitis intersticial descamativa

Neumonitis por hipersensibilidad

Eosinofilia pulmonar (Infiltración pulmonar con eosinofilia)

Bronquiolitis obliterante-neumonía organizada

Síndromes de hemorragia pulmonar difusa

*Síndrome de Goodpasture*

*Hemosiderosis pulmonar idiopática*

Afectación pulmonar en los trastornos del colágeno vascular

Proteinosis alveolar pulmonar

### COMPLICACIONES DE LOS TRATAMIENTOS

Neumopatía inducida por fármacos

Neumopatía inducida por radiación

Trasplante de pulmón

### TUMORES

Carcinoma broncogénico

*Síndromes paraneoplásicos*

Carcinoma bronquioloalveolar

Tumores neuroendocrinos

*Carcinoma de bronquia*

Otros tumores

Tumores metastásicos

### PLEURA

Derrames pleurales inflamatorios

Derrames pleurales no inflamatorios

Neumotórax

Tumores pleurales

*Tumor fibroso solitario (fibroma pleural)*

*Mesotelioma maligno*

## PULMÓN NORMAL

La estructura de los pulmones está diseñada ingeniosamente para que pueda cumplir su función primordial, el intercambio de los gases entre el aire inspirado y la sangre. El pulmón

derecho se divide en tres lóbulos; el pulmón izquierdo sólo tiene dos, pues el equivalente al lóbulo medio es la *lingula*. Las vías respiratorias (los bronquios principales, derecho e izquierdo) parten de la tráquea y a continuación se ramifican por dicotomías sucesivas, dando lugar a vías respiratorias cada



vez más pequeñas. El trayecto del bronquio principal derecho es más vertical y está más alineado con la tráquea que el izquierdo. Debido a ello, cualquier material aspirado, como la sangre, productos del vómito y los cuerpos extraños, tienden a penetrar más fácilmente en el pulmón derecho que en el izquierdo. Acompañando a las ramificaciones bronquiales, existe una doble circulación arterial en los pulmones, es decir, las arterias pulmonares y las arterias bronquiales. Si no hay una insuficiencia cardíaca importante, es frecuente que las arterias bronquiales, que proceden de la aorta, puedan mantener la vitalidad del parénquima pulmonar cuando el aporte de sangre arterial a los pulmones se interrumpe, debido, por ejemplo, a una embolia.

Las divisiones sucesivas de los bronquios forman los *bronquiolos* que, a diferencia de los bronquios, carecen de cartilago y de glándulas submucosas en sus paredes. Los bronquiolos, al seguir ramificándose, dan lugar a los *bronquiolos terminales*, cuyo diámetro es inferior a 2 mm. La parte del pulmón distal al bronquiolo terminal se llama *ácino* o *unidad respiratoria terminal*; tiene una forma aproximadamente esférica, y mide unos 7 mm de diámetro. Los ácinos contienen los alvéolos y son por tanto el lugar donde se realiza el intercambio gaseoso. Como se observa en la Figura 16-8A, un ácino está formado por *bronquiolos respiratorios* (procedentes del bronquiolo terminal), de cuyos lados salen varios alvéolos; estos bronquiolos se continúan con los *conductos alveolares*, los cuales se ramifican inmediatamente y desembocan en los *sacos alveolares* (extremos ciegos de las vías respiratorias, cuyas paredes están formadas completamente por alvéolos). Los alvéolos se abren en los conductos a través de grandes orificios. Por tanto, en un plano de sección apropiado, todos los alvéolos están abiertos y sus paredes son incompletas. Los racimos formados por tres a cinco bronquiolos terminales, cada uno de ellos con sus ácinos correspondientes, suelen denominarse *lobulillos pulmonares*. Como se verá más adelante, esta arquitectura lobulillar tiene importancia para diferenciar las formas principales de enfisema.

Desde el punto de vista microscópico, conviene recordar que, salvo las cuerdas vocales (que están tapizadas por un epitelio escamoso estratificado) casi todo el árbol respiratorio (incluidos la laringe, la tráquea y los bronquiolos) está revestido por células epiteliales pseudoestratificadas, altas, cilíndricas y ciliadas, que se entremezclan en las vías respiratorias que contienen cartilago con abundantes células caliciformes secretoras del moco. Además, en la mucosa bronquial existen células neuroendocrinas con gránulos de tipo neurosecretor que contienen serotonina, calcitonina y el péptido liberador de la gastrina (bombesina). Existen, finalmente, numerosas glándulas secretoras de moco esparcidas a lo largo de las paredes de la tráquea y los bronquios (pero no en los bronquiolos).

La estructura microscópica de las paredes (o tabiques) alveolares consta, desde el lado capilar a la superficie alveolar, de las siguientes estructuras (Fig. 16-1):

- El *endotelio capilar*, que tapiza la red entrelazada de los capilares anastomosados.
- Una *membrana basal* y el *tejido intersticial circundante*, que están separando a las células endoteliales de las células epiteliales del revestimiento alveolar. En las zonas delgadas del tabique alveolar, las membranas basales del epitelio y el endotelio están adosadas, mientras que en las partes más

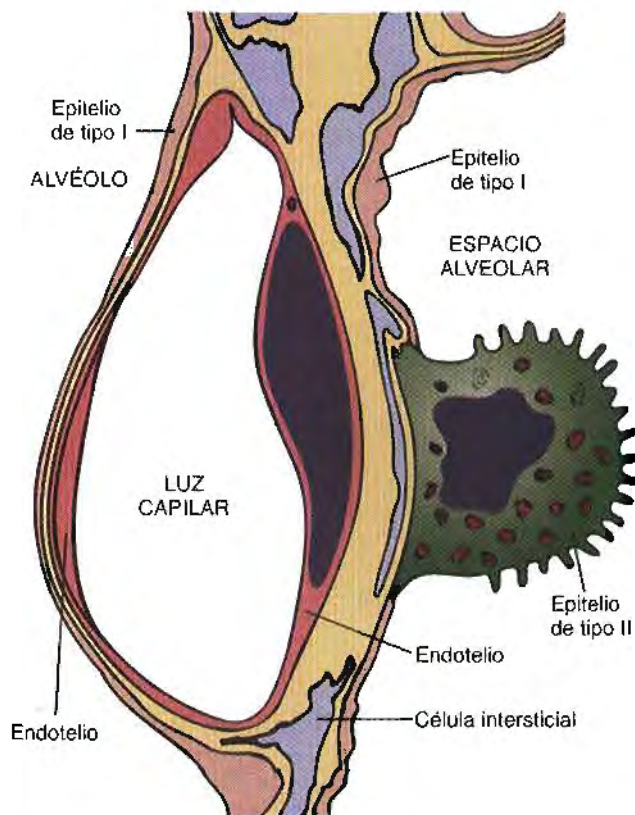


Figura 16-1

Estructura microscópica de la pared alveolar. Obsérvese que la membrana basal (en amarillo) es delgada en un lado y ancha en el lugar donde se continúa con el espacio intersticial. Se aprecian porciones de las células intersticiales.

gruesas están separadas por un espacio intersticial (el *intersticio pulmonar*), que contiene finas fibras elásticas, pequeños haces de colágeno, algunas células intersticiales parecidas a los fibroblastos, células musculares lisas, mastocitos, y escasos linfocitos y monocitos.

- El *epitelio alveolar* consta de una capa continua con dos tipos de células principales: los *neumocitos de tipo I* (o *neumocitos membranosos*) aplanados, como un pavimento en forma de lámina que cubre el 95 % de la superficie alveolar, y los *neumocitos de tipo II*, que son redondeados. Estas células de tipo II son importantes al menos por dos razones: 1) producen la *sustancia tensoactiva* («*surfactante*») *pulmonar*, que está contenida en los *cuerpos lamelares* osmófilos visibles con el microscopio electrónico, y 2) son las principales células que intervienen en la reconstrucción del epitelio alveolar cuando las células de tipo I son destruidas.
- Los *macrófagos alveolares*, que derivan de los monocitos sanguíneos y pertenecen al sistema mononuclear fagocítico, están ligeramente adheridos a las células epiteliales o se encuentran sueltos en el espacio alveolar. Es frecuente que estas células estén llenas de partículas de carbón y de otras sustancias fagocitadas.

Las paredes alveolares no son continuas, sino que están perforadas por los numerosos *poros de Kohn*, que permiten el paso de las bacterias y los exudados entre los alvéolos adyacentes

(Fig. 16-20B). Junto a la membrana de las células alveolares se encuentra la capa de sustancia tensoactiva pulmonar (que se expone en el Capítulo 11, sección del síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido).

## PULMÓN PATOLÓGICO

Nunca se insistirá bastante en la importancia que tienen las enfermedades pulmonares en el panorama global de la anatomía patológica y de la medicina clínica. Las principales infecciones respiratorias, como la bronquitis, la bronconeumonía y otras formas de neumonía, son un lugar común en la práctica clínica y anatomopatológica. En momentos como los actuales, de consumo de cigarrillos y de contaminación atmosférica, la bronquitis crónica y el enfisema han proliferado de un modo desbordante. Constantemente aumenta la incidencia del cáncer de pulmón, especialmente en las mujeres, hasta el punto de que en la actualidad es la neoplasia maligna visceral de mayor mortalidad en ambos sexos, sobrepasando incluso al cáncer de mama en la mujer. Además, los pulmones están afectados secundariamente en casi todas las formas de enfermedades terminales, de modo que prácticamente en todos los pacientes que fallecen existe un cierto grado de edema pulmonar, de atelectasia o de bronconeumonía. En el estudio del pulmón que se presenta a continuación, se hará más hincapié en las enfermedades primarias que afectan a este órgano tan importante. El lector encontrará las descripciones detalladas de entidades menos frecuentes en los extensos tratados de patología pulmonar.

### Alteraciones congénitas

Los trastornos de desarrollo del pulmón<sup>1</sup> son los siguientes:

- La agenesia o hipoplasia de ambos pulmones, de uno de ellos, o de lóbulos aislados.
- Malformaciones de la tráquea y los bronquios.
- Alteraciones vasculares.
- Hiperinsuflación (enfisema) congénita de un lóbulo.
- Quistes congénitos.
- Secuestros intralobar y lobar extrapulmonar.

Las dos últimas alteraciones son más frecuentes y se describen a continuación. Los *quistes congénitos* se deben al desprendimiento anómalo de una porción del intestino primitivo, y la mayoría consisten en *quistes broncogénicos*. Los quistes broncogénicos pueden aparecer en cualquier lugar de los pulmones en forma de uno o muchos espacios quísticos, cuyo tamaño varía desde microscópico hasta más de 5 cm de diámetro. Suelen encontrarse en la vecindad de los bronquios o bronquiolos, pero pueden tener o no comunicación demostrable con las vías respiratorias. Están revestidos por un epitelio de tipo bronquial y suelen aparecer llenos de secreciones mucinosas o de aire. Sus complicaciones son: la infección de las secreciones acompañada de supuración, el absceso de pulmón o la rotura en un bronquio, seguida de hemorragia y hemoptisis, o, si se rompen en la cavidad pleural, con neumotórax o enfisema intersticial.

El *secuestro pulmonar* consiste en la presencia de lóbulos o segmentos de tejido pulmonar que *no comunican normalmente con las vías respiratorias*. La sangre que riega la zona secuestrada no proviene de las arterias pulmonares, sino de la aorta o sus ramas. Los *secuestros extralobares* están fuera del pulmón y pueden encontrarse en cualquier lugar del tórax o del mediastino. Se ven con mayor frecuencia en los lactantes como lesiones ocupantes de espacio y pueden acompañarse de otras alteraciones congénitas. Los *secuestros intralobares* se localizan dentro del parénquima pulmonar y suelen asociarse a infecciones focales recidivantes o a bronquiectasias.

### Atelectasias

El término *atelectasia* se refiere a la expansión incompleta de los pulmones o a un colapso del tejido pulmonar previamente insuflado, dando lugar en ambos casos a que algunas áreas del parénquima pulmonar estén relativamente desprovistas de aire. Las atelectasias importantes disminuyen la oxigenación de la sangre y predisponen a las infecciones. Las atelectasias adquiridas, que se observan principalmente en los adultos, pueden clasificarse en *atelectasias obstructivas (o por resorción)*, *compresivas* y *por contracción* (Fig. 16-2).

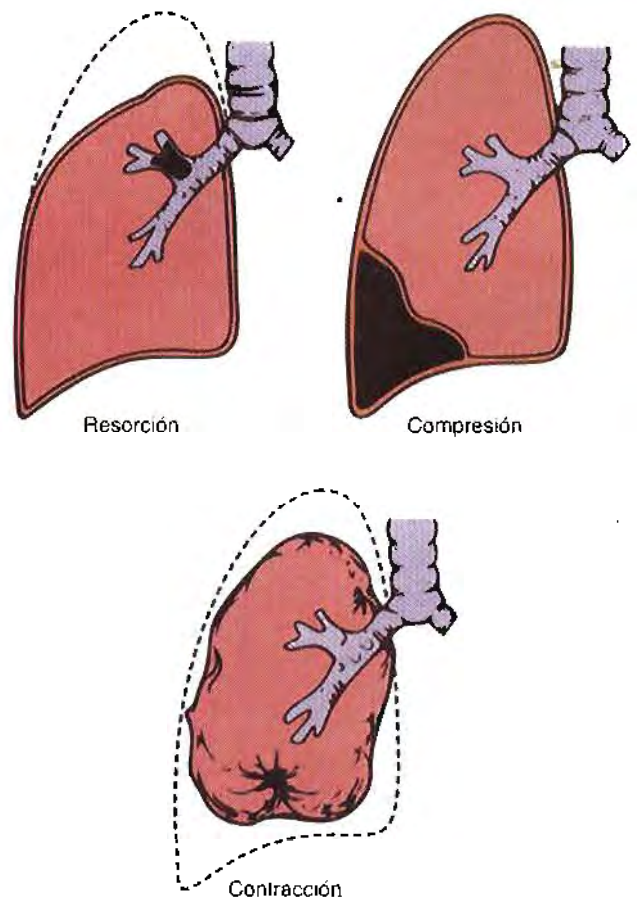


Figura 16-2

Diferentes formas de atelectasias en los adultos.

La *atelectasia por resorción* se origina por obstrucción completa de las vías respiratorias, seguida, con el tiempo, de *resorción* o absorción del oxígeno atrapado en los alvéolos correspondientes, sin que se modifique el riego sanguíneo que atraviesa las paredes alveolares afectadas. Como el volumen del pulmón está disminuido, el mediastino puede desviarse *hacia* el pulmón atelectásico. La atelectasia por resorción la producen sobre todo los exudados o las secreciones excesivas (p. ej., tapones de moco) localizados en los bronquios más pequeños y, por tanto, es más frecuente en el asma bronquial, la bronquitis crónica, las bronquielectasias y el período postoperatorio, así como después de la aspiración de cuerpos extraños. Aunque las neoplasias bronquiales pueden causar atelectasias, en la mayoría de los casos esa obstrucción es subtotal y produce un enfisema localizado.

Las *atelectasias por compresión* aparecen siempre que la cavidad pleural está ocupada parcial o totalmente por exudados líquidos, por un tumor, por sangre o por aire (constituyendo en el último caso un *neumotórax*), o en el *neumotórax a tensión*, cuando la presión del aire usurpa y amenaza la función del pulmón y del mediastino, especialmente de los grandes vasos. La atelectasia por compresión se encuentra sobre todo en los pacientes con insuficiencia cardíaca y con líquido en la pleura, y en los pacientes con derrames neoplásicos dentro de la cavidad pleural. Del mismo modo, una elevación anormal del diafragma, como la que aparece en una peritonitis o un absceso subdiafragmático, o la que se observa en el postoperatorio de pacientes muy graves, produce atelectasias basales. En las atelectasias compresivas, el mediastino se desvía hacia el *lado opuesto* al pulmón afectado. Las *atelectasias esparcidas o dispersas* aparecen cuando se pierde sustancia tensoactiva, como en los síndromes de dificultad respiratoria del recién nacido y del adulto (SDRA). Las *atelectasias por contracción* aparecen cuando la presencia de alteraciones fibrosas locales o generalizadas en pulmón o pleura impide la expansión completa.

Gracias a que el parénquima pulmonar colapsado puede reexpandirse, *la atelectasia es un proceso reversible* (salvo las causadas por compresión). Ahora bien, el pulmón atelectásico está predispuesto a la aparición de infecciones sobreañadidas.

## Enfermedades de origen vascular

### CONGESTIÓN Y EDEMA PULMONARES

El estudio general del edema se expone en el Capítulo 5, y la congestión y el edema pulmonar se han descrito brevemente al abordar la insuficiencia cardíaca congestiva (Capítulo 13). El edema pulmonar puede deberse a trastornos *hemodinámicos* (*edema pulmonar hidrodinámico* o *cardiogénico*) o directamente al *aumento de la permeabilidad capilar*, consecutivo a una lesión de la microcirculación (Tabla 16-1).

#### Edema pulmonar hemodinámico

El mecanismo *hemodinámico* que más interviene en el edema pulmonar es el atribuible a un *aumento de la presión hidrostática*, como sucede en la insuficiencia cardíaca congestiva izquierda. Las acumulaciones de líquido que se forman en estos casos pueden explicarse por la ley de Starling sobre el intercambio de líquidos entre el intersticio y los capilares (Capítulo 5).

Tabla 16-1. CLASIFICACIÓN Y CAUSAS DEL EDEMA PULMONAR

#### Edema hemodinámico

- Aumento de la presión hidrostática
- Insuficiencia cardíaca izquierda
- Estenosis mitral
- Sobrecarga de volumen
- Obstrucción de las venas pulmonares
- Disminución de la presión oncótica
- Hipoalbuminemia
- Síndrome nefrótico
- Hepatopatías
- Enteropatías con pérdida de proteínas
- Obstrucción linfática

#### Edema por lesiones microvasculares

- Agentes infecciosos: virus, micoplasmas, otros
- Gases inhalados: oxígeno, anhídrido sulfuroso, cianatos, homos
- Aspiración de líquidos: contenido gástrico, semahogamiento
- Fármacos y sustancias químicas
  - Quimioterápicos: bleomicina, otros
  - Otros fármacos: anfotericina B, colchicina, oro
  - Otros: heroína, queroseno, paraquat
- Shock, traumatismos y sepsis
- Radiaciones
- Otros

#### Edema de origen indeterminado

- Grandes alturas
- Neurogénico

Cualquiera que sea la situación clínica, la congestión y el edema pulmonar se caracterizan por unos pulmones que pesan más y que contienen más líquido de lo normal. Este líquido se acumula inicialmente en las bases de los lóbulos inferiores, pues la presión hidrostática es mayor en estas zonas. Histológicamente, los capilares alveolares están ingurgitados y se observa un precipitado granular intraalveolar de color rosado. Puede haber microhemorragias y macrófagos cargados de hemosiderina («células de la insuficiencia cardíaca»). En los casos de congestión pulmonar prolongada, como la que se observa en la estenosis mitral, abundan los macrófagos cargados de hemosiderina, y la fibrosis y engrosamiento de las paredes alveolares producen unos pulmones tan empapados que se vuelven duros y presentan un color castaño (*induración parda*). Estas alteraciones no sólo deterioran la función respiratoria normal, sino que además predisponen a la infección.

#### Edema por lesiones de la microcirculación

El segundo mecanismo que da lugar a edema pulmonar es la *lesión de los capilares de los tabiques alveolares*. Aquí no suele haber aumento de la presión hidrostática en los capilares pulmonares, y los factores hemodinámicos desempeñan un papel secundario. El edema se debe principalmente a lesión del endotelio vascular o a lesión de las células epiteliales alveolares (con lesión microvascular secundaria). Esto produce escape de líquidos y de proteínas, primero en el espacio intersticial y, si es más grave, en el interior de los alvéolos. Cuando el edema permanece localizado, como ocurre en la mayoría de las formas de neumonía, queda disimulado por las manifestaciones de la infección. Sin embargo, cuando es difuso, el edema

ma alveolar es un factor favorecedor importante de un proceso grave y frecuentemente mortal: el síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA) que se expone a continuación.

### SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA DEL ADULTO (SDRA) (LESIÓN ALVEOLAR DIFUSA)

El SDRA y sus numerosos sinónimos (como fracaso respiratorio del adulto, pulmón de shock, lesión alveolar difusa, lesión alveolar aguda y pulmones húmedos de origen traumático) son términos descriptivos que se aplican al síndrome causado por una lesión alveolar y capilar difusa. Se caracteriza clínicamente por la aparición rápida de una insuficiencia respiratoria con grave amenaza para la vida, con cianosis e intensa hipoxemia en la sangre arterial, que es refractaria a la oxigenoterapia, y que suele empeorar hasta provocar la insuficiencia funcional de muchos órganos y aparatos ajenos al pulmón. La mayoría de los pacientes presenta signos de edema pulmonar intenso (llamado muchas veces *edema pulmonar no cardiogénico, de baja presión o por aumento de la permeabilidad*) y las radiografías del tórax muestran un infiltrado alveolar difuso. Aunque las membranas hialinas son un dato característico tanto del SDRA como del síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido (Capítulo 11), los mecanismos patogénicos son distintos.

El SDRA es una complicación bien conocida de muchos procesos distintos, tanto ser lesiones directas sobre el pulmón como procesos sistémicos (Tabla 16-2). Las lesiones pulmonares directas que producen el SDRA son: infecciones

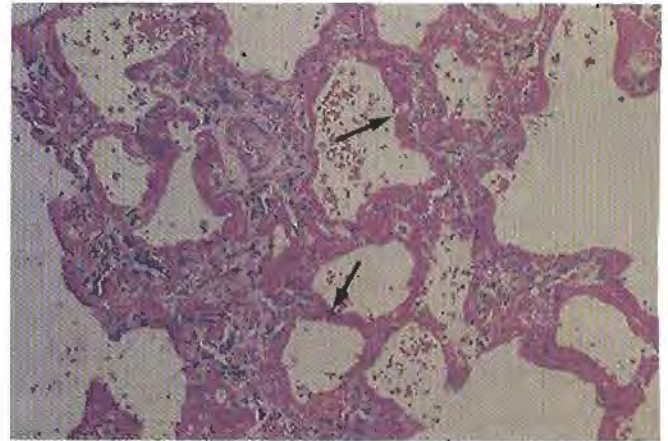


Figura 16-3

Aspecto de una lesión alveolar difusa (síndrome de dificultad respiratoria del adulto) en una microfotografía. Algunos alvéolos están colapsados y otros distendidos. Muchos contienen restos proteináceos densos, células descamadas y membranas hialinas (flechas).

pulmonares difusas y otras infecciones virales, los efectos tóxicos del oxígeno, la inhalación de sustancias tóxicas y otros irritantes, y la aspiración del contenido gástrico. Los procesos generales que producen un SDRA son: shock séptico, shock asociado a los traumatismos, pancreatitis hemorrágica, quemaduras, cirugía abdominal complicada, sobredosis de narcóticos y otras reacciones farmacológicas, reacciones de hipersensibilidad a los disolventes orgánicos, hemodiálisis y cirugía cardíaca con utilización de bombas de circulación extracorpórea. En muchos casos, se combinan varios de los procesos citados (p. ej., shock, oxigenoterapia y sepsis).

#### Tabla 16-2. AFECIONES ASOCIADAS AL DESARROLLO DEL SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA DEL ADULTO

<b>Infección</b>	<b>Lesión química</b>
Sepsis*.	Sobredosis de heroína o metadona
Infecciones pulmonares difusas*	Ácido acetilsalicílico
Virus, micoplasmas y neumonía por <i>Pneumocystis</i> ; tuberculosis miliar	Sobredosis de barbitúricos
Aspiración gástrica*	Paraquat
<b>Lesiones físicas/traumatismos</b>	<b>Trastornos hematológicos</b>
Traumatismo mecánico, incluyendo traumatismo craneoencefálico*	Transfusiones múltiples
Contusiones pulmonares	Coagulación intravascular diseminada
Situaciones de semi-ahogamiento	<b>Pancreatitis</b>
Fracturas con embolia grasa	<b>Uremia</b>
Quemaduras	<b>Derivación cardiopulmonar</b>
Radiación ionizante	
<b>Inhalación de sustancias irritantes</b>	
Toxicidad por oxígeno	
Humo de cigarrillos	
Gases y productos químicos irritantes	

**MORFOLOGÍA.** En la fase edematosa aguda, los pulmones son pesados, duros, rojos y pastosos. Presentan congestión, edema intersticial e intraalveolar, e inflamación. Además de la congestión y del edema, hay depósito de fibrina. Las paredes alveolares están recubiertas por **membranas hialinas** (Fig. 16-3) de consistencia cerosa, que se parecen a las observadas en la enfermedad de la membrana hialina del recién nacido (Capítulo 5). Las membranas hialinas alveolares están formadas por líquido de edema rico en fibrina entremezclado con restos del citoplasma y con los lípidos de las células epiteliales necrosadas. Seguidamente, las células epiteliales de tipo II experimentan una proliferación que intenta regenerar el revestimiento alveolar. La resolución es rara; lo más frecuente es la organización del exudado de fibrina, con la consiguiente fibrosis intraalveolar. Esto va seguido de intenso engrosamiento de los tabiques alveolares debido a la proliferación de las células intersticiales y al depósito de colágeno. Con frecuencia, los casos mortales muestran una bronconeumonía sobreañadida.

**Patogenia.** El SDRA se concibe mejor como la consecuencia final clínica y anatomopatológica de una lesión alveolar aguda causada por una serie de agresiones e iniciada, probablemente, por diversos mecanismos<sup>2</sup>. La vía final común es

\* > 50 % de los casos del síndrome de dificultad respiratoria del adulto se asocia a estos cuatro procesos.

la lesión difusa de las paredes de los capilares alveolares; esto va seguido de una serie de alteraciones morfológicas y fisiológicas, bastante inespecíficas y a menudo previsibles, que dan lugar a insuficiencia respiratoria. Por el contrario, el mecanismo del síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido es un déficit del surfactante (agente tensoactivo) pulmonar (Capítulo 11). En el SDRA, la lesión inicial está en el endotelio capilar (lo más frecuente) o en el epitelio alveolar (a veces), pero, en último término, ambos componentes están claramente afectados. La lesión de estas células produce aumento de la permeabilidad capilar, edema intersticial primero, e intraalveolar después, exudación de fibrina y formación de membranas hialinas. Más importancia tiene que el exudado y la destrucción tisular difusa que se producen en el SDRA no desaparecen fácilmente, y que su consecuencia suele ser la organización acompañada de cicatrización, lo que origina lesiones crónicas graves, a diferencia de la que ocurre con el trasudado del edema pulmonar cardiogénico, que generalmente se resuelve.

Se supone que el defecto capilar del SDRA aparece a causa de interacciones entre los leucocitos y los mediadores, entre ellos las citocinas, radicales de oxígeno, el complemento y eicosanoides, que lesionan el endotelio y permiten que los líquidos y las proteínas se escapen a su través.

La endotoxemia es importante en el inicio de estos acontecimientos celulares en muchos pacientes. La endotoxina induce la liberación de citocinas proinflamatorias por parte de los macrófagos e incrementa la expresión endotelial de moléculas de adhesión para los leucocitos (Fig. 16-4A). La endotoxina también amplifica las respuestas de los neutrófilos mediadas por el complemento, especialmente la acumulación intrapulmonar de leucocitos, con la consiguiente lesión de las células endoteliales. En ausencia de endotoxemia evidente, los factores de iniciación no están claros.

Los neutrófilos forman conglomerados en la microcirculación pulmonar, y son capaces de lesionar a las células endoteliales del pulmón mediante la liberación de metabolitos tóxicos del oxígeno y de enzimas destructivas (Fig. 16-4B). En algunos casos, como en la hemodiálisis y en la derivación pulmonar, la acumulación de neutrófilos en el pulmón se ve favorecida por la activación extrapulmonar de la vía alternativa del complemento, que se produce tras el contacto de la sangre con las membranas del equipo utilizado en la derivación. Asimismo, la sepsis produce activación inespecífica del complemento. Sin embargo, el SDRA también puede aparecer en el ámbito de una neutropenia generalizada y sin acumulación de neutrófilos en el pulmón.

Los macrófagos representan una fuente alternativa de lesión en los pacientes con SDRA. Los macrófagos pueden formar productos tóxicos del oxígeno, proteasas, metabolitos del ácido araquidónico, factor activador de las plaquetas (PAF) y citocinas que regulan la inflamación (Capítulo 3). Hasta cierto punto, en el SDRA, la inflamación por neutrófilos puede estar dirigida por las citocinas peptídicas que producen los macrófagos, por ejemplo, la interleucina 8 (IL-8). Otros efectos fisiológicos de estos mediadores son la vasoconstricción y la agregación de las plaquetas, que pueden disminuir el riego sanguíneo en las regiones bien ventiladas de los pulmones.

**Evolución clínica.** Los pacientes que sufren SDRA suelen estar hospitalizados por alguno de los procesos predisponen-

tes citados anteriormente y, al principio, pueden no tener síntomas respiratorios. El SDRA se anuncia por disnea intensa y taquipnea, pero al principio la radiografía de tórax es normal. Seguidamente, aparecen cianosis e hipoxemia crecientes, insuficiencia respiratoria, y en la exploración radiológica aparecen infiltrados pulmonares difusos y bilaterales. Después, la hipoxemia puede ser refractaria a la administración de oxígeno y, a veces, aparece acidosis respiratoria.

Las alteraciones funcionales del SDRA no se distribuyen homogéneamente por todos los campos pulmonares. Los pulmones muestran zonas de rigidez focal cuyo volumen funcional está disminuido. En esencia, los pulmones de los pacientes pueden dividirse en áreas infiltradas, consolidadas o colapsadas (y, por tanto, mal ventiladas y poco distensibles), y en regiones que tienen grados casi normales de distensibilidad y de ventilación. Aunque en los pulmones sanos la sangre se desvía alejándose de las zonas mal ventiladas, los pulmones del SDRA mantienen el riego sanguíneo de las zonas mal ventiladas, favoreciendo así el desequilibrio de la ventilación/perfusión y la hipoxemia. La inhalación de óxido nítrico, un potente vasodilatador (Capítulo 4), disminuye la presión en la arteria pulmonar y las resistencias vasculares pulmonares (que suelen estar elevadas en el SDRA), sin producir cambios en la presión arterial de la circulación general ni en las resistencias vasculares periféricas.

El tratamiento del SDRA es difícil, siendo a menudo una afección mortal. Las elevadas concentraciones de oxígeno que se necesitan para tratar el SDRA pueden, por sí mismas, contribuir a la perpetuación de las lesiones (efectos tóxicos del oxígeno). El paso de una fase a la siguiente puede ser rápido (en unas horas), pero algunos pacientes se recuperan gracias a la reabsorción del líquido de edema y a la reexpansión de las áreas atelectásicas. Sin embargo, y pese al perfeccionamiento de las técnicas de respiración asistida, la mortalidad en los 150 000 casos de SDRA observados anualmente en Estados Unidos sigue estando en torno al 60 %.

## EMBOLIA, HEMORRAGIA E INFARTO PULMONARES

*Las oclusiones de las arterias pulmonares por coágulos de sangre son casi siempre de origen embólico.* Las trombosis *in situ* de los grandes vasos son raras y sólo se producen cuando existe hipertensión pulmonar, aterosclerosis pulmonar e insuficiencia cardíaca. La fuente habitual de estas embolias (trombos formados en las venas profundas de los miembros inferiores en más del 95 % de los casos) y la magnitud e importancia de este problema clínico se describieron en el Capítulo 5, donde se insistió en la preocupante frecuencia de la embolia pulmonar y del infarto pulmonar. La embolia pulmonar produce más de 50 000 fallecimientos anuales en Estados Unidos. En la necropsia, su incidencia ha pasado desde el 1 % en el conjunto de los pacientes hospitalizados, a un 30 % en los pacientes que fallecen después de quemaduras, traumatismos o fracturas graves, y al 65 % de los pacientes hospitalizados, según un estudio donde se utilizaron técnicas especiales para descubrir las embolias en la necropsia. Es la única o la principal causa que contribuye a la muerte de aproximadamente el 10 % de los adultos que fallecen por cuadros agudos en los hospitales.

EXPOSICIÓN A LA ENDOTOXINA

SECUESTRO DE PMN Y LESIÓN ALVEOLAR DIFUSA

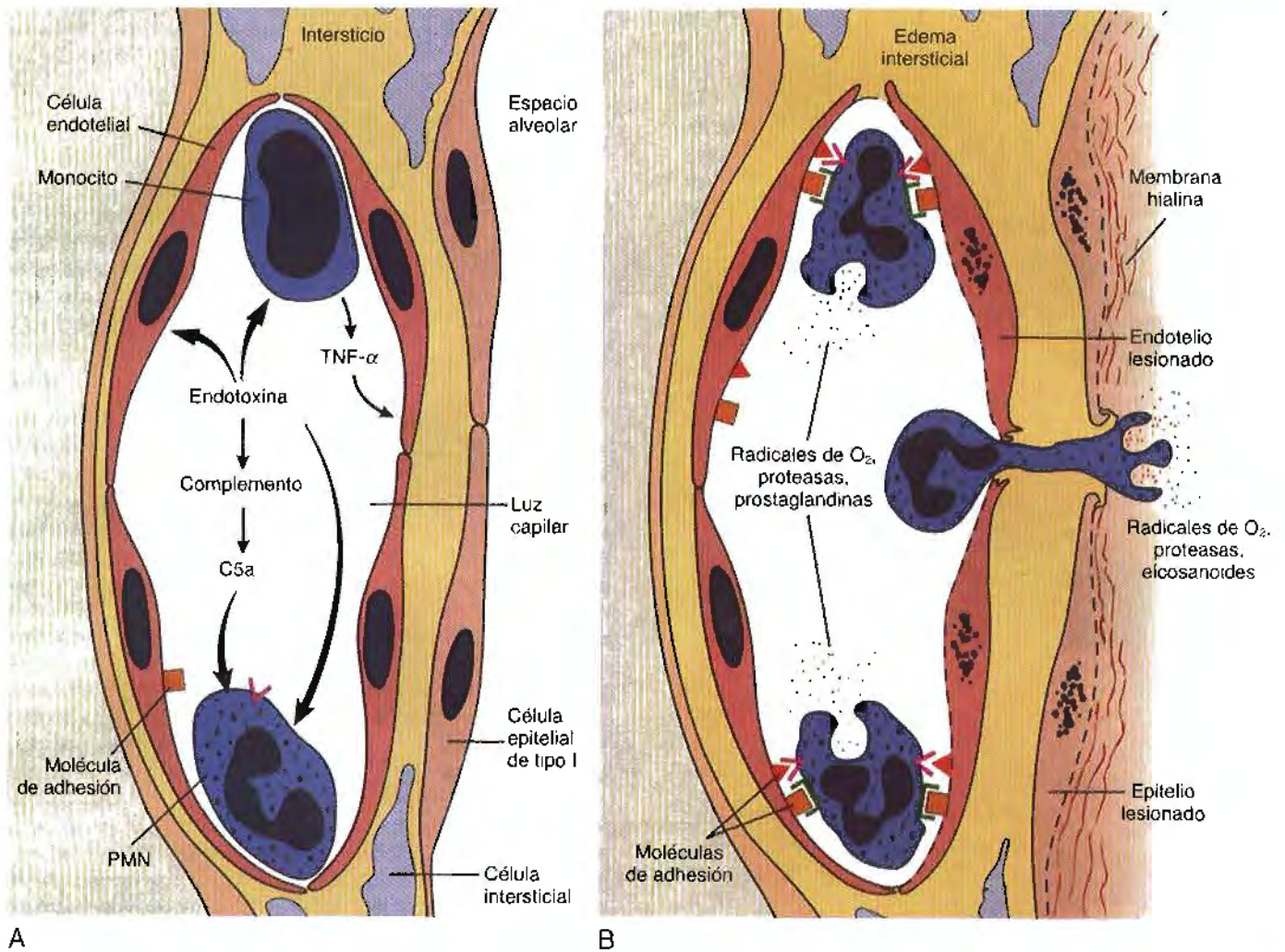


Figura 16-4

Modelo simplificado de la lesión alveolar difusa en la endotoxemia. La endotoxina producida por microorganismos gramnegativos actúa sobre múltiples objetivos. Induce a los monocitos y macrófagos pulmonares a liberar mediadores, entre ellos factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) y péptidos quimiotácticos (p. ej., leucotrieno B<sub>4</sub>, interleucina 8). La activación del complemento inducida por endotoxina da lugar a la liberación de C5a que, junto con el lipopolisacárido bacteriano y el TNF- $\alpha$ , activa los leucocitos polimorfonucleares (PMN) e incrementa la «avidez» de fijación de las moléculas de adhesión. La endotoxina también activa las células endoteliales para el incremento en la síntesis de moléculas de adhesión que facilitan la fijación de los neutrófilos. La activación de los PMN da lugar a la liberación de oxidantes, proteasas y prostaglandinas. El resultado neto es el secuestro (y extravasación) de PMN en los capilares pulmonares, la lesión de las células endoteliales y epiteliales, y la aparición de edema intersticial con membranas hialinas alveolares.

**MORFOLOGÍA.** Las consecuencias morfológicas de la oclusión de las arterias pulmonares por una embolia dependen del tamaño de la masa embólica y del estado general de la circulación. Los émbolos de gran tamaño pueden impactar en el tronco de la arteria pulmonar o en sus ramas principales, o alojarse en la bifurcación cabalgando sobre ella (Fig. 16-5). Es frecuente que esto vaya seguido de muerte súbita, debido en gran parte al obstáculo para el paso de la sangre a través de los pulmones. La muerte también puede deberse a la dilatación aguda del corazón derecho (**cor pulmonale agudo**). Las masas embólicas menores pueden llegar hasta vasos más

pequeños, y pueden causar infartos o no hacerlo. En los pacientes con buena función cardiovascular, es frecuente que el riego de las arterias bronquiales sea suficiente para mantener viable el parénquima pulmonar a pesar de la obstrucción de la circulación pulmonar. En esos casos, puede haber hemorragias, pero sin infarto del parénquima pulmonar subyacente. Sólo un 10 %, aproximadamente, de las embolias produce infartos realmente. Aunque el derrame de sangre puede borrar la arquitectura pulmonar subyacente, las hemorragias se caracterizan por la conservación de la estructura alveolar de los pulmones; en esos casos, la resorción de la

sangre permite que se recupere la arquitectura preexistente.

La embolia pulmonar suele producir infarto sólo cuando la circulación ya era insuficiente, es decir, en los pacientes con una enfermedad cardíaca o pulmonar. Por esa razón, los infartos pulmonares suelen ser raros en los jóvenes. Alrededor de dos tercios de los infartos afectan a los lóbulos inferiores, y en más del 50 % hay infartos múltiples. Su tamaño varía desde lesiones que apenas se distinguen a simple vista hasta la afectación masiva de gran parte o de la totalidad de un lóbulo pulmonar. Es característico que el infarto se extienda hasta la periferia del pulmón en forma de cuña, con el vértice apuntado hacia el hilio pulmonar. En muchos casos, puede verse un vaso ocluido junto al vértice del infarto.

Clásicamente, el infarto pulmonar es hemorrágico y en sus primeras etapas aparece como una zona elevada rojo-azulada (Fig. 16-6). Con frecuencia, la superficie pleural adyacente está cubierta por un exudado fibrinoso. Los hemafies comienzan a lisarse a las 48 horas, y el infarto se vuelve más pálido y, al final, pardo-rojizo al formarse hemosiderina. Con el paso del tiempo, los bordes del infarto comienzan a ser sustituidos por tejido fibroso, formándose una zona periférica de color blanco-grisáceo que acaba convirtiéndose al infarto en una cicatriz retraída. Histológicamente, el dato diagnóstico del infarto pulmonar agudo es la necrosis isquémica del tejido pulmonar incluido en la zona hemorrágica, necrosis que afecta a las paredes alveolares, a los bronquiolos y a los vasos. Si el infarto fue causado por émbolo infectado, hay exudación más abundante de neutrófilos y una reacción inflamatoria más intensa. Estas lesiones se conocen como **infartos sépticos** y, de hecho, algunos se convierten en abscesos.

**Evolución clínica.** La embolia pulmonar es una complicación principalmente en los pacientes que sufrían ya alguna afección subyacente, como una cardiopatía o un cáncer, o que estaban inmovilizados durante un largo período de tiempo.



Figura 16-5

Gran émbolo cabalgante procedente de la vena femoral y situado sobre las arterias pulmonares principales derecha e izquierda. (De la colección de enseñanza del Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)



Figura 16-6

Infarto pulmonar hemorrágico reciente, pequeño y con forma aproximada en cuña.

Los estados de hipercoagulabilidad, sean *primarios* (p. ej., déficit de antitrombina III o de proteína C, fibrinólisis defectuosa y, paradójicamente, la presencia del anticoagulante del lupus), o sean *secundarios* (p. ej., obesidad, intervención quirúrgica reciente, cáncer, consumo de anticonceptivos orales, embarazo) favorecen con frecuencia la formación del trombo inicial en las venas profundas. Los catéteres venosos centrales pueden ser un nido para la formación de un trombo en la aurícula derecha, que puede ser el origen de una embolia pulmonar.

La respuesta fisiopatológica y la importancia clínica de la embolia pulmonar dependen del grado de obstrucción al paso de la sangre por la arteria pulmonar, del tamaño del vaso o vasos ocluidos, del número de émbolos, del estado del aparato circulatorio en su totalidad, y de la liberación de factores vasoactivos, como el tromboxano A<sub>2</sub>, por parte de las plaquetas que se acumulan en el lugar del trombo. Las embolias tienen dos consecuencias fisiopatológicas principales: el *compromiso de la respiración*, porque hay un segmento pulmonar privado del riego sanguíneo aunque esté bien ventilado, y el *compromiso hemodinámico*, porque las resistencias pulmonares al paso de la sangre aumentan a causa de la obstrucción embólica. Esto último produce hipertensión pulmonar y puede dar lugar a insuficiencia aguda del ventrículo derecho.

*Un gran émbolo pulmonar constituye uno de las pocas causas de muerte prácticamente instantánea.* Durante la reanimación cardiopulmonar en esos casos, suele decirse que el paciente tiene *disociación electromecánica*, porque en el electrocardiograma se observa un ritmo, pero las pulsaciones no pueden palparse por el estancamiento masivo de la sangre en las venas de la circulación general. No obstante, si el paciente sobrevive después de una embolia pulmonar importante, el cuadro clínico puede simular el de un infarto de miocardio, con intenso dolor torácico, disnea, shock, elevación de la temperatura y aumento de las concentraciones de lacto deshidrogenasa sérica. Sin embargo, en general, *las embolias pequeñas* producen solamente dolor torácico transitorio y tos o, posiblemente, hemorragias pulmonares sin infarto en las personas cuyo aparato cardiocirculatorio es normal. Sólo en los sujetos predisuestos, en los que la propia circulación bronquial es

insuficiente, las embolias pequeñas producirán infartos pequeños. Tales pacientes presentan disnea, taquipnea, fiebre, dolor torácico, tos y hemoptisis. Una pleuritis fibrinosa de la serosa que cubre el infarto produce, a veces, un roce pleural.

La radiografía de tórax puede revelar un infarto pulmonar, generalmente 12 a 36 horas después de producirse el mismo, con el aspecto de un infiltrado en forma de cuña. También pueden detectarse los émbolos mediante una gammagrafía por perfusión pulmonar obtenida después de inyectar por vía parenteral macroagregados de albúmina marcada con radioisótopos, como el tecnecio-99m. La angiografía pulmonar es la técnica diagnóstica más concluyente, pero entraña más riesgos para el paciente que la gammagrafía por perfusión.

Después de la «agresión» aguda inicial, es frecuente que los émbolos se resuelvan mediante la retracción y la fibrinólisis, especialmente en las personas relativamente jóvenes. Las pequeñas embolias múltiples que no desaparecen pueden dar lugar, pasado un tiempo, a hipertensión pulmonar, esclerosis vascular pulmonar y a cor pulmonale crónico. Quizá lo más importante sea el hecho de que las pequeñas embolias pueden ser el presagio de una embolia mayor. Cuando existen factores predisponentes subyacentes, los pacientes con embolia pulmonar tienen un 30 % de posibilidades de sufrir una segunda embolia.

La prevención de la EP constituye un problema clínico importante porque no tiene fácil solución. El tratamiento profiláctico comprende: la deambulación precoz de los pacientes después de una intervención quirúrgica o en el parto, el uso de medias elásticas y la práctica de ejercicios isométricos con las piernas en los pacientes que permanecen encamados durante mucho tiempo, así como el tratamiento anticoagulante profiláctico en las personas con mayor riesgo. A veces es necesario recurrir a la colocación de un filtro («un paraguas») en la vena cava inferior o a la ligadura de esta vena, que no son técnicas livianas para una persona que ya está gravemente enferma. El tratamiento de la embolia pulmonar declarada consiste con frecuencia en la administración de anticoagulantes, precedida en ciertos casos de un tratamiento trombolítico.

## HIPERTENSIÓN PULMONAR Y ESCLEROSIS VASCULAR

Normalmente, la circulación pulmonar es un sistema de baja resistencia, por lo que la presión en su interior es aproximadamente la octava parte del valor de la presión arterial de la circulación general. La hipertensión pulmonar (que se define como una elevación de la presión media en la arteria pulmonar hasta un cuarto de la existente en la circulación general) suele ser casi siempre *secundaria* a procesos estructurales cardiopulmonares que elevan el flujo o la presión pulmonares, o ambas cosas, o que aumentan las resistencias en los vasos pulmonares o las del corazón izquierdo al paso de la sangre. Estos procesos son:

- **Las enfermedades pulmonares obstructivas o intersticiales crónicas.** Los pacientes con enfisema tienen hipoxia junto con destrucción del parénquima pulmonar y, por tanto, menos capilares alveolares. Esto produce un aumento de las resistencias y, secundariamente, de la presión en las arterias pulmonares.

- **Los antecedentes de cardiopatía congénita o adquirida.** La hipertensión pulmonar aparece en los pacientes con estenosis mitral, por ejemplo, cuando al aumentar la presión en la aurícula izquierda se eleva la presión en las venas pulmonares y, seguidamente, en las arterias pulmonares.
- **Las tromboembolias recidivantes.** Los pacientes con tromboembolias pulmonares pueden presentar hipertensión pulmonar debido principalmente a una disminución de la superficie de sección funcional del lecho vascular pulmonar causada por las embolias que obstruyen la circulación, lo que a su vez da lugar a una elevación de las resistencias vasculares pulmonares.

En raras ocasiones se observa hipertensión pulmonar en pacientes en quienes han sido excluidas todas las causas conocidas de aumento de la presión pulmonar; es lo que se conoce como *hipertensión pulmonar primaria* o *idiopática*.

**Patogenia.** Las células endoteliales de los pulmones participan de forma importante en la regulación dinámica del flujo sanguíneo pulmonar y de las resistencias vasculares pulmonares. Las alteraciones funcionales de las células endoteliales de los vasos pulmonares desempeñan un papel esencial en la respuesta de los vasos a la hipertensión pulmonar, tanto idiopática (primaria), como secundaria<sup>4,5</sup>.

En las *formas secundarias de hipertensión pulmonar*, las alteraciones funcionales de las células endoteliales se originan a consecuencia del proceso que pone en marcha el trastorno, como son la lesión mecánica y la acción de cizalla que se asocia a las comunicaciones izquierda-derecha o bien las lesiones bioquímicas producidas por la fibrina en la tromboembolia. En la *hipertensión pulmonar primaria*, las alteraciones funcionales son idiopáticas en la mayoría de los casos, pero se asocian otras veces a procesos autoinmunitarios, sustancias tóxicas y, quizá, a determinantes genéticos específicos. Una menor elaboración de prostaciclina, una formación escasa de óxido nítrico y un aumento en la liberación de endotelina favorecen, todas ellas, la vasoconstricción pulmonar. Asimismo, la menor producción de prostaciclina y de óxido nítrico estimula la adherencia y activación de las plaquetas. Además, la activación endotelial, tal como se detalla en los Capítulos 3 y 12, proporciona capacidad trombogénica a las células endoteliales y favorece la persistencia de fibrina. Finalmente, la formación y liberación de factores de crecimiento y de citocinas estimula la emigración y la multiplicación de las células musculares lisas en los vasos, así como la elaboración de matriz extracelular.

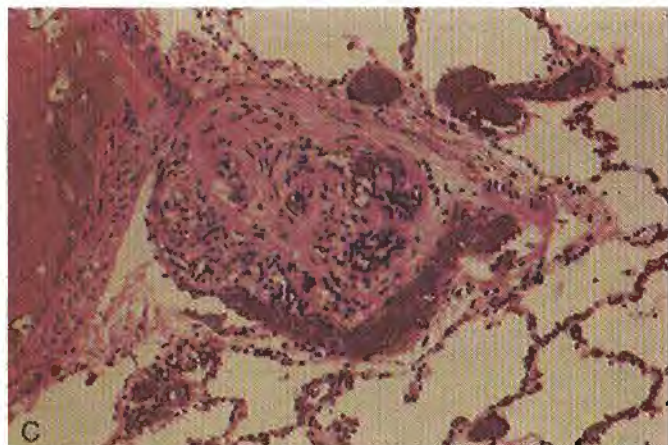
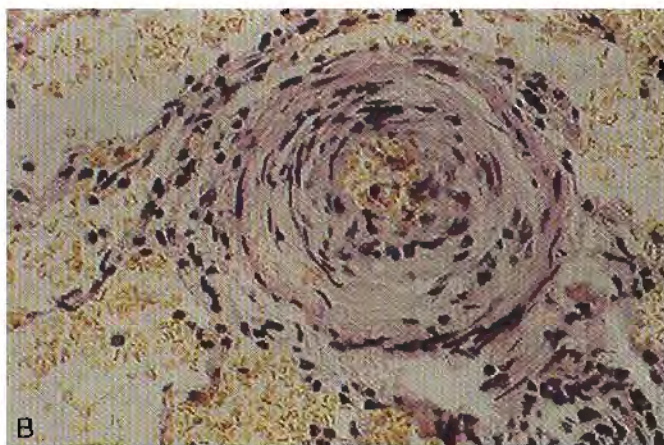
Algunos pacientes con hipertensión pulmonar presentan un componente de vasoespasmo; en ellos, las resistencias vasculares pulmonares pueden disminuir rápidamente mediante la administración de vasodilatadores. También se ha descrito hipertensión pulmonar después de ingerir ciertas plantas o medicamentos, como ocurre con la leguminosa *Crotalaria spectabilis*, propia de los trópicos y empleada medicinalmente en las *infusiones de arbustos*; el agente anorexígeno *aminorex*; el aceite de oliva adulterado y, más recientemente, los fármacos contra la obesidad fenfluramina y fentermina<sup>6</sup>. Se ha señalado que estas sustancias pueden actuar a través de una lesión endotelial, mediante el incremento de la vasoconstricción pulmonar, como se señaló anteriormente.



**MORFOLOGÍA.** En la hipertensión pulmonar se producen diversas lesiones vasculares<sup>7</sup>. Aunque estas lesiones no siempre son específicas y es frecuente que las formas primarias y secundarias coincidan parcialmente, las imágenes histológicas específicas tienen valor diagnóstico y pronóstico<sup>8</sup>. La presencia de muchos trombos en fase de organización o de recanalización es un dato a favor de la embolia pulmonar recidivante, y la existencia de fibrosis pulmonar difusa, o de un enfisema y bronquitis crónica intensas, apunta hacia la hipoxia como fenómeno desencadenante. Las alteraciones vasculares pueden afectar a todo el árbol arterial, desde las arterias pulmonares principales hasta las arteriolas (Fig. 16-7). En los casos de gravedad máxima, se forman depósitos ateromatosos en la arteria pulmonar y sus ramas principales, que se asemejan (aunque con menor intensidad) a las lesiones de la aterosclerosis en la circulación general. Las arteriolas y las arterias pequeñas (de 40 a 300 µm de diámetro) son las más afectadas, mostrando un fuerte engrosamiento de la media (hipertrofia de la media) y fibrosis de la íntima que, a veces, dejan las luces vasculares reducidas a conductos filiformes. Estas lesiones se encuentran en todas las formas de hipertensión pulmonar, pero están más desarrolladas en la forma primaria de este proceso. En un extremo del espectro de las lesiones anatomopatológicas que se manifiestan de

forma destacada en la hipertensión pulmonar primaria o en las cardiopatías congénitas con cortocircuito izquierda-derecha está la **arteriopatía pulmonar plexogénica**, así denominada porque se observa un penacho de estructuras capilares formando una red o membrana que atraviesa las luces de unas arterias dilatadas y de paredes delgadas. En algunos casos, se puede efectuar una biopsia pulmonar que permite averiguar la intensidad de las lesiones vasculares de la hipertensión pulmonar, y ayuda a tomar decisiones terapéuticas, especialmente en las cardiopatías congénitas, en las que la intensidad de las lesiones secundarias de los vasos pulmonares puede impedir la reparación quirúrgica de la alteración cardíaca subyacente (Capítulo 13).

**Evolución clínica.** Aunque las formas secundarias pueden aparecer a cualquier edad, la hipertensión pulmonar primaria es más frecuente en mujeres de 20 a 40 años y también se observa en alguna ocasión en niños pequeños. Los síntomas y signos clínicos de ambas formas de esclerosis vascular, primaria y secundaria, se manifiestan únicamente en fases avanzadas del proceso arterial. Cuando la enfermedad es primaria, las manifestaciones iniciales suelen ser disnea y cansancio, pero algunos pacientes tienen dolor torácico similar al de una angina. Con el tiempo, aparecen dificultad respiratoria intensa, cianosis e hipertrofia ventricular derecha, y



**Figura 16-7**

Lesiones vasculares en la hipertensión pulmonar. *A*, Fotografía macroscópica de la formación de un ateroma, un hallazgo que suele estar circunscrito a los grandes vasos. *B*, Hipertrofia intensa de la media. *C*, Aspecto de la lesión plexogénica, característica de la hipertensión pulmonar avanzada, en las pequeñas arterias y arteriolas.

en el 80 % de los pacientes esto va seguido, 2 a 5 años después, de la muerte por cor pulmonale descompensado, al que muchas veces se sobreañaden tromboembolias y neumonía<sup>9</sup>. No obstante, el tratamiento continuo con vasodilatadores (p. ej., antagonistas del calcio u óxido nítrico inhalado) y antirombóticos (p. ej., warfarina, prostaciclina y bloqueantes del receptor de tromboxano) parece mejorar la evolución en ciertos pacientes.

## Neumopatía obstructiva frente a neumopatía restrictiva

Los fisiólogos pulmonares han popularizado una clasificación de las enfermedades pulmonares *difusas* en dos categorías: 1) la *neumopatía obstructiva* (o *enfermedad de la vía respiratoria*), que se caracteriza por aumento de la resistencia al paso del aire debida a obstrucción parcial o completa de las vías respiratorias en cualquier nivel de las mismas, desde la tráquea y los grandes bronquios hasta los bronquiolos terminales y los bronquiolos respiratorios, y 2) la *neumopatía restrictiva*, que se caracteriza por menor expansión del parénquima pulmonar, con disminución de la capacidad pulmonar total. Aunque muchas entidades tienen ambos componentes, obstructivo y restrictivo, la distinción entre ambos tipos de alteración de la función respiratoria es útil porque establece una correlación entre los resultados de las pruebas de función respiratoria y los signos radiológicos e histológicos de cada paciente en particular.

Los principales procesos obstructivos (excluidos los tumores o la inhalación de cuerpos extraños) son el *enfisema*, la *bronquitis crónica*, las *bronquiectasias* y el *asma*. En los pacientes que padecen estas enfermedades, las pruebas de función respiratoria muestran limitación del flujo espiratorio máximo durante la espiración forzada, lo que habitualmente se mide mediante el volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV<sub>1</sub>). La obstrucción al flujo respiratorio en la espiración puede deberse a *estrechez anatómica de las vías respiratorias*, como la que se observa clásicamente en el asma, o a *pérdida de la retracción elástica del pulmón*, que es característica del enfisema.

Por el contrario, las enfermedades restrictivas se reconocen por la reducción de la capacidad pulmonar total mientras que el flujo espiratorio es normal o está disminuido proporcionalmente. El fallo restrictivo aparece en general en dos clases de procesos: 1) *afecciones de la pared torácica coincidiendo con unos pulmones normales* (p. ej., enfermedades neuromusculares, como la poliomielitis, obesidad intensa, procesos pleurales y cifoescoliosis), y 2) *enfermedades intersticiales e infiltrante agudas o crónicas*. El proceso restrictivo agudo clásico es el SDRA (véase anteriormente en este capítulo). Las enfermedades restrictivas crónicas comprenden las neumopatías debidas al polvo, o neumoconiosis, y la mayoría de los procesos infiltrantes, que se expondrán más adelante.

## Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

El término *enfermedad pulmonar obstructiva crónica* (EPOC) abarca un grupo de procesos que tienen en común un síntoma importante, la disnea, y que se acompañan de obstrucción reactiva o crónica al paso del aire por los pulmones. Con el aumento del consumo de cigarrillos, de la contaminación atmosférica y de otras exposiciones nocivas, la incidencia de la EPOC se ha elevado espectacularmente en los últimos decenios y actualmente figura en Estados Unidos como una de las primeras causas de incapacidad que confinan al paciente en la cama o restringen su actividad.

En sus formas típicas, estos procesos (la bronquitis crónica, las bronquiectasias, el asma y el enfisema) poseen rasgos anatómicos y clínicos diferentes (Tabla 16-3). Por ejemplo, los pacientes con predominio de enfisema y los que tienen predominio de bronquitis forman categorías clínicas distintas, como se indica en la Tabla 16-4. Sin embargo, en muchos pacientes se solapan los hallazgos de lesión a nivel acinar (enfisema) y a nivel bronquial (bronquitis), porque probablemente existe un mecanismo patogénico común a ambos (fumar cigarrillos), como se verá a continuación. Añádase a esto el frecuente componente de hiperreactividad reversible de las vías respiratorias (en el asma) de estos pacientes, y se podrá comprender la popularidad del término EPOC de tan amplia cobertura.

Tabla 16-3. TRASTORNOS ASOCIADOS A LA OBSTRUCCIÓN DEL FLUJO AÉREO: ESPECTRO DE LA EPOC

Denominación clínica	Localización anatómica	Principales lesiones anatómopatológicas	Etiología	Signos/síntomas
Bronquitis crónica	Bronquio	Hiperplasia de las glándulas de moco, hipersecreción	Humo del tabaco, contaminantes	Tos, expectoración
Bronquiectasias	Bronquio	Dilatación y cicatrices en las vías respiratorias	Infecciones prolongadas o graves	Tos, expectoración purulenta, fiebre
Asma	Bronquio	Hiperplasia de la musculatura lisa, exceso de moco, inflamación	Causas inmunitarias o no definidas	Tos, disnea y sibilancias episódicas
Bronquiolititis, «enfermedad de las pequeñas vías respiratorias»*	Bronquiolo	Cicatriz inflamatoria/obliteración	Humo del tabaco, contaminantes atmosféricos, otros	Tos, disnea
Enfisema	Ácino	Aumento de tamaño de los espacios aéreos; destrucción de las paredes	Humo del tabaco	Disnea

\* Una característica de la bronquitis crónica (véase el texto).

Tabla 16-4. ENFISEMA Y BRONQUITIS CRÓNICA

	Predominio de la bronquitis	Predominio del enfisema
Aspecto	«Abotargado azul»	«Soplador sonrosado»
Edad (años)	40-45	50-75
Disnea	Ligera; tardía	Intensa; precoz
Tos	Precoz; expectoración abundante	Tardía; expectoración escasa
Infecciones	Frecuentes	En ocasiones
Insuficiencia respiratoria	Episodios repetidos	Terminal
Cor pulmonale	Frecuente	Raro; terminal
Resistencia de las vías respiratorias	Elevadas	Normales o algo elevadas
Retracción elástica	Normal	Escasa
Rx de tórax	Destacan los vasos; corazón grande	Hiperinsuflación; corazón pequeño

## ENFISEMA

El enfisema es una afección pulmonar caracterizada por el *aumento permanente y anómalo de los espacios aéreos distales al bronquiolo terminal, acompañado de destrucción de sus paredes, y sin signos de fibrosis*<sup>10</sup>. Por el contrario, el aumento de tamaño de los espacios aéreos no acompañado de destrucción se conoce como *hiperinsuflación*, como por ejemplo la distensión de los espacios aéreos del pulmón contralateral después de una neumonectomía unilateral.

**Tipos de enfisema.** El enfisema puede ser definido en términos de la *naturaleza anatómica* de la lesión, y además puede clasificarse según su *distribución anatómica* dentro del lobulillo pulmonar. Recuérdese que el lobulillo es un racimo de ácinos, las unidades respiratorias terminales formadas por los alvéolos. Aunque el término *enfisema* se aplica algunas veces vagamente a diversos procesos, existen cuatro tipos principales del mismo: 1) *centroacinar*; 2) *panacinar*; 3) *paraseptal*; y 4) *irregular*. De ellos, sólo los dos primeros causan una obstrucción del flujo de aire clínicamente significativa (Fig. 16-8). El enfisema centroacinar es mucho más frecuente que la forma panacinar (véase más adelante) y representa más del 95 % de los casos. Su tratamiento no se basa en un diagnóstico anatómico preciso ni en su clasificación (afortunadamente, teniendo en cuenta que sólo se pueden realizar en muestras obtenidas *post-mortem*). Sin embargo, los subtipos anatómicos de enfisema proporcionan datos importantes acerca de su patogenia.

**Enfisema centroacinar (centrolobulillar).** La característica de este tipo de enfisema es el patrón de afectación de los lobulillos; *las zonas centrales o proximales de los ácinos, formadas por los bronquiolos respiratorios, están afectadas mientras que los alvéolos distales están indemnes* (Fig. 16-9A). Por tanto, dentro de un mismo ácino y lobulillo existen a la vez espacios respiratorios normales y espacios enfisematosos. Estas lesiones abundan sobre todo y suelen ser más intensas en los lóbulos superiores, especialmente en los segmentos apicales. Las paredes de los espacios enfisematosos suelen contener grandes cantidades de un pigmento negro. Es frecuente que haya inflamación alrededor de los bronquios, los bronquiolos y los tabiques. En el enfisema centroacinar grave puede estar afectado el ácino distal, siendo difícil distinguirlo del enfisema panacinar. En los grandes fumadores, se observa sobre todo un enfisema centroacinar acompañado con frecuencia de bronquitis crónica. Además, algunas lesiones de la

llamada neumoconiosis de los trabajadores del carbón (véase más adelante en este capítulo) tienen gran semejanza con el enfisema centroacinar. Estos hechos hacen pensar que los productos del tabaco y el polvo de carbón tienen un papel importante en la génesis de este tipo de enfisema.

**Enfisema panacinar (panlobulillar).** En esta variedad, *hay aumento homogéneo del tamaño de los ácinos desde el bronquiolo respiratorio hasta el extremo final de los alvéolos* (Fig. 16-9B). El prefijo *pan-* se refiere a todo el ácino, pero no a todo el pulmón. A diferencia del enfisema centroacinar, el enfisema panacinar tiende a aparecer más a menudo en las zonas inferiores y en los bordes anteriores del pulmón, y suele ser más intenso en las bases. Este tipo de enfisema se asocia al *deficit de  $\alpha_1$ -antitripsina ( $\alpha_1$ -AT)* (Capítulo 19).

**Enfisema paraseptal (acinar distal).** En este tipo, *la parte proximal del ácino es normal, pero la parte distal es la más afectada*. El enfisema es más acusado en la vecindad de la pleura, a lo largo de los tabiques de tejido conjuntivo del lobulillo y en los bordes de los mismos. Aparece junto a las zonas de fibrosis, cicatrización o atelectasia, y suele ser más intenso en la mitad superior de los pulmones. El hallazgo característico son los numerosos espacios respiratorios aumentados de tamaño y continuos que miden de 0.5 mm a más de 2 cm de diámetro, y que a veces forman estructuras de aspecto quístico. Este tipo de enfisema es el que subyace probablemente en muchos casos de neumotórax espontáneo de los adultos jóvenes.

**Enfisema irregular.** El enfisema irregular, así llamado porque *afecta irregularmente al ácino, se asocia casi invariablemente a procesos cicatrizales*. Por tanto, puede ser la forma más frecuente de enfisema ya que, mediante una búsqueda concienzuda, la mayoría de los pulmones muestran en la necropsia una o más cicatrices derivadas de procesos inflamatorios curados. En la mayoría de los casos, estos focos de enfisema irregular son asintomáticos.

**Incidencia.** El enfisema es una enfermedad frecuente. En un estudio efectuado sobre necropsias, se observó una incidencia conjunta del 50 % para el enfisema panacinar y centroacinar, y se consideró que la afectación pulmonar es responsable de la muerte del 6.5 % de estos pacientes<sup>11</sup>. *Hay una asociación claramente definida entre el enfisema y el hábito de fumar muchos cigarrillos*, y sus formas más graves se observan en los varones que son grandes fumadores. Aunque el enfisema no produce incapacidad más que entre el quinto y el

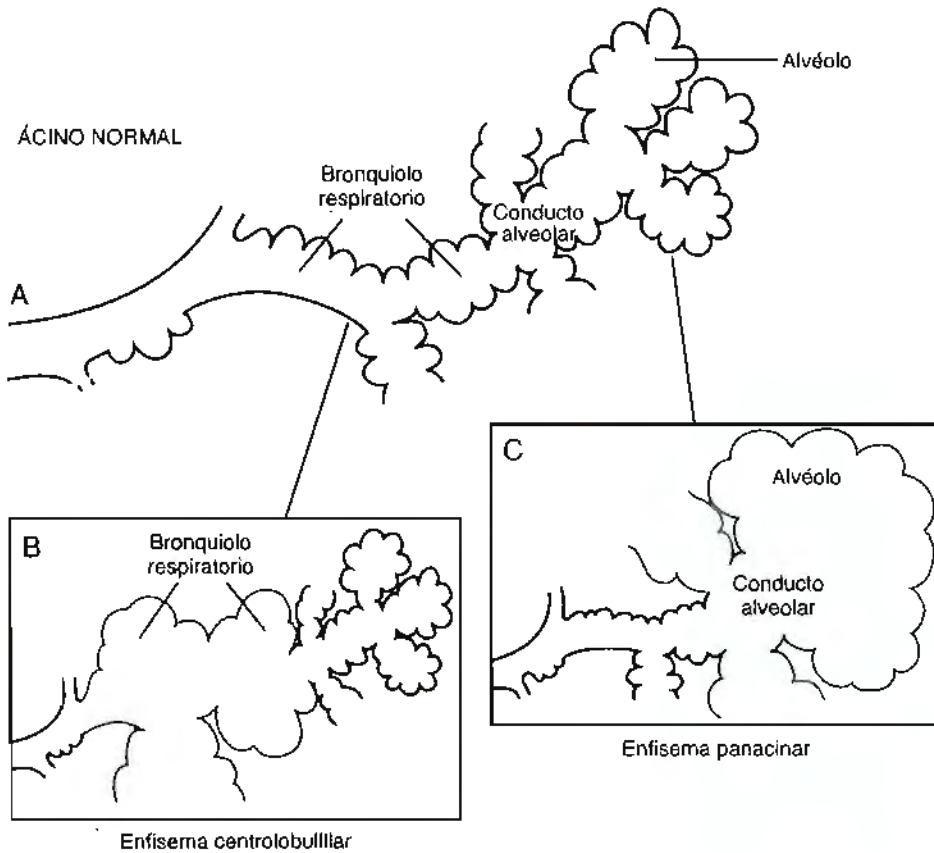


Figura 16-8

A. Esquema de las estructuras normales en el ácino, que representa la unidad básica del pulmón. Un bronquiolo terminal (*no mostrado*) es inmediatamente proximal al bronquiolo respiratorio. B. Enfisema centrolobulillar con dilatación que afecta inicialmente a los bronquiolos respiratorios. C. Enfisema panacinar con distensión inicial de las estructuras periféricas (es decir, el alvéolo y el conducto alveolar); posteriormente, la enfermedad se extiende hasta afectar a los bronquiolos respiratorios.

octavo decenios de la vida, clínicamente se sabe que los déficits ventilatorios pueden hacer su primera aparición decenios antes en quienes están destinados a sufrir la enfermedad plenamente desarrollada

**Patogenia.** Aunque los detalles de la génesis de las dos formas habituales de enfisema, el centroacinar y el panacinar, siguen siendo inciertos, *la hipótesis más verosímil es la que explica la destrucción de las paredes alveolares por el meca-*

*nismo de las proteasas-antiproteasas.* Esta hipótesis se basa en dos observaciones importantes, una clínica y la otra experimental. La primera es que los pacientes homocigotos con déficit de la enzima  $\alpha_1$ -AT tienen una fuerte tendencia a padecer enfisema pulmonar, que se complica más al fumar<sup>12</sup>. El déficit de  $\alpha_1$ -AT se describe en el Capítulo 19. La  $\alpha_1$ -AT (que se encuentra en el suero, los líquidos tisulares y los macrófagos) es un importante inhibidor de las proteasas (especialmente de

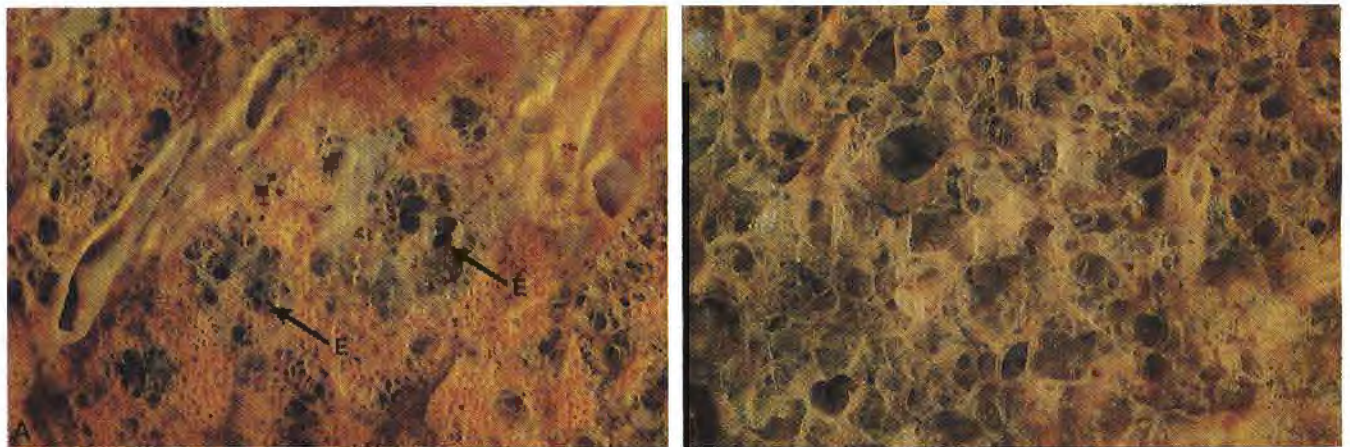


Figura 16-9

A. Enfisema centrolobulillar. Las zonas centrales muestran una intensa lesión enfisematosa (E) rodeada por espacios alveolares relativamente conservados. B. Enfisema panacinar con afectación de toda la arquitectura pulmonar.

la elastasa) secretadas por los neutrófilos durante la inflamación (Capítulo 3). El fenotipo  $\alpha_1$ -AT normal, llamado PiMM<sup>75</sup>, se encuentra en el 90 % de la población. De los diversos fenotipos asociados al déficit de  $\alpha_1$ -AT, el PiZZ es el más frecuente. Más del 80 % de los fenotipos PiZZ padecen los síntomas del enfisema, cosa que ocurre antes y con mayor gravedad si el sujeto en cuestión fuma. Por tanto, la medida terapéutica más importante en el déficit de  $\alpha_1$ -AT es dejar de fumar. La segunda observación que sustenta la hipótesis del equilibrio entre proteasas y antiproteasas es de carácter experimental, y consiste en que la instilación intratraqueal de papaína, una enzima proteolítica que degrada la elastina, produce enfisema en animales de experimentación<sup>13</sup>.

La teoría proteasa-antiproteasa sostiene que la destrucción de las paredes alveolares se debe a un desequilibrio entre las proteasas (elastasa, principalmente) y las antiproteasas en el pulmón (Fig. 16-10). La principal actividad antielastasa del suero y el tejido intersticial es la ligada a la  $\alpha_1$ -AT (otros inhibidores de las proteasas son el inhibidor de la leucoproteasa secretora del moco bronquial y la  $\alpha_1$ -macroglobulina sérica), y la principal actividad de elastasa celular es la que poseen los neutrófilos (hay otras elastasas que son elaboradas por los macrófagos, mastocitos, el páncreas y las bacterias). La elastasa de los neutrófilos es capaz de digerir el pulmón humano, y esa digestión puede ser inhibida por la  $\alpha_1$ -AT. Dicha elastasa provoca enfisema cuando es instilada en la tráquea de los animales de experimentación<sup>14</sup>. Por tanto, se ha propuesto la siguiente secuencia de acontecimientos para explicar las consecuencias del déficit de  $\alpha_1$ -AT sobre los pulmones: normalmente, los neutrófilos son secuestrados en el pulmón (más intensamente en las zonas inferiores que en las superiores), y algunos llegan a los espacios alveolares. Cualquier estímulo que aumente, bien el número de leucocitos (neutrófilos y macrófagos) en el pulmón, o bien la liberación de sus gránulos que contienen elastasa, produce un aumento de la actividad elastolítica. Los neutrófilos estimulados liberan también radicales libres del oxígeno, los cuales, como se señaló anteriormente, inhiben la actividad de la  $\alpha_1$ -AT. Al disminuir las concentraciones séricas de  $\alpha_1$ -AT, el proceso de destrucción del tejido elástico se dispara, y ello va seguido de enfisema. Por

tanto, el enfisema se considera como el resultado de una fuerte acción destructiva de las proteasas que acontece en las personas con escasa actividad antiproteasa. En los pacientes con déficit de  $\alpha_1$ -AT se admite la primacía de los neutrófilos, pero en la forma más habitual del enfisema relacionado con el tabaco hay pruebas recientes que subrayan la importancia de las proteasas de los macrófagos y de los neutrófilos<sup>15</sup>.

La hipótesis de las proteasa-antiproteasas también explica el efecto nocivo del consumo de cigarrillos, debido tanto al aumento de elastasa disponible como a la menor actividad antielastasa que ocurre en los fumadores (Fig. 16-10):

- Los fumadores presentan más neutrófilos y macrófagos en sus alvéolos. La mayor cantidad de neutrófilos en los pulmones es probable que se deba, en parte, a la liberación, por parte de los macrófagos alveolares activados, de factores quimiotácticos para los neutrófilos (p. ej., IL-8), siendo dicha liberación estimulada por el tabaco. Además, la nicotina es quimiotáctica para los neutrófilos, y el humo del cigarrillo activa la vía alternativa del complemento.
- Fumar estimula la liberación de elastasa por parte de los neutrófilos.
- Fumar aumenta la actividad elastolítica de la(s) proteasa(s) en los macrófagos. La elastasa de los macrófagos no es inhibida por la  $\alpha_1$ -AT y, de hecho, puede digerir proteolíticamente a esta enzima.
- Los agentes oxidantes que contiene el humo del cigarrillo y los radicales libres del oxígeno secretados por los neutrófilos inhiben la  $\alpha_1$ -AT y, por tanto, disminuyen la actividad antielastasa neta en los fumadores.

Se ha postulado por tanto que el impacto de las partículas del humo del cigarrillo en los bronquios pequeños y los bronquiolos, acompañado de la llegada de neutrófilos y macrófagos, más el aumento de acción de la elastasa y la disminución de la acción de la  $\alpha_1$ -AT, producen el enfisema centroacinar que se observa en los fumadores. Por el contrario, se ha señalado que el enfisema panacinar de los pacientes con déficit de  $\alpha_1$ -AT refleja una ausencia total de antiproteasa en todo el ácido, así como susceptibilidad para la proteólisis crónica de bajo nivel por parte de los neutrófilos en tránsito a través de la circulación pulmonar. La distribución predominante en localizaciones pulmonares inferiores (en las que la perfusión y el número de neutrófilos son mayores) del enfisema panacinar también apoya esta posibilidad. Finalmente, algunos autores han señalado que la distribución del enfisema centroacinar en los lóbulos superiores (véase más adelante) también refleja una ausencia relativa de aporte sérico de  $\alpha_1$ -AT en estas regiones menos profundas.

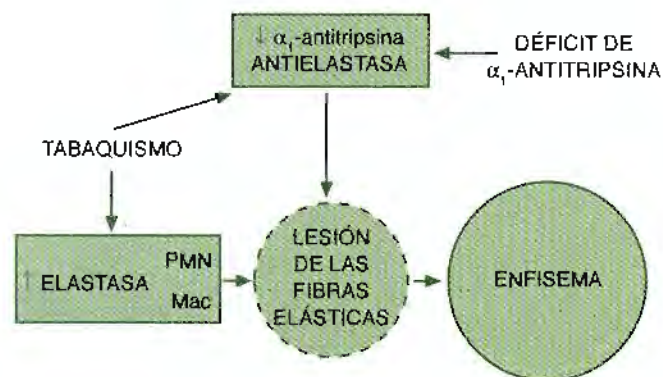


Figura 16-10

Mecanismo proteasa-antiproteasa del enfisema. El tabaquismo inhibe la antielastasa y favorece el reclutamiento de leucocitos y la liberación de elastasa. PMN, leucocitos polimorfonucleares; Mac, macrófagos alveolares.

**MORFOLOGÍA.** El diagnóstico y clasificación del enfisema se basa en el examen a simple vista (o con lupa) de los pulmones fijados en estado de insuflación. El enfisema panacinar, cuando está bien desarrollado, da lugar a unos pulmones voluminosos que a menudo cubren parcialmente el corazón y lo ocultan cuando se retira la pared anterior del tórax. Los hallazgos macroscópicos del enfisema centroacinar son menos notables. A veces, los pulmones no tienen un aspecto especialmente pálido ni voluminoso, salvo

que la enfermedad esté bastante avanzada. Generalmente, los dos tercios superiores de los pulmones son los que se afectan más intensamente. Las grandes burbujas o bullas apicales son más características del enfisema irregular secundario a cicatrización.

El examen microscópico es necesario para poder ver las fenestraciones anormales que se encuentran en las paredes de los alvéolos, la destrucción completa de las paredes septales y la distribución de las lesiones en el seno del lobulillo pulmonar. Con el avance de la enfermedad, los alvéolos adyacentes se fusionan, produciendo espacios respiratorios mayores incluso y, posiblemente, burbujas o bullas. Con frecuencia, los bronquiolos respiratorios y los vasos pulmonares están deformados y comprimidos por la deformación enfisematosa de los espacios respiratorios y, como se ha señalado, pueden existir o no signos de bronquitis o bronquiolitis.

**Evolución clínica.** Las manifestaciones clínicas del enfisema no aparecen hasta que, al menos, un tercio del parénquima funcionante está incapacitado. La disnea suele ser el primer síntoma; su comienzo es insidioso, pero empeora de un modo constante. En algunos pacientes las molestias principales son la tos o las sibilancias, siendo fácil confundirlo con el asma. La tos y la expectoración varían mucho y dependen de la intensidad de la bronquitis asociada. La pérdida de peso es habitual y puede ser tan intensa que haga pensar en un tumor maligno oculto. Clásicamente, el paciente tiene un tórax con forma de tonel y presenta disnea, con evidente prolongación del tiempo de espiración, y permanece sentado e inclinado hacia adelante y algo encorvado, tratando de forzar la salida del aire de los pulmones con cada espiración. Estos pacientes tienen la cara «chupada» y respiran a través de los labios fruncidos. *La única manifestación fidedigna y constantemente presente en la exploración física es la lentitud de la espiración forzada.*

En los pacientes con enfisema grave, la tos suele ser débil, la sobredistensión del tórax es intensa, la capacidad de difusión está disminuida y los datos de la gasometría son relativamente normales. Estos pacientes pueden aumentar la ventilación y estar bastante bien oxigenados y, por tanto, se les ha dado el nombre de *sopladores sonrosados* (véase la Tabla 16-4). Por otro lado, los pacientes con bronquitis crónica tienen con mayor frecuencia antecedentes de infecciones repetidas, con abundante expectoración purulenta, hipercapnia e hipoxemia intensas, que igualmente ha motivado la denominación de *abotargados azules*. Un peligro de la bronquitis intensa, además de las dificultades respiratorias, es el desarrollo de cor pulmonale y la aparición final de insuficiencia cardíaca congestiva, relacionada con la hipertensión pulmonar secundaria. La muerte de la mayor parte de los pacientes con EPOC se debe a: 1) acidosis respiratoria y coma; 2) insuficiencia cardíaca derecha, y 3) colapso pulmonar masivo secundario a neumotórax.

**Otros tipos de enfisema.** Llegamos ahora a algunos procesos donde el término *enfisema* se aplica con menos rigor, y a otros trastornos relacionados.

**Enfisema compensador (hiperinsuflación compensadora).** Este término se usa a veces para designar la dilatación de los alvéolos, pero sin destrucción de las paredes septales, que

se produce en respuesta a la pérdida de parénquima pulmonar en alguna otra parte. El mejor ejemplo es el de la expansión excesiva del pulmón residual que aparece tras la extirpación quirúrgica de un lóbulo o un pulmón enfermos.

**Enfisema senil.** El enfisema senil se refiere a los pulmones hiperdistendidos y a veces voluminosos, que se observan en los ancianos. Estas alteraciones se deben a cambios de la geometría interna de los pulmones (*conductos alveolares mayores y alvéolos más pequeños*), que dependen de la edad y que aparecen sin pérdida de tejido elástico ni destrucción del tejido pulmonar.

**Hiperinsuflación compensadora.** La insuflación excesiva acompañada de obstrucción se atribuye a un proceso en el que el pulmón se expande a causa del aire atrapado en su interior. Una causa frecuente es la obstrucción subtotal por un tumor o un cuerpo extraño. El ejemplo clásico es la *hiperinsuflación lobar congénita* en los lactantes, que se debe probablemente a hipoplasia del cartilago bronquial y se asocia algunas veces a otras anomalías congénitas pulmonares o cardíacas. En las lesiones obstructivas, la hiperinsuflación se produce: 1) porque el agente obstructivo actúa como una válvula de bola, de modo que el aire entra en la inspiración pero no puede salir en la espiración, o 2) porque el bronquio puede estar totalmente obstruido pero la ventilación a través de *colaterales* permite que el aire llegue más allá (o por detrás) de la obstrucción. Esas colaterales son, en realidad, los *poros de Kohn* y otras comunicaciones bronquioloalveolares directas y accesorias (los canales de Lambert). La hiperinsuflación obstructiva puede ser una urgencia que ponga la vida en peligro debido a que la parte afectada se extiende lo suficiente para comprimir al resto del pulmón normal.

**Enfisema bulloso.** El enfisema bulloso es sencillamente cualquier forma de enfisema en el que se forman grandes bullas o ampollas subpleurales (espacios de más de 1 cm de diámetro cuando están distendidos) (Fig. 16-11). Constituyen acentuaciones localizadas de una de las cuatro formas de enfisema, son casi siempre subpleurales, están situadas cerca de



Figura 16-11

Enfisema bulloso con grandes bullas subpleurales (*parte superior izquierda*).

los vértices, y alguna vez tienen relación con viejas cicatrices tuberculosas. Si en alguna ocasión se rompe una de esas ampollas o bullas, puede aparecer un neumotórax.

**Enfisema intersticial.** Se llama *enfisema intersticial* a la penetración de aire en la estroma del tejido conjuntivo del pulmón, el mediastino o el tejido subcutáneo. En la mayoría de los casos, los desgarros alveolares que se producen en el enfisema pulmonar constituyen la puerta de entrada por donde el aire penetra hasta el estroma del pulmón, pero en raras ocasiones este proceso depende del aire succionado por una herida del tórax o del pinchazo que la fractura de una costilla produce en el tejido pulmonar. El desgarrar de los alvéolos suele ocurrir cuando la tos coincide con cierto grado de obstrucción bronquiolar y origina un aumento brusco de la presión dentro de los sacos alveolares. Como ejemplos clásicos se cita a los niños con tos ferina y bronquitis, a los pacientes con obstrucción de las vías respiratorias (por coágulos sanguíneos, tejidos o cuerpos extraños) o que están sometidos a ventilación artificial, y a las personas que bruscamente inhalan gases irritantes.

## BRONQUITIS CRÓNICA

Este proceso, tan frecuente entre los fumadores habituales y en los habitantes de las ciudades cubiertas por una mezcla de niebla y humo (*smog*), no es tan trivial como tiempo atrás se pensó. Cuando se mantiene durante años, la bronquitis crónica puede: 1) asociarse a una neumopatía obstructiva crónica, como se señaló anteriormente; 2) dar lugar a cor pulmonale y a insuficiencia cardíaca, y 3) producir metaplasias atípicas y displasias del epitelio respiratorio, que actúan posiblemente como origen de la transformación cancerosa. Las definiciones más importantes en relación con la bronquitis crónica son las siguientes:

- *La bronquitis crónica en sí misma se define clínicamente:* existe bronquitis crónica en todo paciente que tiene tos y expectoración persistente durante 3 meses al año durante 2 años consecutivos como mínimo.
- En la *bronquitis crónica simple*, los pacientes tienen tos y expectoración sin signos funcionales de obstrucción al paso del aire.
- Algunos de estos pacientes pueden tener unas vías respiratorias hiperreactivas, que producen broncoespasmo y sibilancias de forma intermitente. Este proceso se llama *bronquitis asmática crónica*.
- Finalmente, algunos pacientes, especialmente los grandes fumadores, presentan obstrucción crónica al paso del aire, generalmente acompañada de signos de enfisema, y se les considera afectados por una *bronquitis crónica obstructiva*.

**Patogenia.** Hay dos grupos de factores que son importantes en la génesis de la bronquitis crónica: 1) la irritación crónica debida a las sustancias inhaladas, y 2) las infecciones micróbicas. Los dos sexos y todas las edades pueden resultar afectados, pero la bronquitis crónica es más frecuente en los varones de mediana edad. Fumar cigarrillos sigue teniendo una influencia de primer orden. La bronquitis crónica es 4 a 10 veces más frecuente en los grandes fumadores, independientemente de la edad, sexo, profesión y lugar de residencia.

La característica fundamental y más precoz de la bronquitis crónica es la hipersecreción de moco en los grandes bronquios, y esto se acompaña de hipertrofia de las glándulas sub-

mucosas de la tráquea y los bronquios<sup>16</sup>. Cuando la bronquitis crónica persiste, existe además un *aumento importante del número de células caliciformes en las vías respiratorias pequeñas (los bronquios pequeños y los bronquiolos)*, lo que da lugar a la formación de moco excesivo que contribuye a la obstrucción. Se cree que tanto la hipertrofia de las glándulas submucosas como el incremento de las células caliciformes se deben al humo del tabaco o a otros contaminantes (p. ej., anhídrido sulfuroso, dióxido de nitrógeno).

Aunque la hipersecreción de moco en las vías respiratorias de mayor calibre es la causa de la expectoración excesiva, actualmente se cree *que las alteraciones de las vías respiratorias pequeñas del pulmón (bronquios pequeños y bronquiolos, de menos de 2 a 3 mm de diámetro) pueden producir manifestaciones precoces y funcionalmente importantes de obstrucción crónica de las vías respiratorias*<sup>17, 18</sup>. Los estudios histológicos en las pequeñas vías respiratorias de los fumadores jóvenes muestran: 1) metaplasia de células caliciformes con tapones de moco en la luz de las mismas; 2) acumulación de macrófagos alveolares pigmentados; 3) infiltración inflamatoria, y 4) fibrosis de la pared de los bronquiolos (en un grupo de pacientes de edad algo mayor)<sup>19, 20</sup>. Se ha preconizado que el humo del tabaco y otros irritantes, que producen la hipertrofia de las glándulas mucosas tan característica de la bronquitis crónica, dan lugar además a *bronquiolitis*<sup>21</sup>, conocida también como *enfermedad de las vías respiratorias de pequeño calibre*. Algunos estudios fisiológicos indican que esta bronquiolitis respiratoria es un factor importante en la aparición de obstrucción precoz y relativamente leve al paso del aire. *Sin embargo, cuando la bronquitis se acompaña de una obstrucción moderada a intenso, el enfisema coexistente es la lesión predominante*<sup>18</sup>.

El papel de la infección parece ser secundario. No es ella la responsable de la aparición de la bronquitis crónica, pero es probable que tenga importancia en su mantenimiento y puede ser decisiva en la aparición de exacerbaciones agudas. El consumo de cigarrillos predispone a la infección a través de varios mecanismos: dificulta la función ciliar del epitelio respiratorio, puede causar lesión directa del epitelio de las vías respiratorias, e inhibe la capacidad de los leucocitos bronquiales y alveolares para eliminar las bacterias. Las infecciones virales también pueden producir exacerbaciones de la bronquitis crónica.

Tras este repaso de la patogenia del enfisema y la bronquitis crónica, debemos referirnos a la Figura 16-12, donde se intenta seguir la evolución de ambos procesos hasta finalizar en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

**MORFOLOGÍA.** Macroscópicamente, puede haber hiperemia, hinchazón y encharcamiento de las mucosas, lo que se acompaña a menudo de abundantes secreciones mucosas o mucopurulentas que cubren las superficies epiteliales. A veces, hay cilindros de secreciones y de pus ocluyendo a los bronquios y bronquiolos. El hallazgo histológico característico de la bronquitis crónica es el aumento de tamaño de las glándulas mucosecretoras de la tráquea y los bronquios. Aunque hay un ligero aumento del número de células caliciformes, **el dato principal es el aumento de tamaño de las glándulas secretoras de moco**. Este

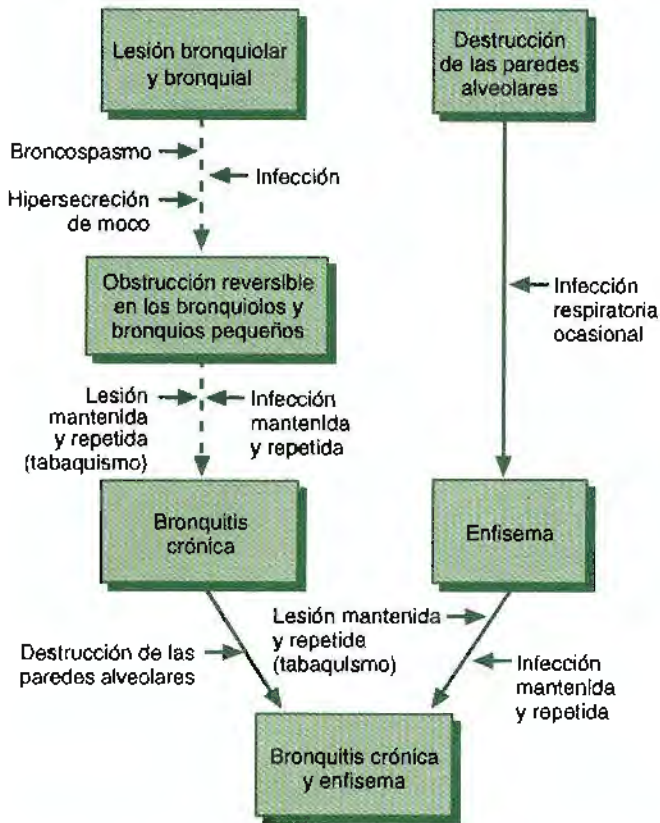


Figura 16-12

Representación esquemática de la evolución de la bronquitis crónica (izquierda) y del enfisema (derecha). Aunque ambas pueden culminar en bronquitis crónica y enfisema, las vías son distintas y cualquiera de ellas puede predominar. Las flechas discontinuas de la izquierda indican que, en la evolución natural de la bronquitis crónica, no se sabe si se produce un empeoramiento previsible desde la obstrucción de las pequeñas vías respiratorias a la bronquitis crónica (obstructiva). (Adaptado de Fishman AP: The spectrum of chronic obstructive disease of the airways. En Fishman AP (ed.): Pulmonary Diseases and Disorders, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 1988, p. 1164.)

El aumento del tamaño se puede cuantificar calculando el cociente entre el espesor de la capa glandular y el grosor total de la pared bronquial desde el epitelio hasta el cartilago (**índice de Reid**). El índice de Reid (normalmente 0.4) es mayor en la bronquitis crónica, y generalmente es proporcional a la gravedad y duración de la enfermedad. El epitelio bronquial puede presentar metaplasia escamosa y displasia. Hay un intenso estrechamiento de los bronquiolos causado por la metaplasia de los células calciformes, los tapones mucosos, la inflamación y la fibrosis. En los casos más graves las luces bronquiolares están ocluidas (**bronquiolitis obliterante**). Como se señaló previamente, estas alteraciones de los bronquiolos contribuyen probablemente a las manifestaciones de obstrucción en los pacientes con bronquitis.

**Manifestaciones clínicas.** La condición *sine qua non* de la bronquitis crónica es la tos productiva y persistente con expectoración abundante. Durante muchos años, no existe ningún otro deterioro funcional respiratorio, pero al final apa-

rece disnea de esfuerzo. Con el paso del tiempo, y generalmente al seguir fumando, pueden aparecer otros elementos de la EPOC, como hipercapnia, hipoxemia y cianosis leve. La distinción entre bronquitis crónica pura y la forma asociada a enfisema se puede hacer en los casos típicos (véase la Tabla 16-3), pero, como ya se ha señalado, muchos pacientes con EPOC presentan ambos procesos. La bronquitis crónica grave de larga evolución suele dar lugar a cor pulmonale con insuficiencia cardíaca. La muerte también puede producirse por el ulterior deterioro de la función respiratoria durante los episodios de infecciones bacterianas agudas intercurrentes.

### ASMA BRONQUIAL

*El asma es una enfermedad crónica y recidivante caracterizada por hiperreactividad de las vías respiratorias, que da lugar a episodios reversibles de broncoconstricción debido a la reactividad excesiva del árbol traqueobronquial frente a diversos estímulos*<sup>22</sup>. Algunos de esos estímulos tienen escasas o nulas consecuencias para los sujetos sin asma y con vías respiratorias normales. La mayor parte de los pacientes con asma también padece atopia, que representa un aumento de la susceptibilidad para producir inmunoglobulina E (IgE) en respuesta a alérgenos externos (Capítulo 7)<sup>22a</sup>.

Los pacientes con asma sufren de forma imprevisible ataques incapacitantes de disnea intensa, con tos y sibilancias, que están desencadenados por episodios súbitos de broncoespasmo. Entre estos ataques, los pacientes pueden permanecer prácticamente asintomáticos, pero en algunas personas es frecuente que se sobreañada una bronquitis crónica o cor pulmonale. Raras veces se observa un estado en que los ataques no remiten (*status asmaticus*) y que produce la muerte; en general, estos pacientes han tenido una historia prolongada de asma. En algunos casos, las crisis sobrevienen al exponerse a un alérgeno al que el paciente estaba sensibilizado con anterioridad, pero es frecuente no encontrar ningún factor alérgico desencadenante. Durante los tres últimos decenios se ha producido un incremento significativo en la incidencia de asma en los países occidentales.

Clásicamente, el asma se ha dividido en dos grandes grupos: el asma extrínseca y el asma intrínseca (idiosincrásica). El asma extrínseca se debe a una reacción de hipersensibilidad de tipo I inducida por la exposición a un antígeno extrínseco. Se subdivide en asma atópica (alérgica), asma de origen laboral (numerosas formas), y aspergilosis broncopulmonar alérgica. Esta última se debe a la colonización de los bronquios por el microorganismo Aspergillus seguida de la formación de anticuerpos IgE. Por el contrario, el asma intrínseca se origina por diversos mecanismos no inmunitarios, como la ingestión de aspirina, las infecciones pulmonares, especialmente las causadas por virus, el frío, irritantes inhalados, el estrés y el ejercicio físico. Al igual que en otras clasificaciones esquemáticas, abundan los pacientes que no se puedan encuadrar plenamente en esos grupos y que presentan manifestaciones mixtas o parcialmente coincidentes. Por ejemplo, un paciente con asma extrínseca e hiperreactividad bronquial también es más probable que presente broncoespasmo después de exponerse a uno de los agentes asociados al asma intrínseca.

**Patogenia.** Los dos principales componentes del asma son la inflamación crónica de las vías respiratorias y la hiperreacti-



tividad bronquial. *La inflamación implica a muchos tipos celulares y a numerosos mediadores de la inflamación*<sup>23</sup>, aunque la relación exacta entre las células inflamatorias y sus mediadores, por un lado, y la hiperreactividad de las vías respiratorias, por otro, no se conoce bien. Los detalles patogénicos se han estudiado mejor en el asma atópica, por lo que ésta se expone en primer lugar.

**Asma atópica.** Es la forma más frecuente de asma y suele comenzar en la niñez. Lo desencadenan antígenos ambientales tales como el polvo, el polen, las escamas de animales y los alimentos, pero cualquier antígeno puede ser responsable. Con frecuencia existen antecedentes familiares de atopia, y las crisis asmáticas suelen estar precedidas de rinitis alérgica, urticaria o eccema.

Los genes candidatos para la predisposición a la atopia y la hiperreactividad de la vía respiratoria son en la actualidad sujeto de intensa investigación, y entre ellos se incluyen los genes implicados en la presentación de antígeno (el complejo HLA), en la activación de las células T (complejo receptor de las células T, interferón- $\gamma$ ), en la regulación de la producción de citocinas o en la función de las citocinas más relevantes (IL-4, IL-5), y en los receptores de los broncodilatadores (receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos)<sup>22a</sup>. En cualquier caso, la prueba cutánea con el antígeno causal en estos pacientes da lugar a una reacción inmediata de roncha en lo que constituye un ejemplo clásico de reacción de hipersensibilidad de tipo I mediada por IgE, que se expone con detalle en el Capítulo 7. En las vías respiratorias, el escenario para la reacción está determinado en gran parte por la sensibilización inicial a los antígenos inhalados (alergenos), que estimulan la inducción de células T de tipo Th2 que, a su vez, liberan citocinas como IL-4 e IL-5 (Fig. 16-13A). Por su parte, estas citocinas facilitan la producción de IgE por las células B, la proliferación de mastocitos (IL-4) y el crecimiento y activación de los eosinófilos (IL-5). La posterior reacción mediada por IgE frente a alergen inhalados da lugar a una respuesta aguda y a una reacción de fase tardía.

Recuérdese que cuando los mastocitos previamente sensibilizados y rodeados de una capa de IgE son expuestos al mismo o a otro antígeno de reacción cruzada, se produce un estímulo para la formación de enlaces cruzados con la IgE y para la liberación de los mediadores químicos de esas células. En el caso de alergen vehiculados por el aire, dicha reacción ocurre primero en los mastocitos sensibilizados que se encuentran en la superficie mucosa (Fig. 16-13B); la consiguiente liberación de sus mediadores hace que se abran o permeabilicen las ceñidas uniones intercelulares de la mucosa y que aumente la penetración del antígeno hasta la submucosa, donde los mastocitos son más numerosos. Además, al ser estimulados los receptores vagales (parasimpáticos) subepiteliales, se desencadena la broncoconstricción a través de reflejos centrales y locales (como los mediados por las fibras sensitivas amielínicas de tipo C). Esto se produce unos minutos después de dicha estimulación y se llama respuesta aguda o inmediata, que consiste en broncoconstricción, edema (debido al aumento de la permeabilidad vascular), secreción de moco y, en los casos extremos, hipotensión. Los mastocitos también liberan citocinas, que dan lugar a la aparición de otros leucocitos como neutrófilos y monocitos, linfocitos, basófilos y, especialmente, eosinófilos (IL-5). Estas células inflamatorias establecen el escenario para la reacción de fase tardía, que se inicia 4 a 8

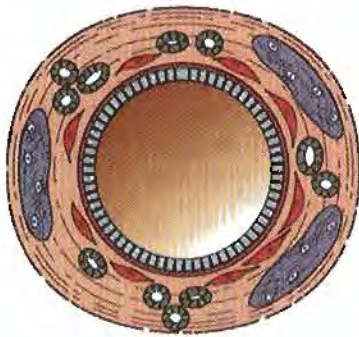
horas después y que puede persistir durante 12 a 24 horas o más (Fig. 16-13C).

Como ya se ha señalado, la reacción de fase tardía está mediada por los leucocitos reclutados por los factores quimiotácticos y por las citocinas liberadas por los mastocitos<sup>25</sup> durante la respuesta de fase aguda. Sin embargo, los mediadores también pueden ser producidos por otras células en los bronquios afectados, como las células inflamatorias que ya están presentes en los asmáticos que presentan crisis recidivantes, o bien el endotelio vascular o las células epiteliales de las vías respiratorias. Sabemos en la actualidad que las células epiteliales producen una amplia gama de citocinas en respuesta a agentes infecciosos, fármacos y productos gaseosos, y también frente a los mediadores inflamatorios<sup>27</sup>. Esta segunda oleada de mediadores estimula la reacción tardía. Por ejemplo, la eotaxina, producida por las células epiteliales de las vías respiratorias, es un potente factor de quimiotaxis y activación de los eosinófilos<sup>26</sup>. La proteína básica principal de los eosinófilos, a su vez, da lugar a lesión epitelial<sup>27</sup> y a constricción de la vía respiratoria<sup>28</sup>. La presencia de reacciones inmediatas y tardías en los acontecimientos mediados por IgE ayuda a explicar las prolongadas manifestaciones del asma.

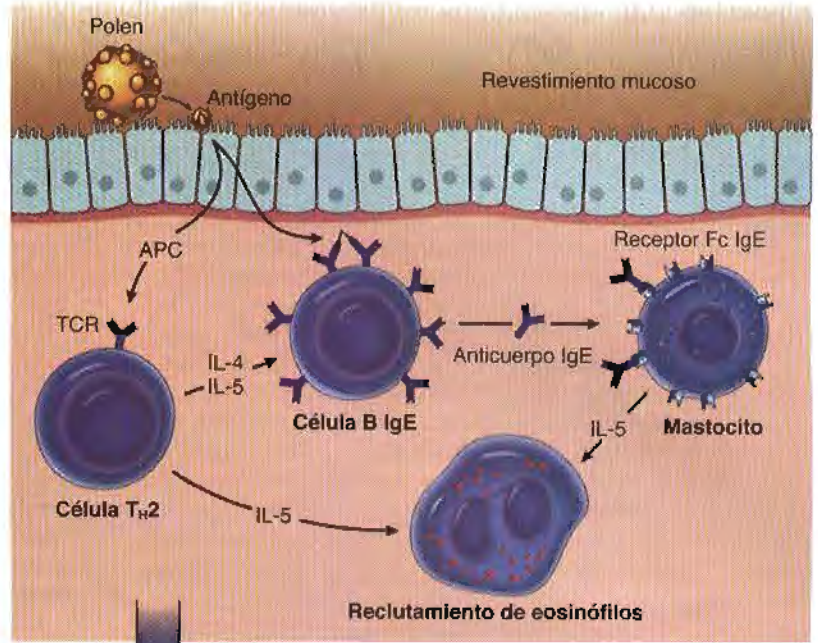
En la respuesta asmática se han implicado muchos mediadores, aunque ha sido difícil establecer la importancia relativa de cada uno de los supuestos mediadores en el asma del ser humano. La larga lista de «sospechosos» en el asma aguda se puede clasificar según la eficacia clínica de la intervención farmacológica con inhibidores o antagonistas de los mediadores.

- El primer grupo (descorazonadoramente pequeño) incluye supuestos mediadores cuyo papel en el broncospasmo está claramente apoyado por la eficacia de la intervención farmacológica: 1) leucotrienos C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> y E<sub>4</sub>, mediadores extremadamente potentes que dan lugar a broncoconstricción prolongada, incremento de la permeabilidad vascular y aumento de la secreción de moco, y 2) acetilcolina, liberada a partir de las terminaciones nerviosas motoras intrapulmonares, que puede causar constricción del músculo liso de las vías respiratorias mediante la estimulación directa de receptores muscarínicos.
- Un segundo grupo incluye agentes presentes en la «escena del crimen» y con potentes efectos de tipo asmático, pero cuyo papel clínico real en el asma alérgica aguda parece relativamente menor si tenemos en cuenta la falta de eficacia de los antagonistas potentes o de los inhibidores de la síntesis: 1) histamina, un potente broncoconstrictor; 2) prostaglandina D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>), que causa broncoconstricción y vasodilatación, y 3) PAF, que da lugar a agregación plaquetaria y liberación de histamina y serotonina a partir de sus gránulos. Estos mediadores podrían ser importantes en otros tipos de asma crónica o no alérgica.
- Finalmente, un tercer grupo de gran tamaño incluye los sospechosos para los que no existen, o no han sido suficientemente estudiados todavía, antagonistas o inhibidores específicos. En este grupo se recogen numerosas citocinas, como IL-1, TNF e IL-6 (algunas de las cuales existen en estado preformado en el interior de los gránulos de los mastocitos<sup>24</sup>), quimiocinas (p. ej., eotaxina), neuropéptidos, óxido nítrico, bradicinina y endotelinas.

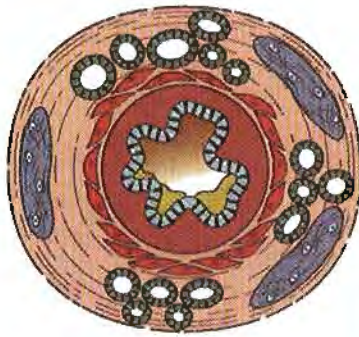
**A. SENSIBILIZACIÓN AL ALERGENO**



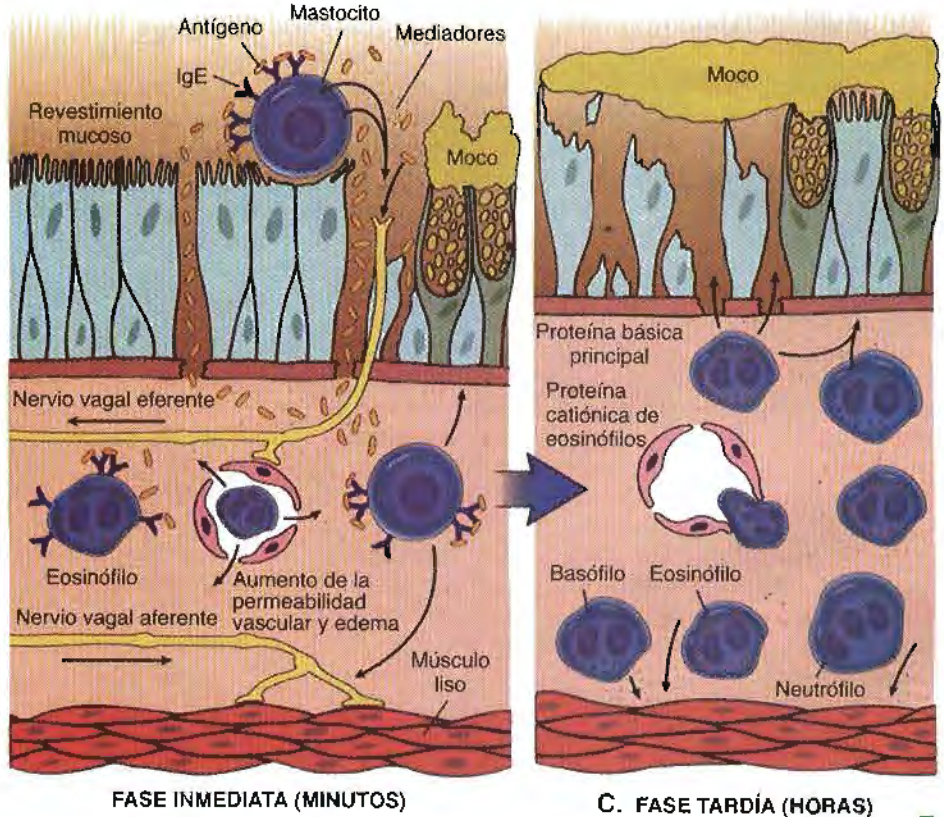
VÍA RESPIRATORIA NORMAL



**B. ASMA INDUCIDA POR EL ALERGENO**



VÍA RESPIRATORIA CON CONSTRICCIÓN EN EL ASMA



FASE INMEDIATA (MINUTOS)

C. FASE TARDÍA (HORAS)

Figura 16-13

Modelo para el asma alérgica. *A.* Los alérgenos inhalados (antígeno) inducen una respuesta de tipo Th2 con producción de IgE y reclutamiento de eosinófilos (cebado o sensibilización). *B.* Tras la nueva exposición al antígeno (Ag), la reacción inmediata es desencadenada por la unión (inducida por el Ag) de la IgE a sus receptores en los mastocitos de las vías respiratorias. Estas células liberan mediadores preformados que abren las uniones tensas entre las células epiteliales. Entonces, el antígeno puede introducirse en la mucosa y activar los mastocitos y los eosinófilos de la propia mucosa que, a su vez, liberan mediadores adicionales. En conjunto, por mecanismos directos o a través de reflejos neuronales, los mediadores inducen broncoespasmo, aumentan la permeabilidad vascular y la producción de moco, y dan lugar al reclutamiento adicional de células liberadoras de mediadores a partir de la sangre. *C.* La llegada de los leucocitos reclutados (neutrófilos, eosinófilos y basófilos; también linfocitos y monocitos [no mostrados]) inicia la fase tardía del asma y una nueva liberación de mediadores a partir de leucocitos, endotelio y células epiteliales. Diversos factores liberados especialmente por los eosinófilos (p. ej., proteína básica principal, proteína catiónica de eosinófilos) también producen lesión del epitelio.

Por tanto, queda claro que existen múltiples mediadores que contribuyen a la respuesta asmática aguda. Además, la composición de esta *sopa* de mediadores puede ser diferente en los distintos pacientes o en los distintos tipos de asma. El reconocimiento de la importancia de las células inflamatorias y de los mediadores en el asma ha hecho que se haga mayor hincapié en la terapéutica antiinflamatoria en la práctica clínica.

**Asma no atópica.** El segundo gran grupo es el asma *no atópica* o *no reagénica*, que a menudo es desencadenada por infecciones del sistema respiratorio. Los virus (p. ej., rinovirus, virus parainfluenza) la provocan muchas más veces que las bacterias<sup>29</sup>. Es infrecuente que haya una historia familiar, las concentraciones séricas de IgE son normales y no existen otras alergias asociadas. En estos pacientes, los resultados de las pruebas cutáneas suelen ser negativos y, aunque la hipersensibilidad a los antígenos microbianos puede desempeñar cierto papel, las teorías actuales insisten más en la hiperreactividad del árbol bronquial. Se supone que la inflamación de la mucosa respiratoria provocada por los virus hace descender el umbral de excitación de los receptores vagales subepiteliales a los agentes irritantes. Los contaminantes atmosféricos inhalados, como el dióxido de azufre, el ozono y el dióxido de nitrógeno, pueden contribuir también a la inflamación crónica de las vías respiratorias y a la hiperreactividad existente en algunos casos.

**Asma inducida por fármacos.** Algunos agentes farmacológicos provocan asma. El asma sensible a la aspirina es una variedad en cierto sentido fascinante, que aparece en los pacientes con rinitis recidivante y pólipos nasales. Estos individuos son exquisitamente sensibles a dosis muy bajas de aspirina, y sufren no sólo ataques asmáticos sino también urticaria. Es probable que la aspirina desencadene el asma de estos pacientes inhibiendo la vía de la ciclooxigenasa en el metabolismo del ácido araquidónico sin influir en la vía de la lipooxigenasa, y desviando por tanto el equilibrio hacia la elaboración de leucotrienos broncoconstrictores.

**Asma laboral.** Esta variedad de asma está favorecida por ciertos humos (de epóxido-resinas, plásticos), por el polvo de la materia orgánica o de sustancias químicas (madera, algodón, platino), por gases (tolueno) y por otros productos químicos (formaldehído, productos de la penicilina). Para provocar una crisis asmática bastan cantidades minúsculas de estas sustancias químicas, y los episodios suelen aparecer después de exposiciones repetidas. Los mecanismos subyacentes varían según cada estímulo y comprenden reacciones de tipo I mediadas por IgE, liberación directa de sustancias broncoconstrictoras y reacciones de hipersensibilidad de origen desconocido.

de moco contienen espirales de epitelio desprendido, que corresponden a las bien conocidas **espirales de Curschmann**. Se encuentran numerosas eosinófilos y cristales de Charcot-Leyden; estos últimos son cúmulos de cristaloides formados por las proteínas de la membrana de los eosinófilos. Los otros rasgos histológicos característicos del asma (Fig. 16-14) son:

- Engrosamiento de la membrana basal del epitelio bronquial.
- Edema e infiltrados inflamatorios en las paredes bronquiales, donde predominan los eosinófilos, que constituyen el 5 al 50 % del infiltrado celular.
- Aumento de tamaño de las glándulas submucosas.
- Hipertrofia de la musculatura de la pared bronquial, lo que refleja la broncoconstricción prolongada.

Mientras que la constricción de la vía respiratoria se atribuye principalmente a la broncoconstricción muscular, el edema y el engrosamiento de origen inflamatorio de la pared de las vías respiratorias pueden también contribuir a esta complicación. En ocasiones se observan alteraciones enfisematosas y, en los casos en los que se produce una infección bacteriana crónica sobreañadida, también puede aparecer bronquitis (descrita anteriormente).

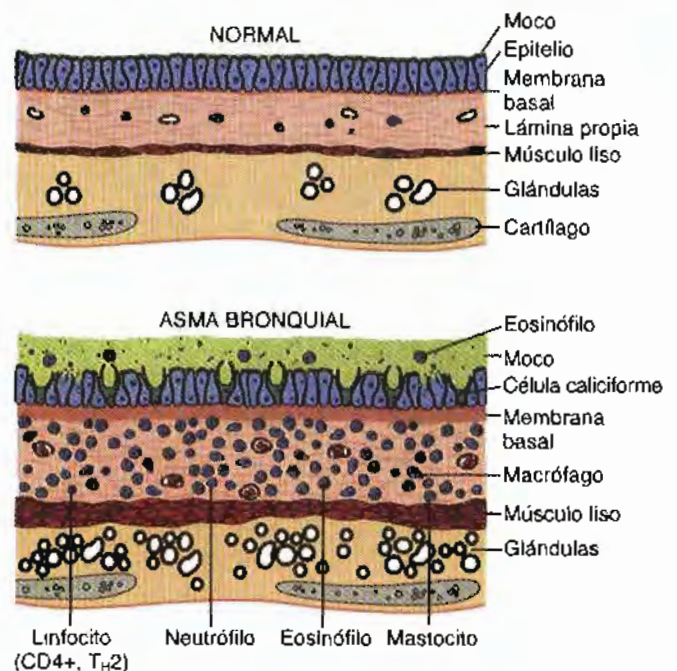


Figura 16-14

Comparación de un bronquiolo normal con el de un paciente con asma. Se puede observar la acumulación de moco en la luz bronquial debido a un incremento en el número de células caliciformes secretoras de moco en la mucosa y a hipertrofia de las glándulas mucosas de la submucosa. Además, se observa una intensa inflamación crónica debido al reclutamiento de eosinófilos, macrófagos y otras células inflamatorias. La membrana basal bajo el epitelio de la mucosa está engrosada y existe hipertrofia e hiperplasia de las células musculares lisas.

**MORFOLOGÍA.** Las alteraciones morfológicas del asma han sido descritas principalmente en los pacientes fallecidos por *status asmaticus* pero, al parecer, la anatomía patológica de los casos no mortales es análoga. Macroscópicamente, hay hiperdistensión de los pulmones debida a insuflación excesiva, y puede haber pequeños zonas de atelectasia. El hallazgo macroscópico más llamativo es la oclusión de los bronquios y bronquiólos por **taponos mucosos** densos y adherentes. Histológicamente, los taponos

**Evolución clínica.** La crisis asmática típica dura hasta varias horas y va seguida de tos prolongada; la eliminación de las abundantes secreciones mucosas representa un alivio considerable de la dificultad respiratoria. En algunos pacientes, estos síntomas persisten de manera constante a bajo nivel. En su forma más grave, el *status asmaticus*, los intensos paroxismos agudos duran días o incluso semanas y, en tales circunstancias, la función ventilatoria puede deteriorarse tanto que aparezca intensa cianosis, e incluso la muerte. El diagnóstico clínico se facilita demostrando una cifra elevada de eosinófilos en la sangre periférica, y con el hallazgo en el esputo de eosinófilos, espirales de Curschmann y cristales de Charcot-Leyden. Lo habitual es que, con sus períodos libres de dificultad respiratoria, el asma sea una enfermedad más desalentadora e incapacitante que capaz de producir una mortalidad importante. Con el tratamiento adecuado para aliviar los ataques, los pacientes asmáticos pueden mantener una vida productiva. En ocasiones, la enfermedad desaparece espontáneamente. En las formas más graves, la hiperinsuflación progresiva puede acabar produciendo enfisema. Las infecciones bacterianas sobreañadidas pueden dar lugar a bronquitis crónica persistente, bronquiectasias o neumonía. En algunos casos, aparecen finalmente cor pulmonale e insuficiencia cardíaca.

## BRONQUIECTASIAS

*Las bronquiectasias representan una infección necrosante crónica de los bronquios y bronquiolos que da lugar o se asocia a una dilatación anómala de estas vías respiratorias.* Se manifiestan clínicamente por tos, fiebre y expectoración de gran cantidad de esputo purulento maloliente. Para que sea considerada como bronquiectasias, la dilatación bronquial debe ser permanente; la dilatación reversible es frecuente que acompañe a la neumonía viral y bacteriana. Las bronquiectasias tienen un origen muy diverso y suelen asociarse a los siguientes procesos<sup>30</sup>:

- **Obstrucción bronquial**, debida a un tumor, cuerpos extraños y, en ocasiones, a la impactación de moco, en cuyo caso las bronquiectasias están localizadas en el segmento pulmonar obstruido; o bien debida a obstrucción difusa de las vías respiratorias, posibilidad más frecuente en el asma atópica y la bronquitis crónica.
- **Procesos congénitos o hereditarios**, como son las *bronquiectasias congénitas* (causadas por un defecto de desarrollo de los bronquios), la *fibrosis quística* (Capítulo 11), el *secuestro intralobar del pulmón* (véase anteriormente en este capítulo), los *estados de inmunodeficiencia* y los *síndromes de los cilios inmóviles y de Kartagener* (véase más adelante).
- **La neumonía necrosante**, debida con mayor frecuencia al bacilo tuberculoso, a estafilococos o a infecciones mixtas.

**Etiología y patogenia.** La *obstrucción* y la *infección* son los factores que más influencia tienen en la aparición de las bronquiectasias, y es probable que ambas sean necesarias para la formación de lesiones plenamente desarrolladas. Después de la *obstrucción bronquial* (p. ej., por tumores o cuerpos extraños), el aire se reabsorbe en las *vías respiratorias distales al sitio de obstrucción*, lo que produce atelectasia. Es frecuente

que las atelectasias vayan acompañadas de inflamación precoz de la pared bronquial y de la presencia de *secreciones intraluminales*, lo que acaba produciendo la *dilatación de aquellas vías respiratorias que aún se mantienen permeables*. Estos cambios son reversibles. Pero las alteraciones se vuelven irreversibles: 1) *si la obstrucción se mantiene*, especialmente durante las etapas del crecimiento, porque las vías respiratorias no son entonces capaces de desarrollarse normalmente, y 2) *si hay infección sobreañadida*. La infección influye de dos maneras en la patogenia de las bronquiectasias: 1) produciendo *inflamación de la pared bronquial*, a la que debilita primero y dilata después, y 2) haciendo que la *extensa lesión bronquial y bronquiolar ocasione obliteración endobronquial*, acompañada de atelectasia distal al punto de obliteración y de las consiguientes bronquiectasias alrededor de las zonas atelectásicas, como se describió anteriormente.

Estos mecanismos, infección y obstrucción, son los que primero se observan en la forma grave de las bronquiectasias asociadas a la fibrosis quística (véase Cap. 11). En este proceso, existe una metaplasia escamosa del epitelio respiratorio normal acompañada de alteración de la función mucociliar normal, de infección, de necrosis de las paredes de los bronquios y bronquiolos, y de la aparición secundaria de bronquiectasias. En los niños más pequeños, las lesiones adoptan la forma de una bronquiolitís (oclusión de los bronquiolos por tejido de granulación), pero en los niños mayores hay tendencia hacia la formación de bronquiectasias plenamente desarrolladas.

En el *síndrome de Kartagener* (bronquiectasias, sinusitis y situs inversus) existe un *defecto en la motilidad de los cilios*, asociado a *alteraciones estructurales de los cilios*, que suelen consistir en *ausencia o irregularidad de los brazos de dineína*, las estructuras de las parejas microtubulares de los cilios que son responsables de la producción del movimiento de los cilios. La falta de actividad ciliar crea dificultades para la eliminación de las bacterias, predispone a las infecciones de los senos paranasales y los bronquios, y afecta también a la motilidad celular durante la embriogénesis, provocando *situs inversus*. Los varones que padecen este trastorno tienen tendencia a ser estériles, debido a los movimientos ineficaces de la cola de los espermatozoides. Es un síndrome hereditario que se transmite con carácter *autosómico recesivo* y es variable, puesto que aproximadamente la mitad de los pacientes con cilios defectuosos no presenta *situs inversus* por razones que se desconocen. En algunos grupos de pacientes, los cilios no son inmóviles pero tienen movimientos anormales (discinesia ciliar). Puede haber otros trastornos en la génesis de este síndrome y no sólo las alteraciones ciliares, puesto que se pueden encontrar algunos cilios anormales en personas por lo demás normales o en pacientes con enfermedades virales e inflamación bronquial<sup>31</sup>.

**MORFOLOGÍA.** Las bronquiectasias suelen afectar a ambos lóbulos inferiores, especialmente a los conductos respiratorios de dirección más vertical, y la lesión es mayor en los bronquios más distales y en los bronquiolos. Cuando las bronquiectasias se deben a tumores o a aspiración de cuerpos extraños, las lesiones pueden estar bien delimitadas y circunscribirse a un solo segmento pulmonar. **Las vías respiratorias es-**

tán dilatadas, con un tamaño de hasta cuatro veces mayor de lo normal. Estas dilataciones pueden ensanchar el calibre de los bronquios en forma tubular (**bronquiectasias cilíndricas**) o producir, en otros casos, distensiones **fusiformes** o, incluso, marcadamente saculares (**bronquiectasias saculares**).

Como dato característico, los bronquios y bronquiolos están lo bastante dilatados para que, en el examen macroscópico, se les pueda seguir directamente hasta la superficie de la pleura y ofrezcan a veces una imagen casi quística en la superficie de corte del pulmón (Fig. 16-15). En cambio, en los pulmones normales no es posible seguir los bronquiolos mediante la disección macroscópica ordinaria más allá de un punto que diste 2 a 3 cm de la superficie pleural.

Los hallazgos histológicos varían según la actividad y cronicidad del proceso. En casos activos y plenamente desarrollados, hay abundante exudado agudo y crónico dentro de las paredes de los bronquios y bronquiolos, asociado a descamación del epitelio de revestimiento y a extensas zonas de ulceración necrosante. Puede haber pseudoestratificación de las células cilíndricas o metaplasia escamosa del epitelio residual. En algunos casos, la necrosis destruye completamente las paredes de los bronquios y bronquiolos, y se forma un absceso pulmonar. En los casos más crónicos se observa fibrosis de las paredes bronquiales y bronquiolares con fibrosis peribronquilar.

**Evolución clínica.** Las bronquiectasias producen tos intensa y persistente; expectoración de esputo maloliente, a veces sanguinolento, y disnea y ortopnea en los casos graves. Cuando están presentes microorganismos patógenos potentes puede haber una reacción general acompañada de fiebre. A menudo, estos síntomas aparecen en forma de episodios y están precipitados por infecciones de las vías respiratorias supe-



Figura 16-15

Bronquiectasias. Superficie de corte del pulmón en la que se observan bronquiolos periféricos intensamente distendidos que, en este caso, afectan predominantemente a los lóbulos superiores (una localización infrecuente).

riores, o por la introducción de nuevos agentes patógenos. En los casos plenamente desarrollados, la tos tiene carácter paroxístico. Esos paroxismos son especialmente frecuentes cuando el paciente se levanta por la mañana, y al cambiar de postura se produce la expulsión de las masas de pus estancadas en los bronquios. La insuficiencia ventilatoria obstructiva puede producir disnea y cianosis intensas. El cor pulmonale, los abscesos cerebrales *metastásicos* y la amiloidosis son complicaciones menos frecuentes de las bronquiectasias.

## Infecciones pulmonares

Las infecciones del aparato respiratorio son más frecuentes que las de cualquier otro órgano y son causa de un gran absentismo laboral de la población general. La inmensa mayoría de estas infecciones afectan a las vías respiratorias superiores y están causadas por virus, pero las infecciones del pulmón (neumonías, bronconeumonías, abscesos de pulmón y tuberculosis) debidas a virus, micoplasmas, bacterias y hongos siguen siendo responsables de una enorme morbilidad y figuran entre las primeras causas inmediatas de muerte de numerosos pacientes<sup>32</sup>. Muchas de estas infecciones se describieron detalladamente en el Capítulo 10. Aquí se revisarán únicamente aquellos aspectos de la patología de las infecciones pulmonares que requieren una mayor profundización.

### NEUMONÍA BACTERIANA

La invasión del parénquima pulmonar por las bacterias produce la solidificación exudativa (consolidación) del tejido pulmonar que se conoce como *neumonía bacteriana*. Diversos factores, como los dependientes del agente etiológico específico, la reacción del huésped y la extensión del proceso, determinan la forma o variedad concreta de una neumonía. Por tanto, la clasificación puede hacerse atendiendo al agente etiológico (p. ej., neumonía neumocócica o estafilocócica), a la naturaleza de la reacción del huésped (p. ej., neumonía supurada, fibrinosa) o a la localización anatómica macroscópica de la enfermedad (bronconeumonía lobulillar frente a neumonía lobar) (Fig. 16-16).

La consolidación pulmonar en parcelas o focos dispersos es el rasgo más característico de la bronconeumonía (Fig. 16-17). Esta infección parenquimatosa suele producirse por extensión de una bronquitis o bronquiolitis preexistente. Es una enfermedad sumamente frecuente, que tiende a aparecer en los dos extremos más vulnerables de la vida: la lactancia y la vejez. En los sujetos más jóvenes, hay poca experiencia previa sobre los mecanismos patogénicos que vuelven a estos individuos sensibles a microorganismos que son incluso de escasa virulencia. Igualmente, la resistencia disminuye en los ancianos, especialmente en quienes ya sufren algún proceso grave. La bronconeumonía, un hallazgo frecuente en los estudios *post-mortem*, es muchas veces el último acontecimiento que pone fin a un largo proceso de insuficiencia cardíaca progresiva o de un tumor diseminado.

La neumonía lobar es una infección bacteriana aguda que afecta a gran parte de un lóbulo o a todo un lóbulo pulmonar (Fig. 16-18). Actualmente, la neumonía lobar clásica es poco frecuente dada la eficacia con que los antibióticos abortan es-

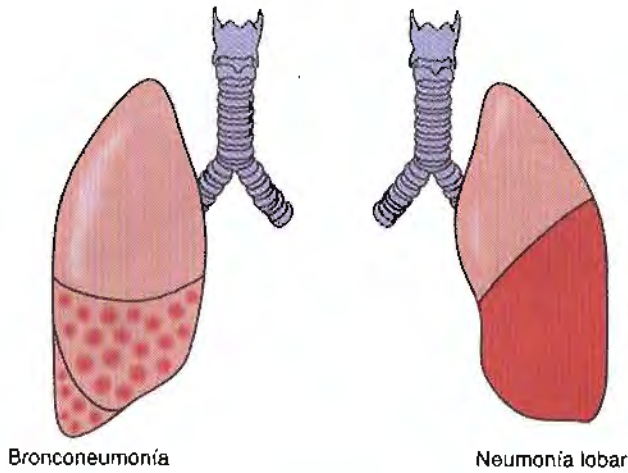


Figura 16-16

Comparación entre la bronconeumonía y la neumonía lobar.

tas infecciones e impiden el desarrollo de una consolidación lobar completa.

Muchas veces es difícil que estas formas anatómicas, pero clásicas todavía, se puedan aplicar a un caso concreto, porque los modelos o formas de afectación se yuxtaponen. Así, la afectación lobulillar puede volverse confluyente y producir la consolidación de prácticamente todo un lóbulo, en tanto que el tratamiento antibiótico eficaz de cualquier forma de neumonía puede hacer que la lesión permanezca limitada a una consolidación subtotal. Es más, los mismos microorganismos pueden



Figura 16-17

Bronconeumonía. Corte macroscópico del pulmón en el que se observan zonas de consolidación (flechas).



Figura 16-18

Neumonía lobar: hepatización gris, en una fotografía macroscópica. El lóbulo inferior presenta una consolidación uniforme.

producir neumonía lobulillar en un paciente, y causar en otros individuos más vulnerables una afectación lobar completa. *Lo más importante, desde el punto de vista clínico, es identificar al agente causal y averiguar la extensión de la enfermedad.*

**Patogenia.** Todos los días, nuestras vías respiratorias y alvéolos entran en contacto con más de 10 000 litros de aire que contienen polvo, sustancias químicas y microorganismos. El destino de las partículas inhaladas depende de su tamaño. Así, las partículas mayores de 10 mm se depositan principalmente en las vías respiratorias superiores, gracias a las turbulencias de la corriente de aire a esos niveles; las partículas de 3 a 10 mm chocan con la tráquea y los bronquios, quedando alojadas a ese nivel, y las partículas más pequeñas, del tamaño aproximado de la mayoría de las bacterias (1 a 5 mm), se depositan en las vías respiratorias terminales y en los alvéolos. Las partículas aún más pequeñas (< 1 mm) pueden permanecer suspendidas en el aire inspirado y salir igualmente en la espiración.

El pulmón normal no contiene bacterias. Una serie de potentes mecanismos de defensa eliminan o destruyen todas las bacterias inhaladas con el aire o que fortuitamente se han depositado en las vías respiratorias de la siguiente manera (Fig. 16-19):

- **Depuración nasal.** Las partículas, incluidas las gotitas que en forma de aerosol transportan a los microorganismos y que se depositan en la parte anterior de las vías respiratorias sobre el epitelio no ciliado, son eliminadas normalmente al estornudar o sonarse, mientras que las que se depositan más atrás son barridas por el epitelio ciliado cubierto de moco hacia la nasofaringe, donde son deglutidas.

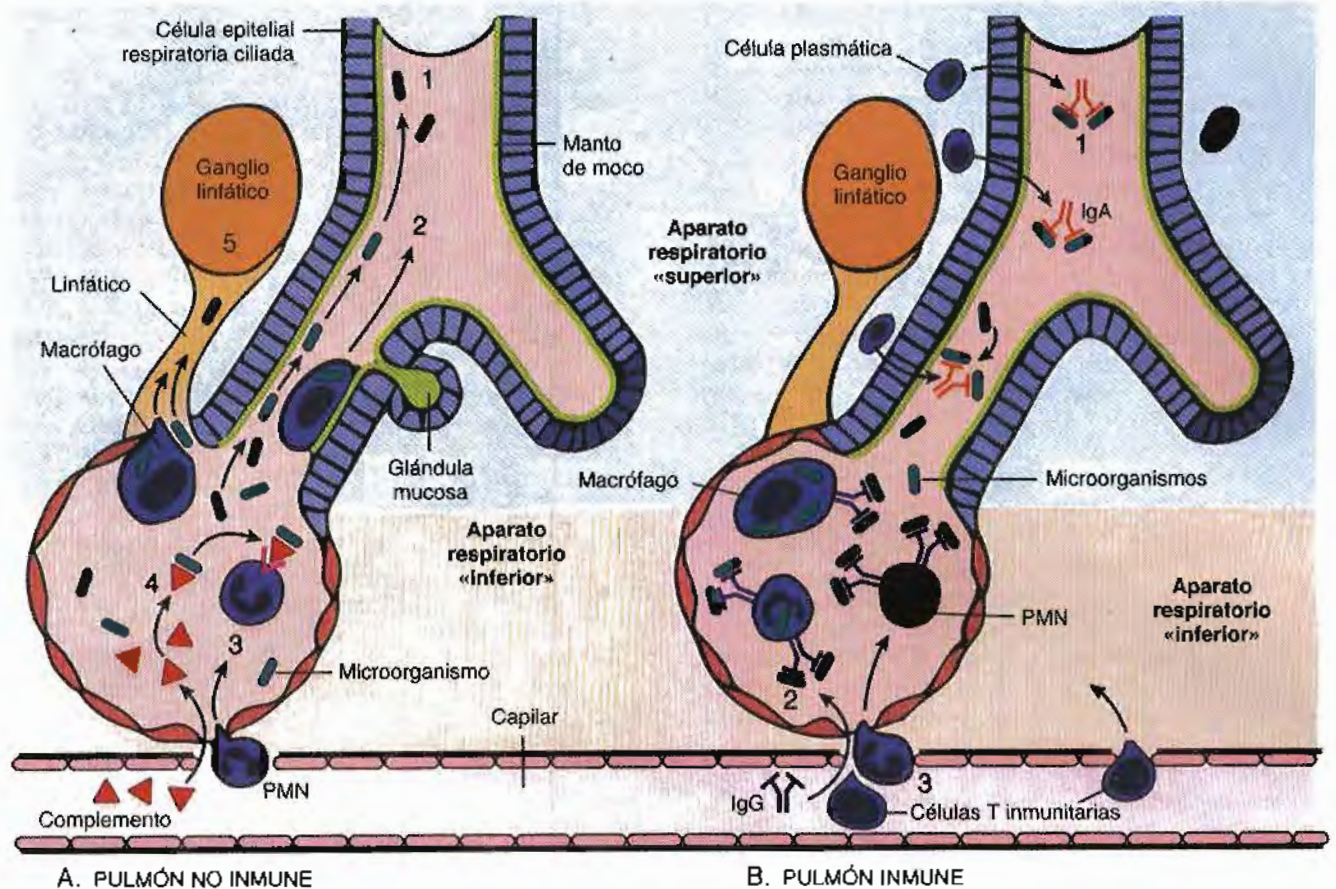


Figura 16-19

Mecanismos de defensa pulmonares. *A.* En el pulmón no inmune, la eliminación de microorganismos depende de (1) el atrapamiento en el manto mucoso (verde) y la eliminación mediante el mecanismo mucociliar, (2) la fagocitosis por los macrófagos alveolares que pueden destruir y degradar los microorganismos, eliminándolos de los espacios respiratorios al emigrar hacia la zona mucociliar, y (3) la fagocitosis y destrucción por los neutrófilos reclutados mediante los factores liberados por los macrófagos. (4) El complemento sérico se puede introducir en los alvéolos y ser activado por la vía alternativa proporcionando la opsonina C3b que incrementa la fagocitosis. (5) Los microorganismos, incluyendo los que han sido ingeridos por los fagocitos, pueden alcanzar los ganglios linfáticos de drenaje e iniciar respuestas inmunitarias. *B.* Otros mecanismos adicionales que actúan en el pulmón inmune. (1) La IgA secretada puede bloquear la fijación de los microorganismos al epitelio del aparato respiratorio superior. (2) En el aparato respiratorio inferior, existen anticuerpos séricos (IgM, IgG) en el líquido del revestimiento alveolar. Estos anticuerpos activan el complemento de manera más eficiente a través de la vía clásica, aportando C3b (no mostrado). Además, la IgG es opsonina. (3) La acumulación de células T inmunitarias es importante para el control de las infecciones producidas por virus y por otros microorganismos intracelulares.

- **Depuración traqueobronquial.** Se consigue mediante la función mucociliar: el movimiento de batido rítmico de los cilios está desplazando constantemente una película de moco desde los pulmones hacia la orofaringe; las partículas adheridas a esta película acaban siendo deglutidas o expectoradas.
- **Depuración alveolar.** Las bacterias o las partículas sólidas que han llegado hasta los alvéolos son fagocitadas por los macrófagos alveolares. Cada partícula es digerida o transportada a los bronquiolos dotados de cilios. Desde aquí, el macrófago la traslada a la orofaringe y es deglutida a continuación. También puede ocurrir que los macrófagos cargados de partículas se desplacen por los espacios intersticiales y vuelvan a entrar en los bronquiolos o se introduzcan en los capilares linfáticos. Si la carga de partículas es abundante y el transporte de los macrófagos hasta la superficie y las vías alveolares está sobrecargado, algunas partículas pueden acabar alcanzando los ganglios linfáticos regiona-

les y, a través de la corriente sanguínea, son transportadas a otros lugares del organismo.

*La neumonía puede aparecer siempre que se deteriore cualquiera de estos mecanismos de defensa o siempre que disminuyan las defensas generales del huésped.* Los factores que influyen en la resistencia del huésped son las enfermedades crónicas, los déficit inmunitarios, el tratamiento con inmunosupresores, la leucopenia y, raras veces, las infecciones virulentas. Los mecanismos de depuración pueden ser inhibidos por muchos factores:

- La pérdida o inhibición del reflejo de la tos, como ocurre en el coma, la anestesia, los trastornos neuromusculares, la administración de fármacos o el dolor torácico (puede dar lugar a la aspiración del contenido gástrico).
- La alteración del mecanismo de depuración mucociliar, bien por deterioro funcional o por destrucción del epitelio ciliado, favorecido por el humo del cigarrillo, la inhalación

de gases calientes o corrosivos, las enfermedades virales o ciertos procesos genéticos (p. ej., el síndrome de los cilios inmóviles).

- La interferencia de la función fagocitaria o de la acción bactericida de los macrófagos alveolares, provocada por el alcohol, el humo del tabaco, la anoxia o la intoxicación con oxígeno.
- La congestión y el edema pulmonar.
- La acumulación de secreciones en afecciones como la fibrosis quística y la obstrucción bronquial.

Es necesario subrayar algunos otros puntos. Primero, a veces un tipo de neumonía predispone a otro, especialmente en pacientes debilitados. Por ejemplo, la causa más frecuente de muerte en las epidemias por el virus gripal es la neumonía bacteriana. Segundo, aunque la puerta de entrada es en la mayoría de las neumonías el sistema respiratorio, puede haber diseminación hematógena desde otro u otros focos, y puede ser difícil distinguir una siembra secundaria en los pulmones de una neumonía primaria. Finalmente, muchos pacientes con enfermedades crónicas contraen neumonías terminales al ser hospitalizados (*infección nosocomial*). Las bacterias habituales del medio hospitalario pueden haber adquirido resistencia a los antibióticos: hay más oportunidades para su diseminación; las exploraciones cruentas, como intubaciones e inyecciones, son frecuentes; y las bacterias pueden contaminar los equipos utilizados en las unidades de cuidados respiratorios.

**Etiología.** En la bronconeumonía, los agentes habituales son estafilococos, estreptococos, neumococos, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* y las bacterias coliformes, aunque prácticamente cualquier patógeno pulmonar puede producir también esta afección. En el caso de la neumonía lobar, el 90 al 95 % de ellas se deben a los neumococos (*Streptococcus pneumoniae*). Los neumococos más frecuentes son los tipos 1, 3, 7 y 2. El tipo 3 produce una forma especialmente virulenta de neumonía lobar. En ocasiones, *Klebsiella pneumoniae*, estafilococos, estreptococos, *Haemophilus influenzae* y (en estos tiempos de resistencia a los antibióticos) algunos microorganismos gramnegativos, como *Pseudomonas* y *Proteus*, son también responsables de la forma lobar. La afectación lobar parece depender simplemente de la virulencia del microorganismo causal y de la vulnerabilidad del huésped. Las contaminaciones intensas por microorganismos virulentos pueden dar lugar a este modelo anatómico en adultos sanos, mientras que los microorganismos de menor virulencia pueden producir el mismo cuadro en pacientes con predisposición. En la neumonía lobar hay exudación abundante que favorece la diseminación a través de los poros de Kohn. Además, la intensa encapsulación mucóide que presentan los neumococos protege a los microorganismos de una fagocitosis inmediata y favorece de este modo su propagación.

**MORFOLOGÍA.** La neumonía lobar consiste en una extensa consolidación fibrinopurulenta de grandes zonas o incluso de todo un lóbulo pulmonar. Se han descrito clásicamente cuatro etapas en la respuesta inflamatoria: congestión, hepatización roja, hepatización gris y resolución. En el momento actual, es

frecuente que la eficacia del tratamiento antibiótico prolongue o interrumpa esta evolución.

En la primera etapa de **congestión**, el pulmón es pesado, está encharcado y enrojecido. Es típica la ingurgitación vascular, la presencia de líquido intraalveolar con escasos neutrófilos y, a menudo, con numerosas bacterias. La fase siguiente de **hepatización roja** se caracteriza por un exudado masivo confluyente que contiene hematíes (congestión), neutrófilos y fibrina, y que llena los espacios alveolares (Fig. 16-20A). En el examen macroscópico, el lóbulo afectado aparece ahora claramente rojo, firme, sin aire y con una consistencia parecida a la del hígado, de donde deriva el término de **hepatización**. Le sigue la etapa de **hepatización gris**, con progresiva desintegración de los hematíes, pero persistiendo el exudado fibrinopurulento, que ofrece macroscópicamente el aspecto de una superficie seca de color pardo-grisáceo (Fig. 16-20B). En la etapa final de **resolución**, el exudado consolidado que ocupa los espacios alveolares sufre una digestión enzimática progresiva que produce un residuo granuloso semilíquido que es reabsorbido (Fig. 16-20C), fagocitado por los macrófagos o expulsado con la tos. La reacción pleural fibrinosa que aparece en respuesta a la inflamación subyacente y que suele encontrarse en las primeras fases, siempre que la consolidación se extiende hasta la superficie pulmonar (**pleuritis**), también puede resolverse del mismo modo. No obstante, con mayor frecuencia se organiza, dejando un engrosamiento fibroso o adherencias permanentes.

Los focos de **bronconeumonía** son zonas consolidadas de inflamación supurada aguda. La consolidación puede disponerse en focos dispersos dentro de un lóbulo, pero con más frecuencia afecta a varios lóbulos, con predominio bilateral, y más a menudo localizada en las bases, debido a la tendencia de las secreciones a resbalar hacia abajo por acción de la gravedad. Las lesiones completamente desarrolladas suelen medir 3 a 4 cm de diámetro, están algo elevadas, secas, son granulosas y de color gris-rojizo a amarillo, y sus bordes están mal delimitados (Fig. 16-17). Histológicamente, la reacción suele consistir en un exudado purulento, rico en neutrófilos que rellena los bronquios, los bronquiolos y los espacios alveolares adyacentes (véase la Fig. 16-20A). En ocasiones, la consolidación pulmonar secundaria a las lesiones obstructivas (o, raras veces, a la aspiración de aceites minerales), da lugar al predominio de **macrófagos espumosos cargados de lípidos** y entonces se denomina **neumonía lipóidea o lipídica**.

Las complicaciones de la neumonía son: 1) la destrucción y necrosis tisular, causantes de la **formación de abscesos** (especialmente frecuentes con los neumococos tipo 3 o las infecciones por *Klebsiella*); 2) la propagación de la infección a la cavidad pleural, causando la reacción fibrinopurulenta conocida como **empiema**; 3) la **organización** del exudado, que puede convertir a una parte del pulmón en un tejido sólido (Fig. 16-20), y 4) la **diseminación con bacteriemia** hasta las válvulas cardíacas, pericardio, cerebro, riñones, bazo y articulaciones, produciendo abscesos metastásicos, endocarditis, meningitis o artritis supurativa.



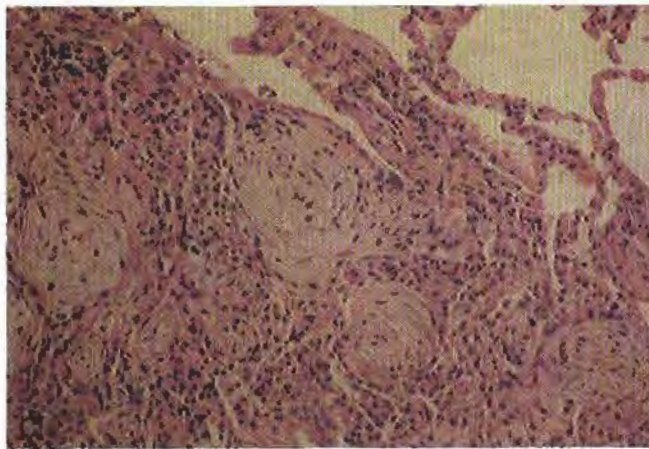
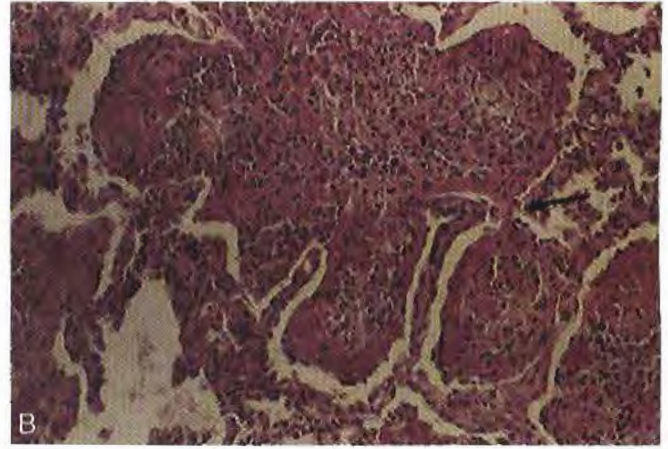
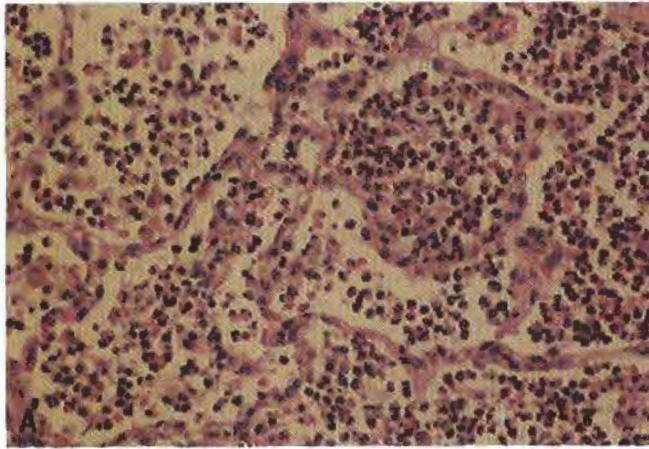


Figura 16-20

A. Neumonía aguda. Los capilares septales congestionados y la intensa exudación de neutrófilos en los alvéolos corresponden a la fase inicial de la hepatización roja. Todavía no se han formado cúmulos de fibrina. B. Organización inicial del exudado intraalveolar, que en algunas zonas se observa atravesando los poros de Kohn (flecha). C. Neumonía organizada avanzada (correspondiente a la hepatización gris), con transformación de los exudados hacia masas fibromixoides con abundantes macrófagos y fibroblastos.

**Evolución clínica.** Los principales síntomas de la neumonía bacteriana son malestar, fiebre y tos con expectoración. Cuando existe pleuritis fibrinopurulenta hay, además, dolor pleurítico y roce pleural. La imagen radiológica característica de la neumonía lobar es la de un lóbulo radioopaco, generalmente bien delimitado, mientras que en la bronconeumonía hay opacidades focales.

El cuadro clínico se modifica espectacularmente al administrar antibióticos. Los pacientes tratados pueden estar relativamente afebriles y con escasos signos clínicos 48 a 72 horas después de iniciar la administración de los antibióticos. El aislamiento del microorganismo causal y el estudio de su sensibilidad a los antibióticos son elementos clave para elegir el tratamiento adecuado. En la actualidad, fallece menos del 10 % de los pacientes con neumonía y, en muchos de esos casos, la muerte puede ser atribuida bien a una complicación, como empiema, meningitis, endocarditis o pericarditis, o bien a algún factor predisponente, como la debilidad general o el alcoholismo crónico.

### NEUMONÍAS POR VIRUS Y MICOPLASMAS (NEUMONÍA ATÍPICA PRIMARIA)

El término *neumonía atípica primaria* se aplicó al principio a un proceso respiratorio agudo y febril caracterizado por lesiones inflamatorias focales esparcidas por los pulmones y circunscritas en gran parte a los tabiques alveolares y al inters-

ticio pulmonar. El término *atípica* denota la ausencia de exudado alveolar, pero es mucho más precisa la denominación de *neumonitis intersticial*. La neumonitis la producen diversos microorganismos, de los que *Mycoplasma pneumoniae* es el más frecuente. Otros agentes etiológicos son: los virus, como los de la gripe A y B, virus sincitiales respiratorios, adenovirus, rinovirus, virus de la rubéola y la varicela; *Chlamydia* (psitacosis) y *Coxiella burnetii* (el agente de la fiebre Q)<sup>34</sup>. En algunos casos no se puede determinar la causa. Cualquiera de estos agentes puede producir simplemente la infección de las vías respiratorias superiores que se conoce como resfriado común, o una infección más grave de las vías respiratorias inferiores. Las circunstancias que favorecen esa extensión de la infección son con frecuencia misteriosas, pero entre ellas se encuentran también la desnutrición, el alcoholismo y las enfermedades debilitantes subyacentes.

**MORFOLOGÍA.** Todos los agentes causales producen básicamente las mismas imágenes morfológicas. El proceso neumónico puede ser bastante parcelar, en focos dispersos, o puede afectar a todo un lóbulo, en uno o ambos lados. Las zonas afectadas son rojo-azuladas, congestivas y subcrepitantes. La pleura es lisa, y es rara la pleuritis o el derrame pleural.

La imagen histológica depende de la gravedad de la enfermedad. **Predomina el carácter intersticial de la reacción inflamatoria, prácticamente localiza-**

**da en las paredes alveolares.** Los tabiques alveolares están ensanchados, edematosos y suelen contener un infiltrado inflamatorio mononuclear formado por linfocitos, histiocitos y alguna célula plasmática. En casos agudos, también puede haber neutrófilos. Los alvéolos pueden no presentar exudado, pero en muchos pacientes contienen un material proteínico, un exudado celular y membranas hialinas características de color sonrosado, que tapizan las paredes alveolares y que son análogas a las observadas en la enfermedad de la membrana hialina de los lactantes. Estas alteraciones reflejan una **lesión alveolar** parecida a la que se observa de manera difusa en el SDRA (Fig. 16-3). La remisión de la enfermedad va seguida de reconstrucción de la arquitectura original.

Las infecciones bacterianas sobreañadidas modifican el cuadro histológico, causando bronquitis y bronquiolitis ulcerosa, y pueden producir las alteraciones anatómicas descritas en la sección de la neumonía bacteriana. Algunos virus, como los del herpes simple, la varicela y los adenovirus, pueden dar lugar a necrosis del epitelio bronquial y alveolar con inflamación aguda. En la enfermedad con inclusiones por citomegalovirus puede haber células epiteliales gigantes con inclusiones intranucleares o intracitoplásmicas. Otros virus producen cambios citopáticos, como se describió en el Capítulo 9.

**Evolución clínica.** El curso clínico es sumamente variado. Muchos casos aparecen enmascarados como infecciones graves de las vías respiratorias superiores, o como *catarros de pecho*. Incluso los pacientes con neumonía atípica bien desarrollada tienen pocos síntomas de localización. A veces, la tos falta por completo y las principales manifestaciones pueden consistir solamente en fiebre, cefalea, mialgias y dolores en las piernas. El edema y la exudación se localizan estratégicamente para producir un bloqueo alveolocapilar y provocar así síntomas desproporcionadamente intensos con respecto a los escasos hallazgos de la exploración física. Uno de los datos auxiliares de laboratorio que sirven para distinguir la neumonía atípica primaria de la forma causada por *M. pneumoniae* es el hallazgo de unos títulos elevados en el suero de crioprecipitinas. Estas crioprecipitinas se encuentran aproximadamente en la mitad de los pacientes infectados por *Mycoplasma* y en el 20% de las infecciones por adenovirus, mientras que no se observan en otras neumonías víricas.

La forma habitualmente esporádica de la enfermedad suele ser leve y de escasa mortalidad (menos del 1%). Sin embargo, la neumonía intersticial puede alcanzar proporciones epidémicas de mayor gravedad y gran mortalidad, como se comprobó de una forma por demás rigurosa en las pandemias gripales de elevada mortalidad de los años 1915 y 1918, y en las numerosas epidemias más pequeñas ocurridas desde entonces. La infección bacteriana secundaria, por estafilococos o estreptococos, es frecuente en esas circunstancias.

## ABSCESO DE PULMÓN

*El término absceso pulmonar describe un proceso de supuración pulmonar localizada que se caracteriza por la necrosis del tejido pulmonar. Las manipulaciones quirúrgicas en la*

orofaringe, las infecciones sinobronquiales, las sepsis dentarias y las bronquiectasias desempeñan un papel importante en su aparición.

**Etiología y patogenia.** Aunque en determinadas circunstancias cualquier agente patógeno puede producir un absceso, los microorganismos que se aíslan con más frecuencia son los estreptococos aerobios y anaerobios, *Staphylococcus aureus* y numerosos microorganismos gramnegativos. Con mucha frecuencia, aparecen infecciones mixtas debido al importante papel causal que tiene la inhalación de material extraño<sup>34</sup>. Aproximadamente, en un 60% de los casos los únicos agentes que se aíslan son los microorganismos anaerobios que normalmente se encuentran en la cavidad bucal, como los pertenecientes a las especies de *Bacteroides*, *Fusobacterium* y *Peptococcus*. Los microorganismos causales penetran en el pulmón a través de los siguientes mecanismos:

- **Aspiración de material infeccioso** (la causa más frecuente). Esto ocurre principalmente en el alcoholismo agudo, el cóma, la anestesia, sinusitis, sepsis gingivodentarias y cuando un proceso debilitante deprime el reflejo de la tos. La aspiración del contenido gástrico es una circunstancia grave porque la acidez gástrica es un factor más que se añade al papel irritante de las partículas alimentarias y, en el momento de la aspiración, es inevitable que los microorganismos de la cavidad también sean aspirados.
- **Una infección bacteriana primaria anterior.** Las formaciones abscesificadas posneumónicas suelen asociarse a *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* y neumococos de tipo 3. Las infecciones micóticas y las bronquiectasias son otros procesos previos que favorecen la aparición de un absceso pulmonar. Los sujetos trasplantados o inmunodeprimidos por otras causas están también expuestos especialmente a esta complicación.
- **Embolias sépticas.** Las embolias infectadas procedentes de una tromboflebitis de cualquier punto de la circulación venosa general o de las vegetaciones de una endocarditis bacteriana del corazón derecho quedan atrapadas en el pulmón.
- **Neoplasias.** La infección secundaria es particularmente frecuente en el segmento broncopulmonar que ha quedado obstruido por una neoplasia primaria o secundaria (*neumonía postobstructiva*).
- **Otros.** Los traumatismos que penetran directamente en los pulmones; la propagación al pulmón de un foco infeccioso situado en un órgano vecino, como son los procesos supurados del esófago, la columna, el espacio subfrénico o la cavidad pleural; y la siembra hematógena del pulmón por microorganismos piógenos pueden, todos ellos, dar lugar a la formación de abscesos.

Cuando se excluyen todas estas causas, todavía quedan casos en los que no se encuentra ninguna base lógica que explique la formación de los abscesos, y éstos se denominan *entonces abscesos pulmonares criptogénicos primarios*.

**MORFOLOGÍA.** El tamaño de los abscesos varía desde lesiones de unos milímetros de diámetro hasta grandes cavidades de 5 ó 6 cm. Los abscesos pueden afectar a cualquier parte del pulmón y pueden

ser únicos o múltiples. Los abscesos pulmonares debidos a una aspiración son más frecuentes en el lado derecho (por ser más vertical el bronquio principal) y a menudo son únicos. Los abscesos que se forman en el curso de una neumonía o en pacientes con bronquiectasias suelen ser múltiples, localizados en las bases, y diseminados difusamente. Los embolias sépticas y los abscesos piémicos, dada la forma fortuita de su naturaleza, son múltiples y pueden afectar a cualquier territorio pulmonar.

La cavidad del absceso puede estar o no llena de restos purulentos, dependiendo de que haya o no comunicación con alguna de las vías respiratorias. Cuando existe esa comunicación, el exudado puede vaciarse parcialmente al exterior y formarse una cavidad llena de aire. En ese medio, y existiendo ya restos necróticos en la cavidad del absceso, hay tendencia a que proliferen las infecciones sobreañadidas por saprófitos. La infección permanente da lugar a grandes cavidades multiculares, negras-verdosas y fétidas, de bordes mal delimitados, que se conocen como **gangrena pulmonar**. La **lesión histológica principal de todos los abscesos es la destrucción purulenta del parénquima pulmonar en la zona central de la cavidad del absceso** (Fig. 16-21). En los casos crónicos, hay proliferación fibroblástica considerable, que da lugar a la formación de una pared fibrosa.

**Evolución clínica.** Las manifestaciones de los abscesos pulmonares son muy parecidas a las de las bronquiectasias, y se caracterizan principalmente por tos, fiebre y grandes canti-

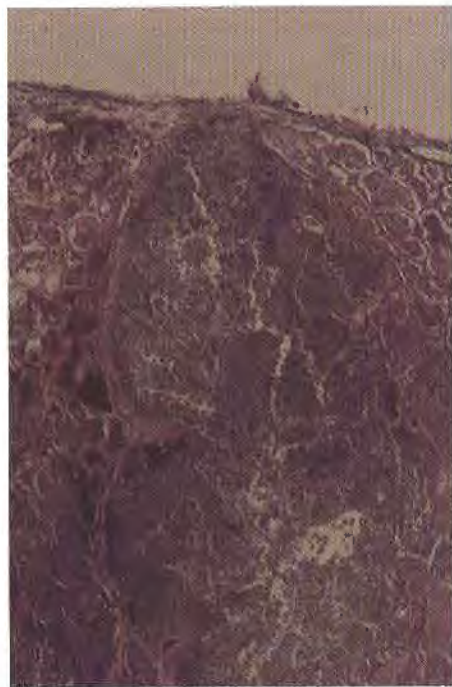


Figura 16-21

Absceso pulmonar piémico en el centro de la imagen, con destrucción completa del parénquima sobre el que asienta el foco de afectación.

dades de expectoración fétida, purulenta o sanguinolenta. También son frecuentes la fiebre, el dolor torácico y la pérdida de peso. Pocas semanas después de iniciarse un absceso pueden observarse acropaquias en manos y pies. El diagnóstico de este proceso se puede sospechar sólo por los datos clínicos, y debe confirmarse radiológicamente y mediante broncoscopia. Siempre que se descubre un absceso, es importante descartar un carcinoma subyacente, pues éste se encuentra en un 10 a 15 % de los casos.

La evolución del absceso es variable. Con tratamiento antimicrobiano se puede resolver sin grandes secuelas. Las complicaciones son: extensión de la infección a la cavidad pleural, hemorragia, embolias sépticas causantes de *abscesos cerebrales* o de *meningitis*, y (raras veces) amiloidosis secundaria reactiva (tipo AA).

## TUBERCULOSIS PULMONAR

En el Capítulo 8, se exponen las características generales de la tuberculosis. Aquí sólo se describirán brevemente las consecuencias de esta infección en los pulmones. Como se señaló anteriormente, las infecciones tuberculosas predominan abrumadoramente en los pulmones y, de hecho, comienzan en este órgano. La afectación primaria del pulmón sigue siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad por tuberculosis. La profilaxis y el control que se ejercen sobre esta infección pulmonar explican que la tuberculosis sea actualmente una causa relativamente infrecuente de muerte en Estados Unidos. Sin embargo, la incidencia de esta infección en Estados Unidos comenzó de nuevo a aumentar en el último decenio, reflejando principalmente las infecciones sufridas por los pacientes afectados por el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)<sup>35</sup>. Un nuevo aspecto sombrío del auge de la tuberculosis es la aparición de cepas resistentes a muchos fármacos<sup>36</sup>. Además, en muchas partes del mundo, las poblaciones menos privilegiadas todavía soportan un número de muertes por esta enfermedad 20 veces mayor que en los países industrializados y, de hecho, en los países pobres y más habitados se encuentran focos de elevada incidencia de esta infección.

### Tuberculosis pulmonar primaria

Salvo por la infrecuente tuberculosis intestinal (bovina) y por las aún más infrecuentes localizaciones primarias cutánea, orofaríngea y linfática, los pulmones son el lugar donde suelen asentar las infecciones tuberculosas primarias<sup>37</sup>. Como se señaló previamente (Capítulo 9), el *foco inicial* de la primoinfección es el *complejo de Ghon*, que comprende: 1) una lesión parenquimatosa subpleural, situada muchas veces inmediatamente por encima o por debajo de la cisura interlobar que separa los lóbulos superior e inferior, y 2) unos ganglios linfáticos aumentados de tamaño y caseosos, que han servido de drenaje del foco parenquimatoso (Fig. 16-22).

La evolución y el destino de esta primoinfección son variables, pero en la mayoría de los casos los pacientes no presentan síntomas y las lesiones evolucionan hacia la fibrosis y la calcificación. Excepcionalmente, y con más frecuencia en los lactantes, los niños y los adultos inmunodeprimidos, la primoinfección puede ir seguida de una *diseminación progresiva acompañada de cavitación, neumonía tuberculosa o tuberculosis miliar*.

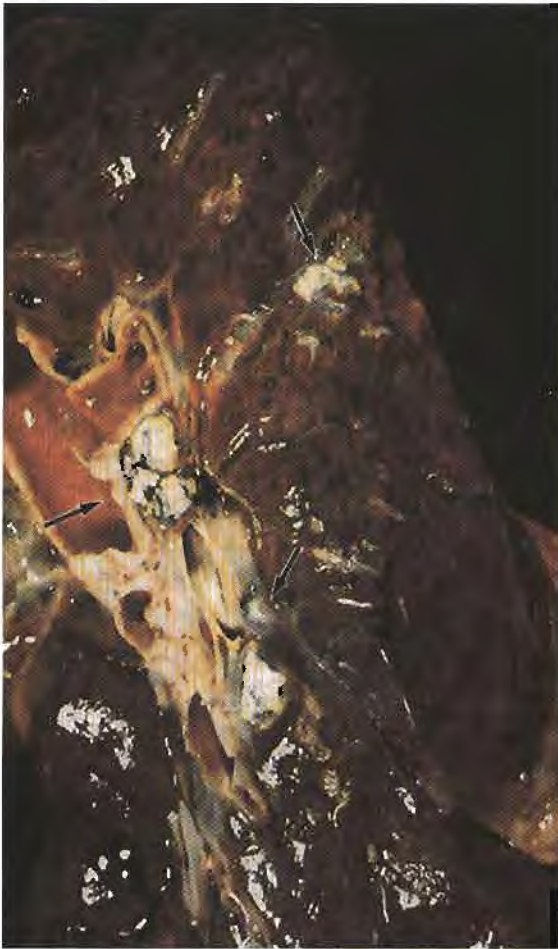


Figura 16-22

Tuberculosis pulmonar primaria, complejo de Ghon. El foco parenquimatoso gris-blanquecino está situado bajo la pleura en la parte inferior del lóbulo superior (flecha superior). Se pueden observar ganglios linfáticos hilares con necrosis caseosa (flechas inferiores).

### *Tuberculosis pulmonar secundaria (de reactivación)*

La mayoría de los casos de tuberculosis pulmonar secundaria representan la reactivación de una infección antigua y posiblemente subclínica. Recuérdese que, durante la primoinfección, los bacilos pueden diseminarse sin producir síntomas e instalarse en lugares que gozan de una tensión de oxígeno elevada, especialmente en los vértices pulmonares. La reactivación de las lesiones existentes en esos puntos se produce en no más de un 5 a 10% de los casos de primoinfección. Sin embargo, la tuberculosis secundaria tiende a producir más daños en el pulmón que la tuberculosis primaria.

**MORFOLOGÍA.** La lesión de la tuberculosis pulmonar secundaria se localiza en el vértice de uno o ambos pulmones (Fig. 16-23). Comienza por un pequeño foco de consolidación, de menos de 3 cm de diámetro en general. Con menos frecuencia, las lesiones iniciales pueden encontrarse en otras zonas del

pulmón, especialmente alrededor del hilio. En casi todos los casos de reinfección aparecen focos de actividad tuberculosa similar en los ganglios regionales. En los casos favorables, el foco parenquimatoso inicial presenta una pequeña zona de necrosis caseosa, que no se cavita porque no comunica con ningún bronquio ni bronquiolo. La evolución se produce habitualmente hacia la fibrosis encapsulada progresiva, que deja únicamente cicatrices fibrocalcificadas que retraen y arrugan la superficie pleural y originan adherencias pleurales localizadas. Algunas veces, estas cicatrices fibrocalcificadas toman secundariamente un color oscuro, debido al pigmento antracótico.

Histológicamente, se observan granulomas confluentes, formados por células epiteloides rodeadas por una zona de fibroblastos y linfocitos donde suelen existir células gigantes de tipo Langhans. En el centro de estos tubérculos suele haber cierto grado de necrosis (caseificación), cuya intensidad depende por entero del grado de sensibilización del paciente y de la virulencia de los microorganismos (Fig. 16-24).

A medida que las lesiones avanzan, hay más tubérculos que confluyen y que forman una zona de consolidación. En casos favorables, o bien toda esta zona acaba convirtiéndose en una cicatriz fibrosa y calcificada, o bien los restos caseosos residuales acaban por quedar total y firmemente encapsulados por un tejido conjuntivo de colágeno hialino. En estas lesiones tardías, las células gigantes multinucleadas tienden a desaparecer.

Cuando se sospecha que existen lesiones tisulares tuberculosas, el diagnóstico se confirma mediante frotis, tinciones histológicas y cultivos de los microorganismos acidorresistentes. Los bacilos tuberculosos pueden ser demostrados en las formas precoces exudativa y caseosa, pero es casi imposible lograrlo en las fases fibrocalcificadas tardías. Las lesiones que contienen microorganismos diseminados pueden ser sumamente contagiosas; se puede calcular que el hallazgo de un solo bacilo acidorresistente, en una muestra destinada al examen histológico sistemático obtenida de un granuloma de 1 cm<sup>3</sup>, significa que dentro del granuloma existen, al menos, 2000 microorganismos en total. Por tanto, no cabe suponer que su ausencia en los cortes histológicos equivalga a su destrucción total, pues en muchos de esos casos, el cultivo de las lesiones o la inoculación de ese material al cobaya permite el aislamiento del microorganismo.

La evolución ulterior de las lesiones tuberculosas secundarias es variable. A veces, curan espontáneamente o con el tratamiento, formando nódulos fibrosos y calcificados, pero también pueden evolucionar de otras maneras que se exponen a continuación.

### *Tuberculosis pulmonar progresiva*

Un número variable de lesiones tuberculosas activas evolucionan durante meses a años, y dan lugar a nuevas lesiones, tanto pulmonares, como también de órganos distantes. Las consecuencias anatomoclínicas son la tuberculosis fibrocaseosa cavitaria (apical y avanzada), la tuberculosis miliar y la bronconeumonía tuberculosa (Fig. 16-23).

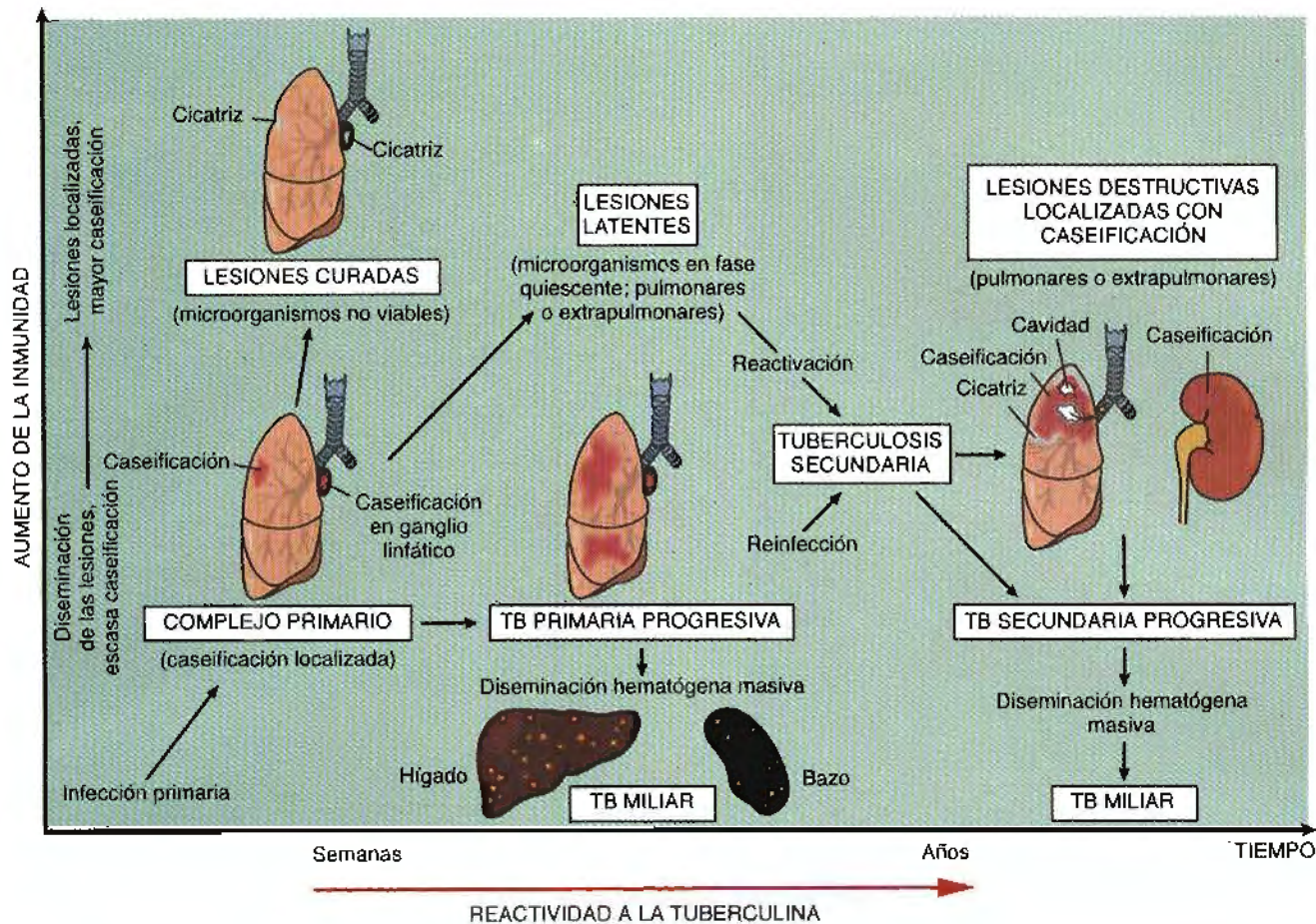


Figura 16-23

Evolución natural y espectro de la tuberculosis (TB). (Adaptado de un esquema proporcionado por el Dr. R. K. Kumar, The University of New South Wales, School of Pathology, Sydney, Australia.)

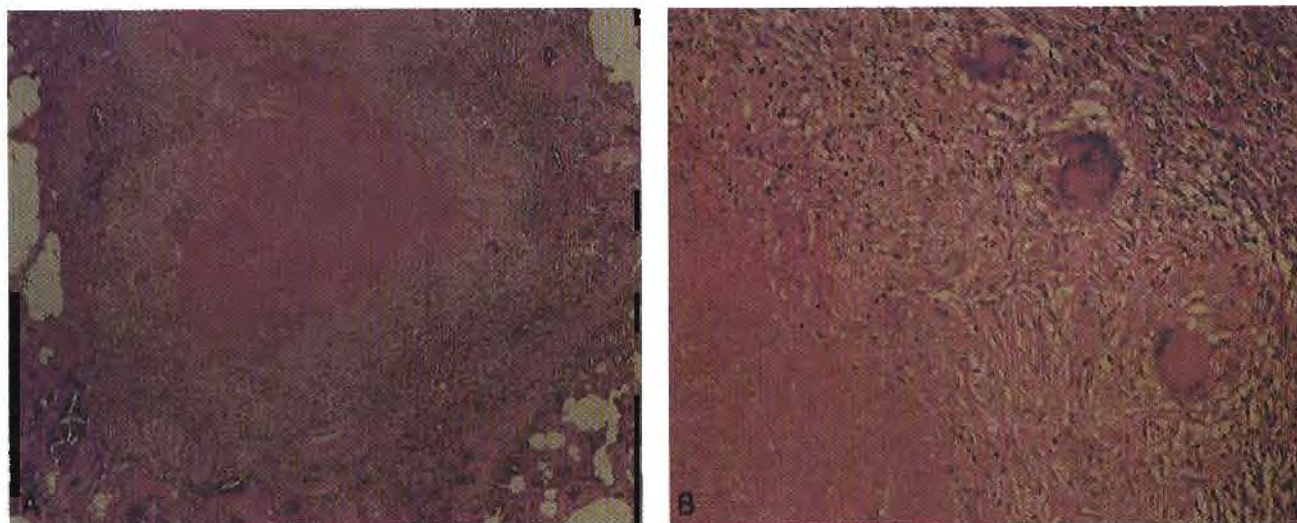


Figura 16-24

Tubérculo característico a bajo aumento (A) y con detalle (B), para ilustrar la caseificación granular central y las células epitelioides y gigantes multinucleadas.

**TUBERCULOSIS FIBROCASEOSA CAVITARIA.** Su denominación describe bastante correctamente esta fase de la enfermedad. Cuando un foco caseoso produce la erosión de un bronquiolo y se vacía en su interior, el foco caseoso se transforma en una cavidad. El crecimiento y la multiplicación de los bacilos tuberculosos en estas circunstancias están favorecidos por la elevada tensión de oxígeno.

En la mayoría de los casos, la cavidad permanece localizada en el vértice (tuberculosis cavitaria fibrocaseosa apical). Esa cavidad está revestida por un material caseoso amarillo grisáceo y rodeada por una cantidad variable de tejido fibroso. No es raro que haya arterias trombosadas que atraviesan estas cavidades, produciendo aparentes bandas fibrosas que pasan de un lado a otro de la cavidad. Cuando esta cavitación se produce en los vértices, se están creando las condiciones para una ulterior diseminación de la infección tuberculosa. El material infectante puede ahora extenderse, utilizando las vías respiratorias, a otros sitios del pulmón o a las vías respiratorias superiores. También puede haber propagación por vía linfática hasta los ganglios linfáticos y desde allí, y siguiendo retrógradamente por otros linfáticos, infectar nuevos territorios del pulmón u otros órganos. Otro peligro más es la diseminación miliar a través de la sangre. La tuberculosis fibrocaseosa cavitaria puede afectar a uno, a varios o a todos los lóbulos de ambos pulmones bajo la forma de diminutos tubérculos aislados, de focos caseosos confluentes o de grandes zonas de necrosis caseosa (**tuberculosis fibrocaseosa avanzada**).

En la progresión de esta enfermedad, la pleura se afecta inevitablemente y, dependiendo de la cronicidad del proceso, pueden aparecer derrames pleurales serosos, un franco emplema tuberculoso o una pleuritis fibrosa masiva obliterante. En la evolución de la tuberculosis fibrocaseosa extensa, es casi inevitable que los bacilos tuberculosos se implanten en el revestimiento mucoso de las vías respiratorias y que produzcan la **tuberculosis endobronquial y endotraqueal**. Estas lesiones pueden ulcerarse más adelante, y producir en la mucosa úlceras irregulares, deshilachadas y necróticas. Acompañando a la tuberculosis endobronquial, pueden producirse también una **siembra laríngea y una tuberculosis intestinal**. Afortunadamente, estas complicaciones de la tuberculosis son en la actualidad poco frecuentes.

**TUBERCULOSIS MILIAR.** La **diseminación linfohematógena puede dar lugar a una tuberculosis miliar**, circunscrita solamente a los pulmones o afectando también a otros órganos. La distribución de las lesiones miliares depende de la vía seguida durante la diseminación. La infección tuberculosa puede propagarse por vía linfática, siguiendo los vasos linfáticos principales, para entrar en el lado derecho del corazón y desde allí extenderse difusamente, siguiendo la vía hematógena, a la totalidad de los pulmones **solamente**. A pesar de su pequeño tamaño, la mayoría de los bacilos suelen quedar retenidos en el filtro representado por el lecho capilar alveolar. Por tanto, puede ocurrir que el material infectante no llegue al sistema arterial de la circulación general. Sin embargo, la infección no suele quedar totalmen-

te circunscrita a los pulmones, ya que algunos bacilos atraviesan los capilares o las anastomosis linfovascuales hasta alcanzar la circulación general y producir siembras en órganos distantes. Los lugares predilectos de la siembra miliar son la médula ósea, el hígado, el bazo y la retina, sitios que permiten la toma de biopsia o la visión directa de la enfermedad (retina). En ocasiones, se encuentra un solo órgano afectado (p. ej., riñones, suprarrenales, testículos).

En la forma miliar, cada una de las lesiones mide de uno a varios milímetros de diámetro y son zonas de consolidación separadas, firmes y blanco-amarillentas, que en el momento del estudio no suelen tener necrosis caseosa central ni caseosis macroscópicamente visible (Fig. 16-25). Sin embargo, la histología ofrece el patrón característico de tubérculos únicos o múltiples y confluentes con caseificación central microscópica.

**BRONCONEUMONÍA TUBERCULOSA.** En las personas muy susceptibles y muy sensibilizadas, la infección tuberculosa puede diseminarse rápidamente por extensas zonas del parénquima pulmonar y producir una bronconeumonía difusa, o bien una consolidación lobar exudativa, que se conoció descriptivamente tiempo atrás como «tisis galopante». A veces, en una enfermedad tan fulminante, no se forman tubérculos bien desarrollados y puede ser difícil reconocer sobre bases histológicas la naturaleza tuberculosa del proceso neumónico. Sin embargo, en los exudados suelen encontrarse abundantes bacilos.

**Evolución clínica.** La evolución clínica de la tuberculosis pulmonar es muy variable y depende por completo de la actividad, la extensión alcanzada y la manera de distribuirse las lesiones tuberculosas en el pulmón (Capítulo 9). La inmensa mayoría de los casos responde hoy en día a los recursos quimioterápicos, salvo que la enfermedad esté muy avanzada, que los microorganismos sean resistentes a los tratamientos convencionales, o que la situación se complique con problemas intercurrentes, como la diabetes mellitus, el SIDA o la amiloidosis reactiva.

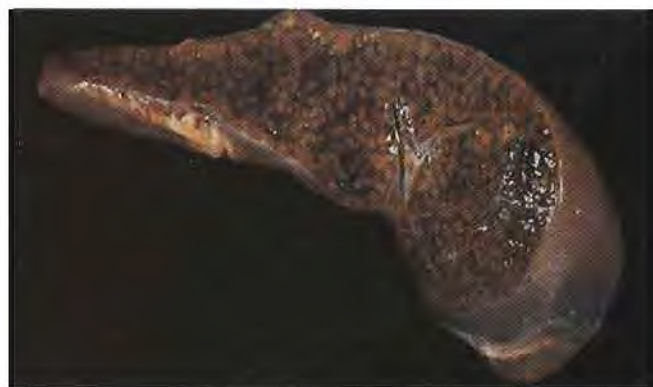


Figura 16-25

Tuberculosis miliar con afectación del bazo. En la superficie de corte, se observan numerosos granulomas gris-blanquecinos.

## NEUMONÍA EN EL HUÉSPED INMUNODEPRIMIDO

La aparición de un infiltrado pulmonar y de signos de infección (p. ej., fiebre) es una de las complicaciones más frecuentes y serias de los pacientes cuyas defensas inmunitarias están deprimidas por una enfermedad, por los inmunosupresores que se administran a los pacientes trasplantados o porque padecen tumores, o están siendo radiados<sup>38</sup>. Hay agentes infecciosos muy variados, llamados oportunistas, muchos de los cuales raras veces causan infección en un huésped normal, pero que producen estas neumonías en las circunstancias citadas, y es frecuente que sea más de un agente etiológico el que participe en ellas. Estas infecciones oportunistas son causa de elevada mortalidad. En el caso del SIDA, casi el 100 % de los pacientes acaba padeciendo alguna infección oportunista, causada sobre todo por *Pneumocystis carinii*<sup>39</sup>. En la Tabla 16-5, se reseñan algunos agentes oportunistas según su prevalencia y según produzcan infiltrados pulmonares locales o difusos. Conviene recordar que esos infiltrados pueden deberse también a reacciones farmacológicas o a la afectación del pulmón por un tumor. En el Capítulo 9 se estudia cada una de estas infecciones.

## Enfermedades intersticiales difusas (infiltrantes, restrictivas)

Este grupo heterogéneo de procesos se caracteriza por la afectación difusa y habitualmente crónica del tejido conjuntivo del pulmón, sobre todo del intersticio más periférico y más delicado de las paredes alveolares. El intersticio está formado por la membrana basal de las células endoteliales y epiteliales (fusionadas en las porciones más adelgazadas), fibras colágenas, tejido elástico, proteoglucanos, fibroblastos, mastocitos y, en ocasiones, algunos linfocitos y monocitos.

No existen criterios uniformes sobre la terminología y la clasificación de estos procesos. Muchas de las entidades son de origen y patogenia desconocida, algunas tienen un componente intraalveolar además del intersticial, y es frecuente que se superpongan las manifestaciones histológicas de procesos que son diferentes. Sin embargo, la semejanza de sus síntomas y signos clínicos, de sus datos radiológicos y de sus alteraciones fisiopatológicas justifica que se estudien conjuntamente. Estos proce-

**Tabla 16-6. CATEGORÍAS PRINCIPALES DE NEUMONITIS INTERSTICIAL CRÓNICA. CON EJEMPLOS SELECCIONADOS**

Etiología conocida	Etiología desconocida
<b><i>Respuesta pulmonar: alveolitis, inflamación intersticial y fibrosis difusa</i></b>	
Agentes ambientales* Amianto, sílice, humos, gases	Enfermedades del colágeno vascular* Esclerodermia, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, enfermedad mixta del tejido conjuntivo
Radiación ionizante Tras el SDR	Fibrosis pulmonar idiopática*
Fármacos: busulfán, bleomicina	Síndrome de Goodpasture Hemosiderosis pulmonar idiopática
<b><i>Respuesta pulmonar: igual que la anterior pero con formación de granulomas</i></b>	
Beriliosis	Sarcoidosis*
Neumonitis por hipersensibilidad	Granulomatosis de Wegener

\* Causas más frecuentes.

SDRA, síndrome de dificultad respiratoria del adulto

Adaptado de Reynolds HY: Interstitial lung disease. En Isselbacher KJ, et al (eds): Harrison's Principles of Internal Medicine, 13th ed. New York, McGraw-Hill, 1994, p. 1206

sos representan aproximadamente el 15 % de las enfermedades no infecciosas observadas por los especialistas en neumología.

En general, las alteraciones clínicas y de la función pulmonar corresponden a las de una neumopatía restrictiva más que obstructiva (véase la sección anterior sobre neumopatías obstructivas frente a neumopatías restrictivas). Los pacientes presentan disnea, taquipnea y, finalmente, cianosis, sin sibilancias ni otros signos de obstrucción de las vías respiratorias. Las manifestaciones funcionales típicas son la disminución de la capacidad de difusión del oxígeno, de los volúmenes pulmonares y de la distensibilidad. En las radiografías de tórax, se observa una infiltración difusa formada por nódulos pequeños y líneas irregulares, o bien sombras en vidrio deslustrado; de ahí el término infiltrante. El proceso puede acabar produciendo hipertensión pulmonar secundaria e insuficiencia cardíaca derecha con cor pulmonale. Aunque en sus primeras fases es frecuente que las distintas entidades puedan ser diferenciadas entre sí, las formas avanzadas son difíciles de diferenciar, debido a que todas acaban en la cicatrización y destrucción macroscópica del pulmón, lo que suele denominarse pulmón en fase terminal o pulmón en panal.

Las enfermedades infiltrantes difusas se dividen en dos grandes grupos: las de causa conocida y las de origen desconocido (Tabla 16-6), algunas de las cuales pueden definirse como síndromes clínico-patológicos o según su histología característica<sup>40</sup>. Muchos de estos procesos se han estudiado en otras secciones de este libro. Aquí se repasarán brevemente las ideas actuales sobre la patogenia que puede ser común a todas ellas, y se comentarán aquellas formas en las que la participación pulmonar es un problema primario o el más importante. Respecto a su frecuencia aproximada, las asociaciones que más veces se observan son las enfermedades ambientales (25 %), la sarcoidosis (20 %), la fibrosis pulmonar idiopática (15 %) y las enfermedades del colágeno vascular (10 %). Las restantes tienen más de 100 causas y asociaciones diferentes.

**Tabla 16-5. CAUSAS DE INFILTRADOS PULMONARES EN HUÉSPEDES INMUNODEPRIMIDOS**

Infiltrado difuso	Infiltrado focal
<b>Frecuentes</b> Citomegalovirus <i>Pneumocystis carinii</i> Reacción farmacológica	<b>Frecuentes</b> Bacilos gramnegativos <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Aspergillus</i> <i>Candida</i> Procesos malignos
<b>Poco frecuentes</b> Bacterias <i>Aspergillus</i> Criptococos Procesos malignos	<b>Poco frecuentes</b> Criptococos <i>Mucor</i> <i>Pneumocystis carinii</i> <i>Legionella pneumophila</i>

**Patogenia.** Actualmente, se supone que, sea cual sea la clase de enfermedad intersticial o su causa específica, la manifestación que suele ser más precoz en la mayoría de las enfermedades intersticiales es una *alveolitis*<sup>41, 42</sup>, es decir, la acumulación de células inflamatorias e inmunitarias efectoras en las paredes y los espacios alveolares (Fig. 16-26). En circunstancias normales, estas células representan no más del 7 % de toda la población celular del pulmón, y están formadas por macrófagos (93 %), linfocitos (7 %), y neutrófilos y eosinófilos (menos del 1 %). En la alveolitis, se produce un aumento considerable en el número de esas células y una alteración de sus porcentajes relativos. La acumulación de leucocitos tiene dos consecuencias: se alteran y deforman las estructuras alveolares normales y se produce la liberación de mediadores capaces de lesionar a las células parenquimatosas y de estimular la aparición de fibrosis. El resultado final es un pulmón fibrótico en fase terminal cuyos alvéolos han sido sustituidos por espacios quísticos separados por gruesas bandas de tejido conjuntivo, que aparece entremezclado con las células inflamatorias.

Los estímulos iniciadores de la alveolitis son tan heterogéneos como las causas consignadas en la Tabla 16-6. Algunos de esos estímulos, como los radicales libres derivados del oxígeno y algunas sustancias químicas, son directamente tóxicos para las células endoteliales, para las células epiteliales o para ambas. No obstante, además de esta acción tóxica directa, se produce un fenómeno decisivo, que es el reclutamiento y activación de las células efectoras inflamatorias e inmunitarias. El reclutamiento de los neutrófilos puede explicarse por la activación del complemento en algunos procesos<sup>43</sup>, pero, además, los macrófagos alveolares, cuyo número aumenta en todas las enfermedades intersticiales, liberan factores quimiotácticos para los neutrófilos (p. ej., IL-8<sup>44</sup> y leucotrieno B<sub>4</sub><sup>45</sup>). Además, algunos agentes quimiotácticos también activan los neutrófilos haciendo que secreten proteasas y radicales libres del oxígeno, lo que contribuye más a la lesión tisular y representa un mecanismo que favorece la persistencia de la alveolitis. En ciertas enfermedades como la sarcoidosis, las reacciones de la inmunidad celular dan lugar a la acumulación de

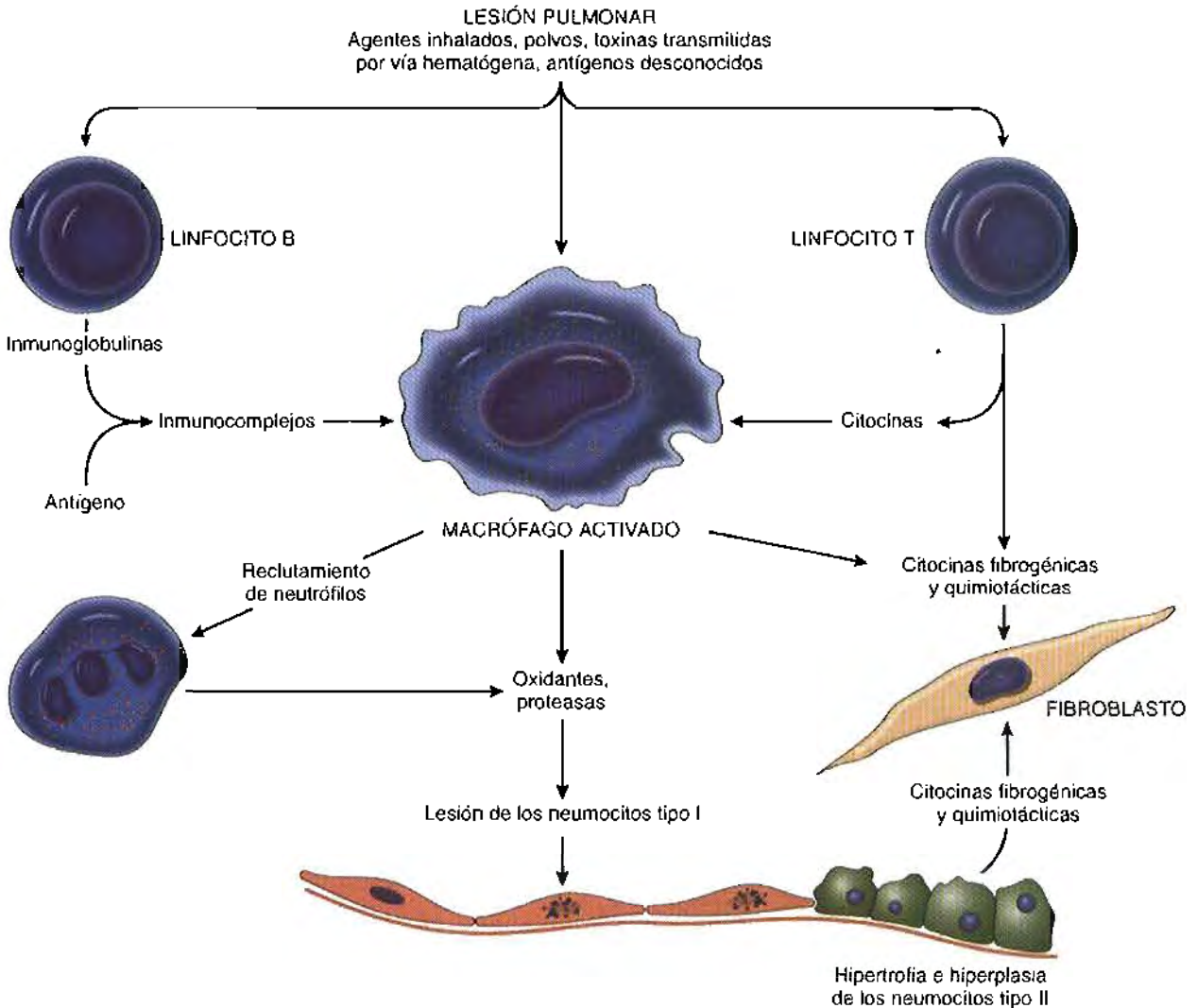


Figura 16-26

Un esquema posible de la patogénesis de la fibrosis pulmonar idiopática.



monocitos y linfocitos T, y a la formación de granulomas (Capítulo 7). Se supone que las acciones recíprocas de los linfocitos con los macrófagos y la liberación de linfocinas y monocinas son responsables del lento empeoramiento de la fibrosis pulmonar que se produce a continuación. El macrófago alveolar desempeña un papel esencial en el desarrollo de la fibrosis, tal y como se expuso al estudiar la inflamación crónica (Capítulo 3).

## NEUMOCONIOSIS

El término *neumoconiosis* fue acuñado inicialmente para describir la reacción pulmonar de naturaleza no neoplásica debida a la inhalación de polvos minerales (p. ej., polvo de carbón [*antracosis*], de sílice [*silicosis*], de amianto [*asbestosis*] y de berilio [*beriliosis*]), productos todos que suelen encontrarse en determinados puestos de trabajo. Otras neumoconiosis menos frecuentes por polvos minerales son la siderosis (polvo de hierro), la estanosis (polvo de estaño) y la baritosis (polvo de bario). La utilización de la palabra *neumo-*

*coniosis* se ha extendido, y hoy se incluyen en ella las enfermedades inducidas por partículas orgánicas además de las inorgánicas, así como las producidas por humos y vapores de sustancias químicas. En la Tabla 16-7, se recoge una clasificación simplificada. Las reglamentaciones laborales que limitan la exposición de los trabajadores a los ambientes capaces de producir cualquier neumoconiosis han tenido como consecuencia un descenso en la incidencia de las enfermedades asociadas a la inhalación de polvos.

Aunque las neumoconiosis se producen a través de una exposición profesional clara y definida frente a ciertos agentes vehiculados por el aire, la población general está expuesta también a la acción nociva de las partículas derivadas de la contaminación atmosférica, especialmente en las áreas urbanas. En diversos estudios, se ha observado un incremento de la morbilidad (p. ej., incidencia de asma) y de las tasas de mortalidad en los grupos de población expuestos a niveles de partículas en el aire cada vez mayores<sup>46,47</sup>, lo que ha conducido a la realización de esfuerzos cada vez más importantes para reducir los niveles de partículas en el aire de las ciudades.

**Tabla 16-7. ENFERMEDADES PULMONARES POR CONTAMINANTES ATMOSFÉRICOS**

Agente	Enfermedad	Exposición
<b>Polvos minerales</b>		
Polvo de carbón	Antracosis Máculas Fibrosis masiva progresiva Síndrome de Caplan	Industria de la hulla (sobre todo del carbón de antracita)
Sílice	Silicosis Síndrome de Caplan	Trabajos de fundición, chorro de arena, minas de granito, troceo de la piedra, etc.
Amianto	Asbestosis Placas pleurales Síndrome de Caplan Mesotelioma Carcinoma de pulmón, laringe, estómago, colon	Minería, trituración y fabricación, instalación y eliminación de aislamientos
Berilio	Beriliosis aguda Granulomatosis del berilio ¿Carcinoma broncogénico?	Minería, fabricación
Óxido de hierro	Siderosis	Soldadura
Sulfato de bario	Baritosis	Minería
Óxido de estaño	Estanosis	Minería
<b>Polvos orgánicos que favorecen la neumonitis por hipersensibilidad</b>		
Mohos del heno	Pulmón del granjero	En la agricultura
Caña de azúcar	Hagazosis	Manufactura de paneles
Excretas de pájaros	Enfermedad del criador de pájaros	Manipulación de los pájaros
<b>Polvos orgánicos que inducen asma</b>		
Algodón, lino, cáñamo	Bisinosis	Manufactura textil
Polvo del cedro rojo	Asma	Explotación forestal, carpintería
<b>Humos y vapores de productos químicos</b>		
Óxido nítrico, dióxido de azufre, amoníaco, benceno, algunos insecticidas	Bronquitis Asma Edema pulmonar Síndrome de dificultad respiratoria del adulto Lesión de mucosas expuestas Intoxicación fulminante	Exposición profesional y accidental

**Patogenia general.** Las lesiones específicas causadas por los polvos más importantes se exponen en las secciones sucesivas; sin embargo, hay ciertos principios patogénicos que son aplicables a todos ellos. El desarrollo de una neumoconiosis depende de: 1) la cantidad de polvo que queda retenido en el pulmón y las vías respiratorias; 2) el tamaño, la forma y, por tanto, la facilidad con que las partículas de polvo permanecen suspendidas en la atmósfera; 3) la solubilidad de las partículas y su reactividad fisicoquímica, y 4) los posibles efectos adicionales de otros productos irritantes (p. ej., el consumo simultáneo de cigarrillos).

La cantidad de polvo retenido en los pulmones depende de la concentración del polvo en el ambiente, de la duración de la exposición y de la eficacia de los mecanismos de depuración. Recuérdese (del estudio de la neumonía bacteriana en este mismo capítulo) que: 1) cualquier factor, como el hecho de fumar cigarrillos, que afecte a la integridad del dispositivo mucociliar predispone considerablemente a la acumulación de polvo, y que 2) *las partículas más peligrosas son las que miden de 1 a 5 mm de diámetro, porque son las que pueden llegar hasta las pequeñas vías respiratorias terminales y a los alvéolos para depositarse en su revestimiento.* En condiciones normales, siempre existe un pequeño número de macrófagos intraalveolares que aumenta merced al reclutamiento de nuevos macrófagos cuando el polvo alcanza los espacios alveolares. Sin embargo, la protección ejercida por la fagocitosis de los macrófagos puede ser superada por la gran carga de polvo que se deposita en ciertas exposiciones laborales y por algunas interacciones químicas que se producen entre las partículas y las células.

La *solubilidad y citotoxicidad de las partículas*, que están influidas en gran medida por el tamaño de éstas, modifican el carácter de la respuesta pulmonar. En general, a menor tamaño de las partículas, mayor es el cociente superficie/masa, y más probabilidades existen de que aparezcan más rápidamente concentraciones tóxicas del agente nocivo en el medio líquido del pulmón, dependiendo por supuesto de la solubilidad de ese agente. Las partículas más grandes se disuelven difícilmente y por eso pueden permanecer dentro del parénquima pulmonar durante años. Esta clase de partículas tiende a producir neumoconiosis colágenas fibrosantes, algo que es característico de la sílice. La reacción a los cristales de sílice es un ejemplo de cómo la *reactividad fisicoquímica* de las partículas influye en la patogenia. El cuarzo (una forma de sílice cristalina) puede lesionar directamente los tejidos y las membranas celulares al reaccionar con los radicales libres y otros grupos químicos situados en la superficie de la partícula. La lesión que sufre la membrana puede, a la larga, causar la muerte celular. Sin embargo, tiene más importancia la capacidad de la sílice para inducir a los macrófagos a liberar varios productos que actúan como mediadores de las reacciones inflamatorias y que inician la proliferación de fibroblastos y el depósito de colágeno<sup>48, 49</sup>. Los mediadores proinflamatorios y fibrosantes también son esenciales en la patogenia de la reacción pulmonar frente al amianto<sup>50</sup>. Efectivamente, muchos de los mismos mediadores y citocinas que se describieron antes en la patogenia de la fibrosis intersticial difusa es probable que desempeñen un papel en la respuesta patogénica frente a las partículas inhaladas (que se detalla más adelante).

Algunas partículas pueden ser capturadas por las células epiteliales o pueden atravesar el revestimiento epitelial y reac-

cionar directamente con los fibroblastos y los macrófagos intersticiales. Otras pueden llegar hasta los linfáticos, bien directamente, o bien viajando en el interior de los macrófagos, e iniciar así una respuesta inmunitaria dirigida unas veces contra los componentes de las partículas, otras contra las proteínas propias modificadas por las partículas, o bien contra ambos. Esta respuesta da lugar a la amplificación y extensión de la reacción local. Aunque el consumo de tabaco empeora los efectos de la inhalación de todos los polvos minerales, la acción nociva del amianto se acentúa especialmente en los fumadores.

### *Neumoconiosis no complicada y complicada (fibrosis masiva progresiva) de los trabajadores del carbón*

El carbón, una forma combustible del carbono, se extrae de las minas desde hace mucho tiempo para utilizarlo como combustible. Las manifestaciones pulmonares observadas en los mineros del carbón son muy variadas: 1) la antracosis asintomática, donde el pigmento se acumula sin que se produzca reacción celular perceptible alguna, 2) la neumoconiosis no complicada de los trabajadores del carbón (NTC), donde hay acumulación de macrófagos con escasos o nulos cambios de la función pulmonar, y 3) la NTC complicada, también llamada fibrosis masiva progresiva (FMP), que se caracteriza por una extensa fibrosis con compromiso de la función respiratoria<sup>51</sup>. Las medidas para disminuir el polvo en las minas de carbón de todo el mundo han hecho que descienda drásticamente la incidencia de la enfermedad provocada por el polvo de carbón. Aunque las estadísticas varían, el número de casos de NTC que evolucionan hacia la FMP es, al parecer, inferior al 10 %. Debe advertirse que *la FMP es un término genérico que se aplica a la reacción de fibrosis confluyente del pulmón que puede aparecer como complicación de cualquier neumoconiosis, aunque es más frecuente en la NTC y en la sílice*.

La patogenia de la NTC complicada, y concretamente la que hace que las lesiones de la NTC simple avancen hasta la FMP, no se conoce con precisión. La contaminación del polvo de carbón por la sílice puede ser un factor que favorezca la evolución hacia la FMP. No obstante, hay pruebas que indican que el propio polvo de carbón es, en la mayoría de los casos, el principal responsable, y en diversos estudios se ha comprobado que las lesiones complicadas contienen bastante más polvo de carbón que las lesiones de la forma no complicada.

**MORFOLOGÍA.** La **antracosis** es la lesión pulmonar más inofensiva inducida por el carbón que aparece en los mineros del carbón y también suele estar presente en todos los habitantes de las ciudades y en los fumadores. El pigmento de carbón inhalado es atrapado por los macrófagos alveolares o del intersticio, y luego se acumula bien en el tejido conjuntivo por donde discurren los linfáticos, incluidos los linfáticos pleurales, o bien en el tejido linfoide organizado que se encuentra a lo largo de los bronquios o en el hilio pulmonar. En la necropsia, se observan bandas lineales y masas de pigmento antracótico que permiten identificar fácilmente los linfáticos pulmonares

y hacen también que destaquen los ganglios linfáticos pulmonares.

La **NTC no complicada** se caracteriza por las **manchas de carbón** (de 1 a 2 mm de diámetro) y por los **nódulos de carbón**, que son algo mayores. La mancha o mácula de carbón está formada por macrófagos cargados de carbón; el nódulo contiene además una delicada red de fibras colágenas. Aunque estas lesiones están dispersas por todo el pulmón, los lóbulos superiores y las zonas altas de los lóbulos inferiores son las más afectadas. Se localizan sobre todo en la vecindad de los bronquiolos respiratorios, el sitio donde comienza a acumularse el polvo. Durante su evolución habitual, se produce dilatación de los alvéolos adyacentes, un proceso que algunas veces se denomina **enfisema centrolobulillar**. Sin embargo, el enfisema se asocia por definición a la destrucción de los tabiques alveolares, y no es seguro que esto se produzca en la NTC primaria.

La **NTC complicada (FMP)** aparece sobre una NTC no complicada subyacente y en general suelen ser necesarios años para que se desarrolle. Se caracteriza por la presencia de cicatrices intensamente negras de más de 2 cm, y a veces de hasta 10 cm de diámetro mayor. Suelen ser múltiples (Fig. 16-27). Microscópicamente, estas lesiones están formadas por colágeno denso y pigmento. El centro de la lesión suele estar necrosado, probablemente a causa de isquemia local.

El **síndrome de Caplan** se define por la coexistencia de artritis reumatoide con una neumoconiosis, y da lugar al desarrollo de unas lesiones pulmonares singulares en forma de nódulos, los cuales aparecen con bastante rapidez. Al igual que los nódulos reumatoides (Capítulo 12), las lesiones nodulares del síndrome de Caplan muestran una necrosis central rodeada por fibroblastos, macrófagos y colágeno. Este síndrome puede también aparecer en la asbestosis y la silicosis.

**Evolución clínica.** La NTC suele ser una enfermedad benigna que produce escasa disminución de la función pulmonar. Las formas leves de NTC ni siquiera dan lugar a alteraciones funcionales respiratorias, pero en una minoría de casos se desarrolla una FMP que produce una creciente insuficiencia respiratoria, hipertensión pulmonar y cor pulmonale. Una vez aparece la FMP, puede empeorar de forma progresiva aunque se interrumpa la exposición al polvo. La incidencia de tuberculosis pulmonar con manifestaciones clínicas es mayor en las personas con NTC, pero no está claro si esto indica una mayor vulnerabilidad a esta infección o es simplemente un factor socioeconómico inherente a la vida de los mineros. También hay algunas pruebas de que la exposición al polvo de carbón aumenta la incidencia de bronquitis crónica y de enfisema, independientemente de que se fume o no, lo que complica el tratamiento de los enfermos con NTC. Hasta ahora, sin embargo, no existen pruebas convincentes de que la NTC, si no coincide con el consumo de tabaco, predispone al cáncer.

### Silicosis

La silicosis es una enfermedad pulmonar producida por la inhalación de dióxido silícico (sílice) en forma cristalina<sup>32</sup>. Ac-



Figura 16-27

Fibrosis masiva progresiva superpuesta sobre un proceso de neumoconiosis del trabajador del carbón. Las grandes cicatrices de color negro se localizan principalmente en el lóbulo superior. Se pueden observar las extensiones de las cicatrices hacia el parénquima circundante con retracción de la pleura adyacente. (Cortesía del Dr. Werner Laquer, el Dr. Jerome Kleiner y el National Institute of Occupational Safety and Health, Morgantown, WV.)

*tualmente es la enfermedad laboral crónica más prevalente en el mundo, y suele aparecer, después de una exposición al polvo de sílice durante decenios, bajo la forma de una neumoconiosis nodular y fibrosante lentamente progresiva. Como se indica en la Tabla 16-7, están expuestos a ella los trabajadores de muchos oficios, especialmente los de las graveras y muchos mineros. Con menos frecuencia, una exposición muy intensa durante meses a años puede producir una silicosis aguda, una lesión que se caracteriza por el depósito generalizado de un material lipoproteínico dentro de los alvéolos, que es morfológicamente idéntico al que se observa en la proteinosis alveolar.*

**Patogenia.** La sílice se encuentra en forma amorfa y cristalina, pero las formas cristalinas (que comprenden el cuarzo, cristobalita y tridimita) son mucho más fibrogénicas, lo que demuestra la importancia que tienen la forma y las propiedades superficiales en la patogenia. De las tres formas citadas, el cuarzo es el que suele ser responsable de la silicosis. Después de ser inhaladas, las partículas reaccionan con las células epiteliales y los macrófagos, y se inicia la lesión que conduce a la

fibrosis. Se supone que el mecanismo por el que la sílice cristalina produce lesiones celulares y tisulares depende de la capacidad que posee la superficie de la partícula para dar lugar a reacciones químicas. Los grupos SiOH de la superficie forman enlaces (de hidrógeno y electrostáticos) con las proteínas y los fosfolípidos de la membrana celular, lo que produce la desnaturalización de las proteínas de la membrana y la lesión de las membranas lipídicas. Además, durante la pulverización de la sílice (como ocurre al machacar la piedra en las minas), se forman radicales libres superficiales (que se descomponen debido a su enérgica capacidad de reacción, con una hemivida de 30 horas). Esta reactividad química de superficie, tan elevada inicialmente, convierte a la sílice recién extraída en considerablemente más citotóxica *in vitro* que la que ya tiene cierta antigüedad.

Aunque los macrófagos pulmonares que fagocitan las partículas de sílice pueden a la larga sucumbir ante los efectos tóxicos ya descritos, la sílice produce activación y liberación de mediadores por parte de los macrófagos viables. Los mediadores identificados son: IL-1, el TNF, fibronectina, mediadores lipídicos, radicales libres derivados del oxígeno y citocinas fibrogénicas<sup>53</sup>. La demostración de que los anticuerpos monoclonales anti-TNF pueden impedir que se acumule colágeno en el pulmón después de administrar sílice a los ratones por vía intratraqueal, es un argumento especialmente convincente<sup>54</sup>. Los animales expuestos a la sílice muestran un constante reclutamiento de macrófagos y de linfocitos en los alvéolos y el intersticio pulmonar. Estas células pueden amplificar todavía más el proceso descrito.

Al igual que en la NTC (expuesta anteriormente), las lesiones iniciales tienden a localizarse en las partes altas de los pulmones, aunque los motivos de esta predilección no están claros. Pero a diferencia de la NTC, las lesiones precoces de la silicosis son más fibrosas y menos celulares. Un interesante fenómeno quizá relacionado es que cuando el cuarzo se mezcla con otros minerales tiene un poder fibrogénico menor. Esto tiene importancia práctica porque el cuarzo rara vez se encuentra en estado puro en los lugares de trabajo. De ahí que los mineros de la hematita, un mineral de hierro, pueden presentar mayor cantidad de cuarzo en sus pulmones que algunos trabajadores expuestos al cuarzo, mientras que su afectación pulmonar sigue siendo leve gracias a la acción protectora ejercida por la propia hematita. Esto podría explicarse porque otros minerales reaccionarían en la superficie de los cristales de sílice con radicales químicos dotados de cargas eléctricas, amortiguando así este componente de la reacción tóxica entre la sílice y las membranas celulares. Gran parte de la sílice de la tierra se encuentra en combinación con el oxígeno y otros elementos, formándose entonces los silicatos. Aunque los silicatos amorfos son menos activos biológicamente que la sílice cristalizada, la sobrecarga intensa de estos minerales también puede producir lesiones pulmonares. El talco, la vermiculita y la mica son otros ejemplos de silicatos no cristalizados que producen con menos frecuencia neumoconiosis.

**MORFOLOGÍA.** Macroscópicamente, la silicosis se caracteriza en sus primeras etapas por la presencia de diminutos nódulos separados, difícilmente palpables, de color pálido a negrozco (si hay también polvo de carbón), en las zonas superiores de los pulmo-

nes. A medida que la enfermedad empeora, estos nódulos pueden confluir y formar **cicatrices colágenas duras** (Fig. 16-28). Algunos nódulos pueden sufrir reblandecimiento central seguido de cavitación. Esto puede deberse a una tuberculosis sobreañadida o a isquemia. El parénquima pulmonar que queda entre las lesiones puede estar comprimido o hiperdistendido, y a veces se observa una imagen de pulmón en panel. Las lesiones fibrosas también pueden afectar a los ganglios linfáticos y a la pleura. A veces, aparecen finas láminas de calcificación en los ganglios linfáticos, que se aprecian radiográficamente como calcificaciones **en cáscara de huevo** (es decir, depósitos de calcio rodeando a una zona no calcificada). Si el proceso sigue empeorando, la diseminación y confluencia de las lesiones produce FMP. Histológicamente, las lesiones nodulares están formadas por capas concéntricas de colágeno hialinizado rodeadas por una densa cápsula de colágeno denso más condensado (Fig. 16-29). El estudio de los nódulos con el microscopio de polarización permite observar las partículas birrefringentes de sílice.

**Evolución clínica.** Suele detectarse la enfermedad en el estudio radiológico rutinario de trabajadores asintomáticos. En las radiografías se suele observar una nodulación fina en las zonas pulmonares superiores, pero la función pulmonar es normal o sólo está ligeramente alterada. La mayoría de los pacientes no presenta disnea hasta avanzado el proceso, cuando existe FMP, momento en que la enfermedad puede ser progre-



Figura 16-28

Imagen macroscópica del corte de un pulmón con silicosis avanzada. La cicatrización ha causado una contracción del lóbulo superior y lo ha reducido a una pequeña masa de color oscuro (flecha). Se puede observar el importante engrosamiento pleural. (Cortesía del Dr. John Godleski, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)



Figura 16-29

Varios nódulos silicóticos colágenos en coalescencia. (Cortesía del Dr. John Godleski, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

siva aunque no haya más exposición. La muerte tarda en llegar, pero la actividad física está muy limitada por el deterioro de la función pulmonar. A pesar de las controversias que se han producido, no existe una asociación clara entre la sílice y el cáncer pulmonar en el ser humano<sup>52</sup>.

### Enfermedades relacionadas con el amianto

El amianto constituye una familia de silicatos hidratados en forma de cristales que forman fibras. Según los estudios epidemiológicos, la *exposición laboral* al amianto está relacionada con la formación de:

- Placas fibrosas localizadas o, raras veces, fibrosis pleural difusa.
- Derrames pleurales.
- Fibrosis intersticial parenquimatosa (*asbestosis*).
- Carcinoma broncogénico.
- Mesoteliomas.
- Neoplasias laríngeas y quizá de otras localizaciones extrapulmonares, como los carcinomas de colon<sup>53 55</sup>.

La elevada incidencia del cáncer relacionado con la asbestosis en los familiares de los trabajadores del amianto ha producido alarma entre la población general sobre los posibles riesgos del amianto en el ambiente. También han existido controversias sobre la adopción de una correcta política de salud pública dirigida a evitar cualquier exposición al amianto en bajas concentraciones, como las que podrían existir en viejos edificios o colegios, y algunos expertos han puesto en tela de juicio la sensatez de aplicar unos costosos programas dirigidos a rebajar la concentración de amianto a través del recuento de las fibras suspendidas en el aire, cuando éstas son incluso 100 veces más bajas de lo permitido por las ordenanzas laborales.

**Patogenia.** La concentración, tamaño, forma y solubilidad de las distintas formas de amianto son las que van a marcar la posible aparición de la enfermedad. Existen dos formas geométricas distintas de amianto: la *serpentina* (fibras flexibles en espiral) y el *anfíbol* (fibras rectas, rígidas y quebradizas). Existe una variedad química de serpentina, el crisotilo, que re-

presenta a la mayoría de los anfíboles que se utilizan en la industria. Los anfíboles son la crocidolita, amosita, tremolita, antofilita y actinolita. Esta confusa serie de términos es importante porque los anfíboles, aun siendo menos prevalentes, son más patógenos que los crisotilos, especialmente en lo referente a su papel inductor de tumores pleurales malignos (mesoteliomas). Efectivamente, algunos estudios sobre los mesoteliomas han demostrado que la relación existente se refiere casi siempre a una exposición a anfíboles. Los casos bastante poco frecuentes de mesoteliomas padecidos por los trabajadores del crisotilo son, con toda probabilidad, debidos a la contaminación del crisotilo con el anfíbol tremolita.

La mayor patogenicidad de los anfíboles de fibras rectas y rígidas tiene aparentemente relación con sus propiedades aerodinámicas y su solubilidad. Los crisotilos, con su estructura flexible y en espiral, chocan contra las paredes de las vías respiratorias superiores y son eliminadas por la función mucociliar de barrido en dirección ascendente. Además, una vez atrapados en los pulmones, los crisotilos son eliminados paulatinamente de los tejidos por lixiviación porque son más solubles que los anfíboles. En cambio, los anfíboles, rectos y rígidos, pueden orientarse en la misma dirección que la corriente de aire inhalado y penetrar más profundamente en el pulmón, desde donde pueden introducirse en las células epiteliales y alcanzar el intersticio. La longitud de las fibras de los anfíboles también desempeña un papel en la patogenia, siendo más lesivas las fibras de tamaño superior a 8 mm de largo y de diámetro inferior a 0.5 mm, que las fibras más cortas y más gruesas. De todas formas, tanto los anfíboles como las serpentininas son fibrogénicos, y cuando aumenta su concentración se asocian a mayor incidencia de todas las enfermedades relacionadas con el amianto, con la excepción de que sólo la exposición a los anfíboles guarda correlación con el mesotelioma. Los estudios experimentales han señalado que, a diferencia de otros polvos inorgánicos que inducen reacciones celulares y fibrosas, el amianto puede actuar también como iniciador y como promotor de los tumores. Ahora bien, las sustancias químicas posiblemente tóxicas adsorbidas junto al amianto contribuyen indiscutiblemente al poder oncogénico de las fibras. Por ejemplo, la adsorción conjunta de fibras de amianto y de los carcinógenos del humo del tabaco puede ser bastante importante en el notable sinergismo que se observa entre el hecho de fumar y la aparición del carcinoma broncogénico en los trabajadores del amianto. En un estudio efectuado sobre los trabajadores de amianto, se observó una incidencia 5 veces mayor de los carcinomas broncogénicos cuando hubo exposición únicamente al amianto, mientras que la exposición conjunta al amianto y al tabaco dio lugar a un aumento del riesgo de cáncer de pulmón 55 veces mayor<sup>56</sup>.

La asbestosis, igual que otras neumoconiosis, depende de la interacción de las fibras inhaladas con los macrófagos pulmonares y otras células parenquimatosas. La lesión inicial aparece en las bifurcaciones de las pequeñas vías y los conductos respiratorios, donde se depositan y penetran las fibras rígidas. Los macrófagos, tanto alveolares como intersticiales, tratan de fagocitar y eliminar estas fibras, y al ser activados liberan factores quimiotácticos y mediadores fibrogénicos que amplifican la respuesta. El depósito prolongado de las fibras y la continua liberación de mediadores da lugar finalmente a una inflamación generalizada del intersticio pulmonar y a fibrosis intersticial. No se sabe bien por qué la silicosis es una enfer-

medad fibrosante nodular y la asbestosis es un proceso intersticial difuso. El carácter más extenso de esta última enfermedad puede tener relación con la capacidad del amianto para llegar de un modo más constante y homogéneo a los alvéolos, con su capacidad para penetrar en las células epiteliales, o con ambas propiedades.

**MORFOLOGÍA.** La asbestosis se caracteriza por una **fibrosis pulmonar intersticial difusa**. Esta lesión es indistinguible de la que originan otras causas de fibrosis intersticial difusa, salvo por la presencia de los **cuerpos de amianto**. Los cuerpos de amianto tienen el aspecto de **bastoncillos fusiformes o arrosariados, de color dorado a pardo, con una parte central translúcida, y están formados por fibras de amianto cubiertas por un material proteináceo que contiene hierro** (Fig. 16-30). Aparecen cuando los macrófagos intentan fagocitar a las fibras de amianto; el hierro procede presuntamente de la ferritina de los fagocitos. Existen otras partículas inorgánicas que pueden estar rodeadas por una envoltura análoga a los complejos de proteínas con hierro, y el término **cuerpos ferruginosos** se utiliza cuando no se observa ningún núcleo de amianto. Debe advertirse que los cuerpos de amianto pueden encontrarse a veces en los pulmones de personas normales, pero habitualmente en concentraciones mucho menores y sin fibrosis intersticial acompañante.

La asbestosis comienza como una fibrosis que rodea a los bronquiolos respiratorios y a los conductos alveolares, y que se extiende a los sacos alveolares y alvéolos adyacentes afectados. El tejido fibroso deforma y altera la arquitectura original, creando grandes espacios aéreos rodeados de paredes fibrosas gruesas; al final, las regiones afectadas adquieren un aspecto en panel. A diferencia de la NTC y la silicosis, la asbestosis comienza bajo la pleura y en los lóbulos pulmonares inferiores, pero cuando la fibrosis se intensifica se afectan también los lóbulos medio y superior. Al mismo tiempo, la pleura visceral sufre un engrosamiento fibroso y, a veces, produce adheren-



Figura 16-31

Exposición al amianto, demostrada por la presencia de placas fibrocalcificadas intensas, bien delimitadas y características, en la superficie pleural del diafragma (Cortesía del Dr. John Godleski, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

cias entre los pulmones y la pared torácica. En algunos pacientes que presentan también artritis reumatoide, pueden aparecer grandes nódulos perenquimatosos que son típicos del síndrome de Caplan. El tejido cicatrizal puede englobar y comprimir a los arterias y arteriolas pulmonares, produciendo hipertensión pulmonar y cor pulmonale.

Las **placas pleurales**, que representan la manifestación más frecuente de la exposición al amianto, son placas de colágeno denso bien delimitadas (Fig. 16-31) que generalmente contienen calcio. Aparecen sobre todo en las caras anterior y posterolateral de la **pleura parietal** y en las cúpulas diafragmáticas. Estas placas no contienen cuerpos de amianto y no aparecen más que rara vez en las personas que tienen antecedentes o evidencia de exposición al amianto. Con poca frecuencia, la exposición al amianto produce derrames pleurales que suelen ser serosos pero, a veces, también hemáticos. Es raro que aparezca una fibrosis difusa de la pleura visceral y que, en casos avanzados, llegue a fijar el pulmón a la pared de la cavidad torácica.

*En los trabajadores expuestos al amianto se observan tanto carcinomas broncogénicos como mesoteliomas (pleurales y peritoneales).* El riesgo de carcinoma broncogénico se eleva unas cinco veces en los trabajadores del amianto; el riesgo relativo de los mesoteliomas, que normalmente es un tumor muy raro (2 a 17 casos por millón de personas), supera en más de 1000 veces esa incidencia. Cuando, además de fumar, hay exposición al amianto aumenta el riesgo de carcinoma broncogénico, pero no el del mesotelioma. Estos tumores relacionados con el amianto son morfológicamente indistinguibles de los cánceres de otros orígenes y se describirán más adelante en este capítulo.

**Evolución clínica.** Las manifestaciones clínicas de la asbestosis son indistinguibles de las de cualquier otra enfermedad pulmonar intersticial difusa (véase anteriormente en este capítulo). El primer síntoma suele ser la disnea; al principio

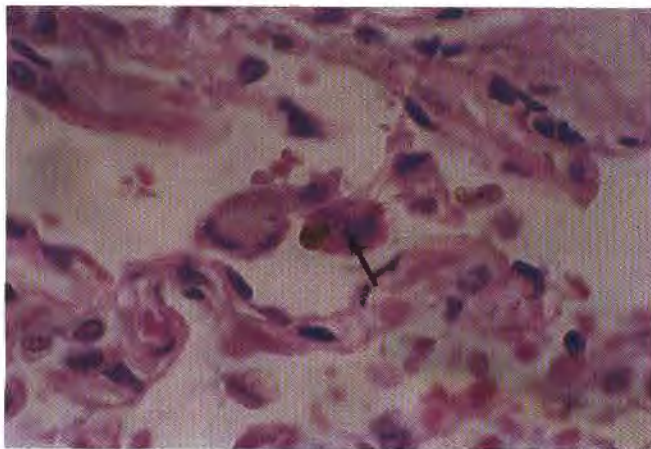


Figura 16-30

Detalle a gran aumento de un cuerpo de amianto en el que se observa el típico arrosariado con los extremos redondeados (flecha).

provocada por el esfuerzo, posteriormente incluso en reposo. Estas manifestaciones rara vez aparecen en los 10 años siguientes a la primera exposición, siendo más frecuentes pasados 20 años o más. La disnea suele acompañarse de tos y expectoración. El proceso puede permanecer estático o evolucionar hacia la insuficiencia cardíaca congestiva, el cor pulmonale y la muerte. Las radiografías de tórax muestran opacidades lineales irregulares, sobre todo en los lóbulos inferiores. Al agravarse la neumoconiosis, aparece la imagen del pulmón en panal. Las placas pleurales suelen ser asintomáticas y se detectan en las radiografías como opacidades circunscritas. La asbestosis complicada con cáncer pulmonar o pleural se acompaña de un pronóstico especialmente sombrío.

### Beriliosis

La exposición intensa al polvo o al humo del berilio metálico o de sus óxidos, sus sales o sus aleaciones puede inducir neumonitis aguda; las exposiciones más prolongadas pueden causar lesiones granulomatosas pulmonares generalizadas que imitan fielmente a las de la sarcoidosis (véase la sección siguiente). El reconocimiento de los peligros de la exposición al berilio en los lugares de trabajo y la promulgación, a fines de los años 40, de normas para limitar esta exposición laboral dio lugar a la desaparición de la beriliosis aguda. Actualmente, los operarios que trabajan con berilio y sus aleaciones en las industrias nucleares y aeroespaciales están muy expuestos a este riesgo, pero sólo alguna vez se han publicado nuevos casos de beriliosis crónica.

La beriliosis crónica se produce por inducción de la inmunidad celular<sup>57</sup>. Como sólo un 2 % de las personas expuestas desarrolla la enfermedad, la susceptibilidad genética es, al parecer, indispensable para que se inicie la respuesta inmunitaria. La aparición de hipersensibilidad retardada da lugar a la formación de granulomas no caseosos en los pulmones y en los ganglios linfáticos hiliares o, con menor frecuencia, en bazo, hígado, riñones, suprarrenales y ganglios linfáticos distantes. Los granulomas pulmonares se vuelven cada vez más fibrosos, produciendo opacidades nodulillares irregulares detectables en la radiografía de tórax. Aproximadamente, en la mitad de los casos existen adenopatías hiliares.

Es frecuente que la beriliosis crónica no produzca manifestaciones clínicas hasta muchos años después de la exposición, momento en el que el paciente presenta disnea, tos, pérdida de peso y artralgias. Algunos casos se mantienen estables, otros remiten y recidivan, y otros evolucionan hacia la insuficiencia pulmonar. Los datos epidemiológicos indican una relación entre exposición intensa al berilio y mayor incidencia del cáncer de pulmón.

## SARCOIDOSIS

La *sarcoidosis* es una enfermedad de causa desconocida caracterizada por la aparición de granulomas no caseosos en muchos órganos y tejidos. La sarcoidosis presenta muchos patrones clínicos, aunque la linfadenopatía hilar bilateral o la afectación pulmonar se pueden detectar en las radiografías de tórax en el 90 % de los casos. Las lesiones oculares y cutáneas son las siguientes en orden de frecuencia. Debido a que existen otras enfermedades, entre ellas las infecciones micobacterianas y micóticas, que también pueden producir granulomas

no caseosos (*duros*), el diagnóstico histológico de la sarcoidosis hay que hacerlo por exclusión.

La prevalencia de la sarcoidosis es mayor en las mujeres que en los varones, pero varía mucho según los países y los grupos de población. En Estados Unidos las tasas alcanzan su máximo en los estados del sureste; son también diez veces mayores en los estadounidenses de raza negra que en los de raza blanca. En cambio, la enfermedad es casi desconocida entre los chinos y los habitantes del sureste asiático.

**Etiología y patogenia.** La peculiar reacción tisular granulomatosa propia de la sarcoidosis sugiere que debe existir un antígeno persistente, escasamente degradable. Existen muchas alteraciones inmunitarias curiosas e intrigantes<sup>58</sup>, como el aumento de linfocitos CD4+ dentro del pulmón y las concentraciones elevadas de receptores IL-2 solubles en el suero y en el líquido del lavado pulmonar. También se ha comprobado que los macrófagos alveolares muestran un fenotipo activado, con mayor expresión de los HLA de la clase II y aumento de la capacidad de presentación de los antígenos. Las citocinas y los factores secretados por estas células podrían explicar bastante bien la afluencia de monocitos, la alveolitis y la formación de granulomas no caseosos en el pulmón, así como la consecutiva fibrosis progresiva, hallazgos todos característicos de la sarcoidosis pulmonar. Al igual que ocurre con otras respuestas de las células T frente a los antígenos, la proliferación de células T en el pulmón sarcoidótico es oligoclonal y no una respuesta generalizada inespecífica<sup>59</sup>. Aun así, han fracasado los numerosos intentos que se realizaron tiempo atrás para encontrar microorganismos bacterianos o virales, u otros agentes iniciadores. Dos descubrimientos han reavivado el interés sobre el posible papel de las micobacterias en la patogenia de la sarcoidosis. El primero es la observación de un número elevado de células T  $\gamma\delta$  circulantes en algunos pacientes, un subtipo receptor que se asocia a las reacciones dirigidas contra los antígenos de las micobacterias<sup>60</sup>. El segundo es que se está aplicando la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa al tejido sarcoideo para tratar de detectar minúsculas cantidades del DNA de las micobacterias. No obstante, fiel a su identidad misteriosa, el tejido sarcoideo está proporcionando resultados contradictorios en estos estudios<sup>61</sup>, y todavía sigue siendo una enfermedad de etiología desconocida.

**MORFOLOGÍA.** Histológicamente, todos los tejidos afectados muestran los clásicos granulomas **no caseosos** (Fig. 16-32), cada uno de los cuales está formado por un denso conglomerado de células epiteloides acompañadas con frecuencia de células gigantes de tipo Langhans o de tipo cuerpo extraño, y en los que es muy infrecuente la necrosis central. En la forma crónica de la enfermedad, los granulomas pueden estar rodeados por un halo fibroso o pueden acabar siendo sustituidos por cicatrices de tejido fibroso hialino. Otros dos datos microscópicos suelen encontrarse en los granulomas: 1) concreciones de estructura laminar formadas por calcio y proteínas, que se conocen como cuerpos de Schaumann, y 2) inclusiones estrelladas, denominadas cuerpos asteroides, que aparecen en el citoplasma de las células gigantes y que se observan aproximadamente en un 60% de los granulomas. Aunque son característicos, estos hallazgos micros-

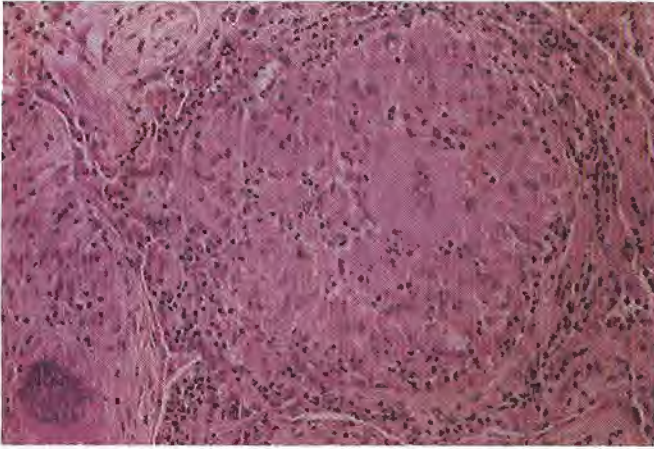


Figura 16-32

Granulomas sarcoides no caseificantes característicos en el pulmón, acompañados de abundantes células gigantes. (Cortesía del Dr. Ramón Blanco, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

cópicos no son patognomónicos de la sarcoidosis, pues los cuerpos asteroides y de Schaumann pueden verse en otras enfermedades granulomatosas (p. ej., en la beriliosis) (véanse las neumoconiosis en la sección anterior). En uno u otro momento de la evolución de la enfermedad se ha observado la afectación anatomopatológica de prácticamente todos los órganos del cuerpo.

Los **pulmones** se afectan con frecuencia. Macroscópicamente, no suele haber alteraciones demostrables aunque, a veces, la confluencia de los granulomas puede producir nódulos pequeños, no caseosos y no cavitados, palpables o visibles, de 1 a 2 cm. Histológicamente, las lesiones se localizan principalmente a lo largo de los linfáticos que rodean a los bronquios y los vasos sanguíneos, aunque también se observan lesiones alveolares. La relativa frecuencia de granulomas en la submucosa bronquial explica el elevado valor diagnóstico de las biopsias broncoscópicas. Parece existir una gran tendencia a la curación de las lesiones pulmonares, por lo que a menudo se encuentran diversos estadios de fibrosis e hialinización causantes de fibrosis pulmonar intersticial. Algunas veces están afectadas las superficies pleurales.

En casi todos los casos, hay lesiones en los **ganglios linfáticos**, concretamente en los ganglios hiliares y mediastínicos, pero cualquier otro ganglio del cuerpo puede afectarse. Los ganglios están característicamente aumentados de tamaño, bien delimitados y a veces calcificados. Hay afectación amigdalar en una tercera o cuarta parte de los pacientes.

El **bazo** se afecta microscópicamente en unas tres cuartas partes de los casos, pero sólo aumenta de tamaño en un 18 % de los casos. En ocasiones, los granulomas pueden confluir y formar pequeños nódulos, que son poco visibles a simple vista. La cápsula esplénica no se afecta. En el **hígado**, hay lesiones sarcoides con una frecuencia algo menor que en

el bazo. Puede estar también moderadamente aumentado de tamaño y a veces contiene granulomas diseminados, sobre todo en las tríadas portales y, menos, en el parénquima lobulillar. Con la punción pueden identificarse estas lesiones focales. La **médula ósea** es otro órgano predilecto de localización de la sarcoidosis. Aproximadamente, en un 20 % de los casos pueden reconocerse las alteraciones radiográficas propias de una afectación sistémica. Las lesiones óseas visibles con rayos X tienen una tendencia especial a afectar a las falanges de los manos y los pies, produciendo, bien por separado o en cualquier combinación, pequeñas zonas bien circunscritas de reabsorción ósea dentro de la cavidad medular, una imagen reticulada difusa de toda la cavidad con ensanchamiento de la diáfisis del hueso, o bien neoformación ósea en la superficie externa del hueso.

Las **lesiones cutáneas** se observan en un tercio a la mitad de los casos. La sarcoidosis de la piel ofrece aspectos macroscópicos diversos (p. ej., nódulos subcutáneos separados; placas eritematosas focales ligeramente elevadas, o lesiones planas algo enrojecidas y escamosas que se parecen a las del lupus eritematoso). También puede haber lesiones en las mucosas de la boca, laringe y vías respiratorias superiores. En un 20 a 50 % de casos, están afectados el **ojo y sus glándulas asociadas, así como las glándulas salivales**. La participación ocular adopta la forma de una iritis o iridociclitis uni o bilateral. Como consecuencia de ello, pueden aparecer opacidades corneales, glaucoma y pérdida completa de la visión. Estas lesiones oculares se acompañan frecuentemente de inflamación de las glándulas lagrimales con supresión de la producción de lágrimas. La sarcoidosis bilateral de las glándulas parótidas, submaxilares y sublinguales completa la **afectación uveoparotídea combinada denominada síndrome de Mikulicz** (Capítulo 17). De vez en cuando, se encuentran granulomas sarcoides en el corazón, los riñones, el sistema nervioso central y las glándulas endocrinas, sobre todo en la hipófisis, así como en otros tejidos corporales.

**Evolución clínica.** Dada su gravedad variable y la localización inconstante de las lesiones, la sarcoidosis es un proceso clínicamente heterogéneo. La sarcoidosis puede aparecer inesperadamente al efectuar unas radiografías de tórax rutinarias y descubrirse adenopatías hiliares bilaterales, o pueden encontrarse adenopatías periféricas, lesiones cutáneas, afectación ocular, esplenomegalia o hepatomegalia como primera manifestación de la enfermedad. No obstante, en la mayoría de los casos, los enfermos consultan por el desarrollo insidioso de alteraciones respiratorias (disnea, tos, dolor torácico, hemoptisis) o por signos y síntomas generales (fiebre, cansancio, pérdida de peso, anorexia, sudores nocturnos).

La sarcoidosis sigue una evolución bastante imprevisible, que se caracteriza bien por un curso crónico progresivo o bien por períodos de actividad intercalados con remisiones, algunas veces permanentes, que pueden ser espontáneas o aparecer después de iniciar el tratamiento con esteroides. En conjunto, un 65 a 70 % de los pacientes afectados se recupera y queda con manifestaciones residuales mínimas o nulas. Un 20 %



sufre pérdidas definitivas de parte de la función pulmonar o algún deterioro visual permanente. Del 10 % restante, algunos mueren por lesiones cardíacas o del sistema nervioso central, pero la mayor parte de ellos fallece por fibrosis pulmonar progresiva y cor pulmonale. Los pacientes que presentan solamente adenopatías hiliares (estadio I) son los de mejor pronóstico, seguidos por quienes presentan adenopatías e infiltrados pulmonares (estadio II). Los pacientes con afectación pulmonar parenquimatosa y sin adenopatías (estadio III) presentan pocas remisiones espontáneas y más probabilidades de desarrollar fibrosis pulmonar crónica.

## FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA

El término de *fibrosis pulmonar idiopática* se aplica a un proceso pulmonar mal conocido que se caracteriza histológicamente por inflamación y fibrosis intersticial difusa que, en casos avanzados, da lugar a hipoxemia y cianosis intensas. Hay por lo menos 20 sinónimos de esta enfermedad (p. ej., neumonitis intersticial crónica, síndrome de Hamman-Rich), y en Gran Bretaña se la conoce como *alveolitis fibrosante difusa o criptogénica (es decir, idiopática)*. El nombre de *neumonitis intersticial usual* lo utilizan algunos autores para distinguir este proceso de la forma descamativa (*neumonitis intersticial descamativa*), descrita más adelante, y de otros cuadros más raros, como las llamadas neumonitis intersticial linfocitaria y de células gigantes<sup>62</sup>. Hay que subrayar que pueden encontrarse manifestaciones anatomopatológicas similares en entidades bien definidas, como las neumoconiosis, la neumonitis por hipersensibilidad, la neumonitis por intoxicación con oxígeno, la esclerodermia y las lesiones por radiación. Sin embargo, en aproximadamente la mitad de los casos de fibrosis intersticial, no se conoce la enfermedad subyacente y se aplica entonces el término de *idiopática*.

**Patogenia.** Se cree actualmente que la fibrosis pulmonar idiopática constituye una respuesta inflamatoria estereotipada de las paredes alveolares a lesiones de diferente naturaleza, duración e intensidad. La secuencia de acontecimientos propuesta, descrita anteriormente, comienza con alguna modalidad de agresión a la pared alveolar, que origina edema intersticial y acumulación de células inflamatorias (alveolitis). Los neumocitos membranosos de tipo I son particularmente sensibles a la lesión. A continuación, hay hiperplasia de los neumocitos de tipo II que intentan regenerar el revestimiento del epitelio alveolar. Seguidamente proliferan los fibroblastos y se produce una fibrosis progresiva tanto de los tabiques interalveolares como del exudado intraalveolar, que acaba produciendo la desaparición de la arquitectura pulmonar normal.

Los mecanismos inmunitarios han sido implicados en algunos casos. Algunas veces, se observan depósitos granulares de IgG en las paredes alveolares, lo que sugiere que los inmunocomplejos pueden desempeñar un papel patogénico, aunque se desconoce la naturaleza de los antígenos que forman parte de esos complejos. Hay concentraciones elevadas de inmunocomplejos o de crioinmunoglobulinas circulantes en el suero de algunos (no de todos) pacientes con neumonía intersticial idiopática, pero estas alteraciones también se pueden observar en personas sin enfermedad pulmonar, por lo que no se ha aclarado cuál puede ser el papel que desempeñan los inmunocomplejos, si es que desempeñan alguno<sup>61</sup>.

**MORFOLOGÍA.** Las alteraciones morfológicas varían según el estadio de la enfermedad. Al principio, los pulmones son de consistencia firme, con el microscopio se observan edema, exudación intraalveolar, membranas hialinas e infiltración de los tabiques alveolares por células mononucleares. Se observa hiperplasia de los neumocitos de tipo II, que aparecen como células cúbicas o incluso cilíndricas revistiendo los espacios alveolares. En las fases avanzadas del proceso, se produce la organización del exudado intraalveolar por tejido fibroso, junto a engrosamiento de los tabiques intersticiales debido a una fibrosis e inflamación de intensidad variable. En este estadio, los pulmones son sólidos y las zonas de fibrosis se alternan con zonas pulmonares de aspecto más normal. En las fases finales de este proceso, los pulmones están constituidos por espacios tapizados por un epitelio cúbico o cilíndrico, y separados entre sí por tejido inflamatorio fibroso (Fig. 16-33). Estas alteraciones dan lugar al aspecto típico del **pulmón en panel**. Es frecuente observar pequeños quistes y también hay engrosamiento de la íntima de las arterias pulmonares e hiperplasia linfoide. Como se mencionó previamente, este cuadro avanzado puede aparecer en cualquiera de los procesos reseñados en la Tabla 16-6. Por tanto, es preciso excluir las causas conocidas de fibrosis intersticial teniendo en cuenta la clínica, las técnicas radiológicas y las pruebas serológicas antes de efectuar el diagnóstico de fibrosis idiopática.

**Evolución clínica.** Como cabía esperar, los pacientes presentan dificultad respiratoria de intensidad variable y, en casos avanzados, hipoxemia y cianosis. La fibrosis septal da lugar a un considerable bloqueo alveolocapilar desde el punto de vista funcional. La hipertensión pulmonar secundaria puede ser intensa, y algunas veces aparecen cor pulmonale e insuficiencia cardíaca. La agravación de un determinado caso es imprevisible y en algunos pacientes la enfermedad remite espontánea-

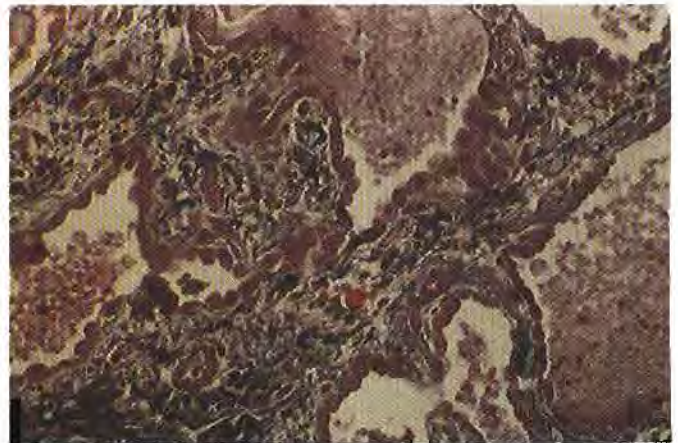


Figura 16-33

Fibrosis intersticial difusa. Se puede observar fibrosis intersticial intensa (con color azulado en esta tinción con tricrómico de Masson), inflamación crónica focal y espacios dilatados revestidos por células epiteliales cúbicas de tipo II.

mente. A veces, el proceso avanza tan rápidamente que la fibrosis se produce en cuestión de semanas, mientras que en otros casos tarda muchos años en desarrollarse. La supervivencia media es menor de 5 años.

## NEUMONITIS INTERSTICIAL DESCAMATIVA

En algunos pacientes con neumonitis intersticial, existe una acusada acumulación intraalveolar de células mononucleares (macrófagos), que anteriormente se pensaba eran células epiteliales *descamadas* de las paredes alveolares. En estos pacientes, el proceso suele manifestarse por tos y disnea de aparición lenta, que acaba produciendo una intensa dificultad respiratoria, acompañada de cianosis y acropaquias. Clásicamente, el cuadro radiológico está constituido por infiltrados bilaterales en los lóbulos inferiores, que muestran aspecto de vidrio deslustrado.

**MORFOLOGÍA.** El hallazgo histológico más llamativo es la acumulación, en los espacios aéreos, de gran número de macrófagos que contienen lípidos y gránulos positivos con la tinción del ácido peryódico de Schiff (PAS). Algunos de los macrófagos contienen cuerpos lamelares (agente tensoactivo) dentro de las vacuolas fagocíticas, procedentes posiblemente de los neumocitos de tipo II necrosados. Con frecuencia existe neumonitis intersticial y una hiperplasia asociada de las células epiteliales del revestimiento de los tabiques, así como descamación de estas células en los espacios aéreos (Fig. 16-34).

La causa es desconocida. Los pacientes mejoran con la administración de esteroides, que con frecuencia producen un aclaramiento de los pulmones. Algunos pacientes con neumonitis intersticial descamativa presentan, inicial o secundariamente, una fibrosis intersticial considerable; por esta

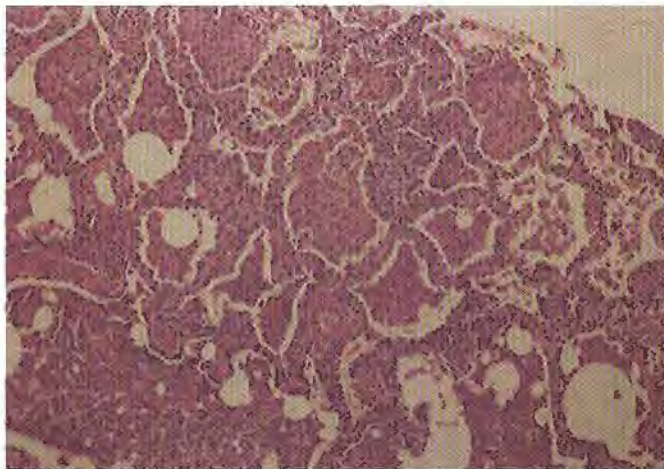


Figura 16-34

Neumonitis intersticial descamativa: imagen con aumento medio del pulmón para demostrar el engrosamiento fibroso de las paredes alveolares y la acumulación de grandes cantidades de células mononucleares en el interior de los espacios alveolares.

razón, muchos autores se oponen a la denominación de *neumonitis intersticial decamativa* y consideran que esta entidad es una fase precoz de la fibrosis intersticial idiopática usual o habitual (expuesta previamente). Sin embargo, la existencia de un componente de descamación tan notable tiene implicaciones prácticas, porque estos pacientes responden evidentemente de un modo más favorable al tratamiento con esteroides que los afectados por la forma habitual de la fibrosis intersticial<sup>43</sup>.

## NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD

La denominación *neumonitis por hipersensibilidad* describe un espectro de procesos pulmonares, predominantemente intersticiales, que están mediados inmunológicamente y que son causados por una exposición intensa y a menudo prolongada a la inhalación de polvos orgánicos y a antígenos relacionados que se han encontrado en el medio laboral<sup>64</sup>. Las personas afectadas tienen una reactividad anómala o exagerada al antígeno, pero, a diferencia de lo que sucede en el asma, se afectan principalmente los alvéolos. *Es importante diagnosticar esta enfermedad al comienzo de su evolución, porque se puede evitar su empeoramiento progresivo hacia una neumoopatía fibrosa crónica haciendo desaparecer el agente causal del ambiente.*

Lo más frecuente es que la hipersensibilidad se deba a la inhalación de polvos orgánicos que contienen ciertos antígenos, como las esporas de bacterias termófilas, hongos verdaderos, proteínas de origen animal o productos bacterianos. Se han descrito muchos síndromes con denominaciones específicas, según la clase de trabajo o de productos a que está expuesto el paciente. El *pulmón del granjero* se debe al contacto con el polvo formado por el heno cosechado, húmedo y caliente, que favorece la proliferación rápida de las esporas de actinomicetos termófilos. El *pulmón del criador de palomas* (enfermedad del aficionado a los pájaros) es desencadenado por las proteínas del suero, las excretas o las plumas de las aves. El *pulmón de los humidificadores o acondicionadores de aire* depende de las bacterias termófilas que se encuentran en los depósitos del agua caliente. También hay un *pulmón del recogedor de setas*, una enfermedad de la corteza de arce y una *fiebre del pato* (por las plumas del pato). Los resultados de los estudios experimentales y de los ensayos clínicos sugieren fuertemente una patogenia de tipo III por inmunocomplejos para las lesiones iniciales, y una reacción de hipersensibilidad retardada de tipo IV para los componentes granulomatosos.

**MORFOLOGÍA.** Los datos histológicos de que se dispone proceden de las biopsias realizadas a pacientes con las formas subaguda y crónica de esta enfermedad, y no tanto de los que han padecido crisis agudas. Las lesiones (Fig. 16-35) consisten en: 1) neumonitis intersticial, constituida principalmente por linfocitos, células plasmáticas y macrófagos (algunos de estos últimos con citoplasma espumoso); 2) fibrosis intersticial; 3) bronquiolitis obliterante, y 4) formación de granulomas evidentes. En más de la mitad de los pacientes se observan también infiltrados intraalveolares.

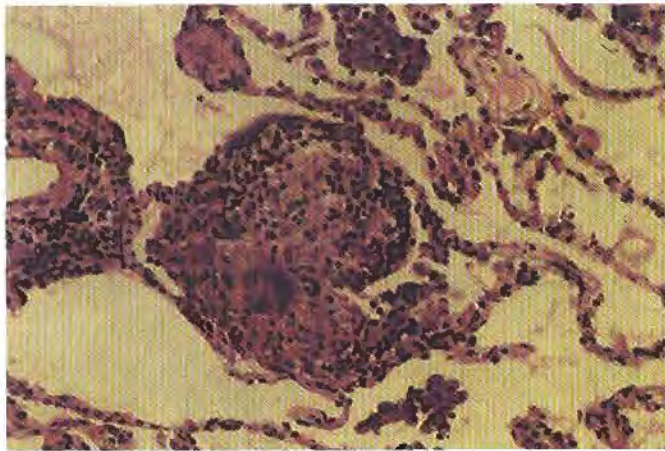


Figura 16-35

Neumonitis por hipersensibilidad, aspecto histológico. Son característicos los granulomas intersticiales irregularmente formados y la inflamación crónica.

**Características clínicas.** Las manifestaciones clínicas son variadas. Los ataques agudos aparecen al ser inhalado el polvo antigénico por los pacientes sensibilizados, y consisten en crisis recidivantes de fiebre, disnea, tos y leucocitosis. En la radiografía de tórax aparecen infiltrados nodulares, y las pruebas de función respiratoria muestran un componente restrictivo agudo. Los síntomas suelen aparecer 4 a 6 horas después de la exposición al antígeno. Si el contacto continúa y se prolonga, se observa una forma crónica de la enfermedad en la que dejan de producirse exacerbaciones agudas en cada nuevo contacto con el antígeno. En lugar de ello, aparecen signos de insuficiencia respiratoria progresiva, disnea y cianosis, así como disminución de la capacidad pulmonar total y de la distensibilidad, un cuadro difícil de distinguir de otras formas de la neumoopatía intersticial crónica.

La *bisinosis* es una enfermedad pulmonar profesional propia de los operarios textiles, inducida, al parecer, por la inhalación de fibras de algodón, lino y cáñamo suspendidos en el aire. Los síntomas agudos se parecen a los del asma bronquial, con tos, sibilancias y obstrucción de las vías respiratorias. Si la exposición es prolongada, aparece una neumoopatía crónica invalidante caracterizada por bronquitis crónica, enfisema y granulomas intersticiales. En esta afección, los signos de hipersensibilidad inmunitaria son menos acusados que en los demás procesos descritos en esta sección.

## EOSINOFILIA PULMONAR (INFILTRACIÓN PULMONAR CON EOSINOFILIA)

Existen varias entidades clínicas y anatomopatológicas pulmonares que se caracterizan por una infiltración por eosinófilos, reclutados en parte por los elevados niveles alveolares de factores quimiotácticos para eosinófilos, como IL-5<sup>65</sup>. Estos procesos diversos suelen tener un origen inmunitario, aunque no se ha aclarado de qué tipo<sup>66</sup>. Han sido divididos en los siguientes grupos:

- *Eosinofilia pulmonar no complicada*, o síndrome de Löffler.
- *Eosinofilia tropical*, debida a la infección por *microfilarias*.

- *Eosinofilia pulmonar crónica secundaria* (que aparece en una serie de infecciones parasitarias, micóticas y bacterianas; en la neumonitis por hipersensibilidad; en las alergias a medicamentos, y acompañando al asma, a la aspergilosis broncopulmonar o a la poliarteritis nudosa).
- La denominada *neumonía eosinófila crónica idiopática*.

El *síndrome de Löffler* se caracteriza por lesiones pulmonares transitorias, eosinofilia en sangre y una evolución clínica favorable. Las radiografías suelen ser bastante llamativas, mostrando imágenes de tamaño y forma variable que parecen atribuibles a opacidades intrapulmonares irregulares. En los pulmones se encuentran alvéolos con los tabiques engrosados por un infiltrado constituido por eosinófilos y alguna que otra célula gigante intercalada, pero no existe vasculitis, fibrosis ni necrosis. En algunos casos, los eosinófilos se observan sobre un fondo de daño alveolar difuso<sup>67</sup>.

La *neumonía eosinófila crónica* se caracteriza por zonas focales de consolidación celular del tejido pulmonar, localizadas principalmente en la periferia de los campos pulmonares. Lo más destacable de estas lesiones son los densos cúmulos de linfocitos y eosinófilos que se observan tanto en las paredes septales como en los espacios alveolares. Clínicamente, hay fiebre alta, sudores nocturnos y disnea, síntomas todos que se alivian con esteroides. El diagnóstico se efectúa después de excluir otras causas de eosinofilia pulmonar crónica.

## BRONQUIOLITIS OBLITERANTE-NEUMONÍA ORGANIZADA (BONO)

El término de *bronquiolitis obliterante-neumonía organizada* se refiere a lo que ahora sabemos consiste en una respuesta común a las lesiones infecciosas o inflamatorias de los pulmones<sup>68</sup>. Los pacientes presentan tos y disnea y, a menudo, señalan que han padecido recientemente una infección respiratoria. Radiológicamente se observan opacidades en focos dispersos o infiltrados intersticiales. La principal manifestación anatomopatológica es la presencia de formaciones polipoides de tejido fibroso laxo que se encuentran taponando y obliterando los bronquiolos (*bronquiolitis obliterante*) (Fig. 16-36) y los alvéolos (neumonía organizada). Además,

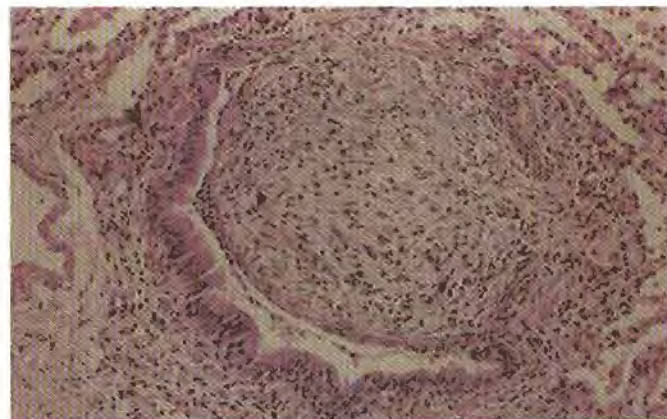


Figura 16-36

Bronquiolitis obliterante-neumonía organizada (BONO). El bronquiolo muestra un tapón de exudado organizado.

suele haber un infiltrado celular variable formado por células inflamatorias acompañando a lo que parece ser un intento prolongado de resolver u organizar la lesión pulmonar. Las causas asociadas a la bronquiolitis obliterante-neumonía organizada son infecciones (virales, bacterianas), tóxicos inhalados, fármacos, procesos del colágeno vascular y enfermedad injerto contra huésped en receptores de injerto de médula ósea<sup>69</sup>. La lesión y la reparación de los bronquiolos distingue a este proceso de las neumonías ordinarias. La mayoría de las veces, el paciente mejora paulatinamente o con la administración de esteroides.

## SÍNDROMES DE HEMORRAGIA PULMONAR DIFUSA

La hemorragia pulmonar es una complicación espectacular de algunos procesos intersticiales del pulmón<sup>70, 71</sup>. Entre los llamados síndromes hemorrágicos pulmonares (Fig. 16-37) están: 1) el síndrome de Goodpasture; 2) la hemosiderosis pulmonar idiopática, y 3) las hemorragias asociadas a vasculitis, que se observan en ciertos procesos como la angiitis por hipersensibilidad, la granulomatosis de Wegener y el lupus eritematoso (Capítulo 12).

### Síndrome de Goodpasture

El síndrome de Goodpasture es un proceso infrecuente, aunque misterioso e interesante, que se caracteriza por la *aparición simultánea de una glomerulonefritis proliferativa, que suele ser rápidamente progresiva, y de una neumonitis intersticial necrosante y hemorrágica*. La mayoría de los casos co-

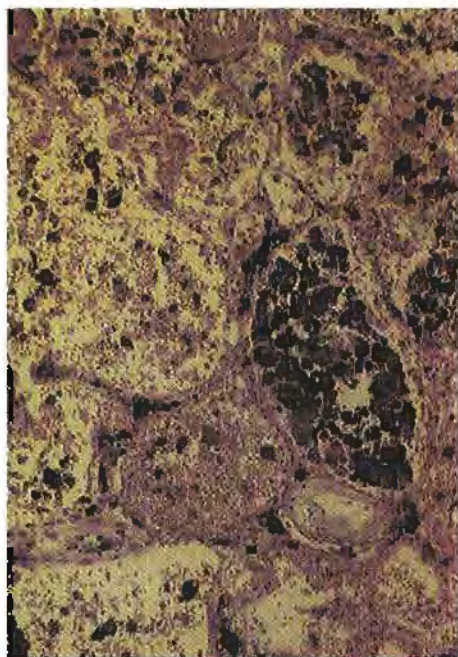


Figura 16-37

La hemorragia intraalveolar aguda y los macrófagos cargados con hemosiderina, que reflejan la hemorragia previa, son característicos de los síndromes hemorrágicos pulmonares difusos (tinción con azul de Prusia para demostración de hierro).

mienzan clínicamente con síntomas respiratorios, sobre todo hemoptisis, y con el hallazgo radiográfico de focos de consolidación pulmonar. Poco tiempo después aparecen las manifestaciones de la glomerulonefritis, que producen una insuficiencia renal rápidamente progresiva. La causa habitual de muerte es la uremia. La mayoría de los casos se observan en el segundo y tercer decenio de la vida, y la enfermedad predomina en los varones.

**Patogenia.** Hay pruebas bastante sólidas de que las lesiones renales y pulmonares se deben a la existencia de antígenos productores de anticuerpos en las membranas basales de los capilares glomerulares y pulmonares. La patogenia inmunitaria de este síndrome y la naturaleza de los antígenos Goodpasture se describen en el Capítulo 21. El acontecimiento inicial que desencadena la aparición de anticuerpos anti-membrana basal todavía es desconocido. En animales de experimentación, la lesión pulmonar tóxica inducida por especies tóxicas del oxígeno o por hidrocarburos incrementa la fijación de anticuerpos en las membranas basales e induce hemorragia pulmonar. En el ser humano, la infección por virus, la exposición a disolventes con hidrocarburos (utilizados en la industria de la limpieza en seco) y el consumo de cigarrillos han sido implicados como cofactores en la aparición del síndrome, y pueden actuar a través de un mecanismo similar. De la misma forma que en otros procesos autoinmunitarios, la existencia de una predisposición genética está indicada por la asociación con ciertos subtipos HLA (p. ej., HLA-DR2)<sup>70</sup>.

**MORFOLOGÍA.** En los casos típicos, los pulmones pesan más de lo normal y muestran zonas de consolidación pardo-rojizas. Histológicamente, hay necrosis focales agudas de las paredes alveolares asociadas a hemorragias intraalveolares, engrosamiento fibroso de los tabiques, hipertrofia de las células del revestimiento septal y (dependiendo de la duración del proceso) organización de la sangre en los espacios alveolares. Con frecuencia, los alvéolos contienen macrófagos cargados de hemosiderina (Fig. 16-37). En los estudios con técnicas de inmunofluorescencia, se descubren depósitos lineales de inmunoglobulinas a lo largo de las membranas basales de las paredes septales. Los riñones presentan los rasgos característicos de una glomerulonefritis focal proliferativa en las fases iniciales, o una glomerulonefritis con semilunas en los pacientes con glomerulonefritis rápidamente progresiva. Con los estudios de inmunofluorescencia se observan también depósitos lineales de inmunoglobulinas y de complemento a lo largo de las membranas basales glomerulares, análogos a los observados en los tabiques alveolares.

**Manifestaciones clínicas.** El pronóstico anteriormente funesto de esta enfermedad ha mejorado considerablemente cuando en el tratamiento se utiliza un *recambio del plasma* intensivo. Se cree que este procedimiento es beneficioso porque elimina los anticuerpos circulantes dirigidos contra la membrana basal, así como los mediadores químicos de la lesión inmunitaria. El tratamiento simultáneo con inmunosupresores inhibe la formación de nuevos anticuerpos. Con esta modalidad terapéutica, mejoran tanto la hemorragia pulmonar como la glomerulonefritis.

### Hemosiderosis pulmonar idiopática

La hemosiderosis pulmonar idiopática es una infrecuente enfermedad pulmonar de naturaleza poco clara. Suele tener un comienzo insidioso, con tos productiva, hemoptisis, anemia y pérdida de peso, asociados a la aparición de infiltrados pulmonares difusos análogos a los del síndrome de Good-pasture. Sin embargo, tiende a aparecer en adultos jóvenes y en niños.

**MORFOLOGÍA.** Los pulmones pesan algo más de lo normal y presentan zonas de consolidación, que suelen ser rojas o pardo-rojizas. Los hallazgos histológicos cardinales de la hemosiderosis pulmonar son una intensa degeneración, descamación e hiperplasia de las células del epitelio alveolar, y una acusada congestión de los capilares alveolares. Existen diversos grados de fibrosis pulmonar intersticial; de hemorragia en los espacios alveolares, y de hemosiderosis, tanto en los tabiques alveolares, como en los macrófagos que se hallan libres en el interior de los alvéolos pulmonares.

La causa y la patogenia se desconocen, y no se han descubierto anticuerpos dirigidos contra las membranas basales en el suero ni en los tejidos.

### AFECTACIÓN PULMONAR EN LOS TRASTORNOS DEL COLÁGENO VASCULAR

En la esclerosis sistémica progresiva (*esclerodermia*), descrita en el Capítulo 7, se produce una típica fibrosis intersticial difusa. Con menos frecuencia, se observan infiltrados parenquimatosos en focos dispersos y de carácter transitorio en el *lupus eritematoso* y, en ocasiones, puede aparecer una neumonitis lúpica grave, que puede ser uno de los mayores problemas clínicos en estos pacientes. En la *artritis reumatoide*, es frecuente la afectación pulmonar, que puede adoptar una de las cinco formas siguientes: 1) pleuritis crónica, con o sin derrame; 2) neumonitis y fibrosis intersticial difusa; 3) nódulos reumatoides intrapulmonares; 4) nódulos reumatoides con neumoconiosis (síndrome de Caplan), y 5) hipertensión pulmonar. Del 30 al 40 % de los pacientes con artritis reumatoide típica presentan alteraciones de la función respiratoria. En algunos, este proceso empeora y evoluciona hasta producir una neumopatía de fase terminal.

### PROTEINOSIS ALVEOLAR PULMONAR

Esta enfermedad, de origen y patología poco claras, se caracteriza radiológicamente por opacidades pulmonares difusas, e histológicamente, por la acumulación en los espacios alveolares de una sustancia granular y densa que contiene abundantes lípidos y elementos PAS-positivos (con carbohidratos).

En su mayor parte, los pacientes presentan dificultad respiratoria inespecífica de comienzo insidioso, tos y expectoración copiosa, que suele contener porciones de material gelatinoso. Algunos pacientes tienen síntomas que duran años, a menudo acompañados de episodios febriles. Puede aparecer disnea, cianosis e insuficiencia respiratoria progresivas, pero

algunos pacientes muestran una evolución benigna, y sus lesiones acaban resolviéndose. La proteinosis alveolar pulmonar no suele evolucionar hacia la fibrosis crónica.

**Patogenia.** La patogenia sigue siendo desconocida, aunque existen datos que indican una disfunción de los macrófagos alveolares. Por ejemplo, los ratones con déficit genético del factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) muestran una proteinosis alveolar que se puede impedir cuando los pulmones son poblados por macrófagos normales tras el trasplante con médula ósea de tipo normal<sup>72</sup>. Además, algunos pacientes con proteinosis alveolar pulmonar muestran un defecto específico en la expresión de la cadena  $\beta$  del receptor del GM-CSF<sup>72a</sup>.

**MORFOLOGÍA.** La enfermedad se caracteriza por la existencia de un singular precipitado granular y homogéneo, alojado en los alvéolos, que ocasiona la consolidación de grandes áreas de los pulmones, pero sin reacción inflamatoria (Fig. 16-38). Al corte, se observan exudados de líquido turbio que fluyen de dichas áreas. Como consecuencia, hay un notable aumento de tamaño y del peso de los pulmones. El precipitado alveolar es PAS-positivo y contiene también lípidos finamente disgregados. Bioquímicamente, esta sustancia es parecida al agente tensoactivo, pero carece de propiedades tensoactivas. Con el microscopio electrónico, en el contenido alveolar se observan macrófagos alveolares necrosados y neumocitos de tipo II, así como un precipitado amorfo con cantidades considerables de cuerpos compactos osmiofilos, que se asemejan al material del agente tensoactivo pulmonar. Los alvéolos afectados suelen estar tapizados por neumocitos hiperplásicos, y con el microscopio óptico se observan áreas focales de necrosis de estas células.

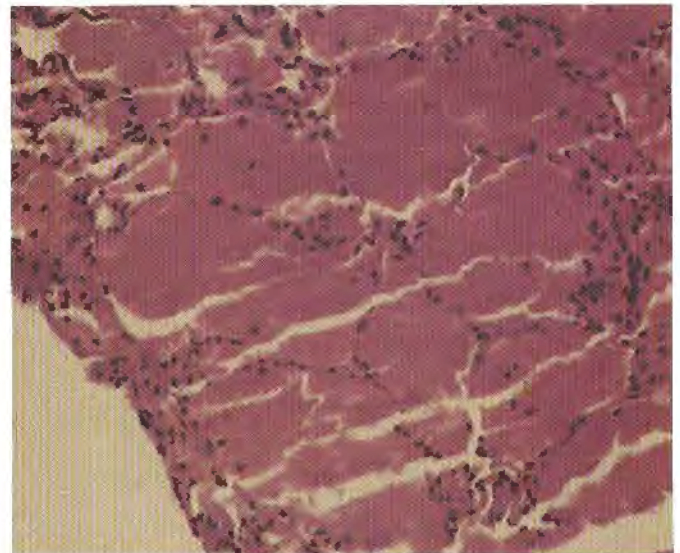


Figura 16-38

Aspecto histológico de la proteinosis alveolar pulmonar. Los alvéolos están llenos de un precipitado granular, denso, amorfo y con contenido proteico-lipídico.

Algunos de los pacientes que sufren esta enfermedad pueden haber estado expuestos por su profesión a polvos irritantes (incluido el polvo de sílice) y otras sustancias químicas. Este proceso también se observa en pacientes inmunodeprimidos y acompañando a las neoplasias malignas linfohematológicas y a las infecciones oportunistas.

## Complicaciones de los tratamientos

### NEUMOPATÍA INDUCIDA POR FÁRMACOS

Los fármacos pueden ocasionar diversas alteraciones en la estructura y función del aparato respiratorio, como broncoespasmo, edema de pulmón, neumonitis crónica con fibrosis y neumonitis por hipersensibilidad (Tabla 16-8). Por ejemplo, los medicamentos citotóxicos utilizados en la terapéutica anticancerosa (como la bleomicina) producen neumonitis y fibrosis pulmonar, como consecuencia de la acción tóxica del fármaco y al estimular el paso de las células inflamatorias al interior de los alvéolos. La amiodarona, un fármaco que controla las arritmias cardíacas rebeldes, se concentra predominantemente en los pulmones y causa una neumonitis importante en un 5 a 15 % de los pacientes tratados con ella.

### NEUMOPATÍA INDUCIDA POR RADIACIÓN

La neumonitis por radiación es una complicación bien conocida de la radioterapia del cáncer de pulmón y de otros tumores torácicos (esofágicos, mamarios y mediastínicos)<sup>74</sup>. La *neumonitis aguda por radiación*, que aparece 1 a 6 meses después del tratamiento, se manifiesta por fiebre, disnea e infiltrados radiológicos, que se localizan en la región irradiada. Las alteraciones morfológicas son las de una lesión alveolar difusa, entre ellas una intensa atipia de las células de tipo II hiperplásicas. La mayor parte de los pacientes mejora tras la administración de corticoides. Algunos siguen evolucionando hasta que aparece la *neumonitis crónica por radiación*, que se acompaña de fibrosis intersticial de la zona afectada. Además, la lesión por radiación se caracteriza por la presencia de células epiteliales atípicas y de células espumosas dentro de las paredes vasculares. La patogenia consiste probablemente en una lesión tóxica directa de las células endoteliales y epiteliales, producida por la radiación, pero se puede achacar parte de la responsabilidad causal a otras lesiones, como las producidas por los agentes de la quimioterapia anticancerosa o las infecciones.

**Tabla 16-8. EJEMPLOS DE NEUMOPATÍAS INDUCIDAS POR FÁRMACOS**

Fármaco	Enfermedad pulmonar
Agentes citotóxicos	
Bleomicina	Neumonitis y fibrosis
Metotrexato	Neumonitis de hipersensibilidad
Amiodarona	Neumonitis y fibrosis
Nitrolurantoína	Neumonitis de hipersensibilidad
Aspirina	Broncoespasmo
$\beta$ -antagonistas	Broncoespasmo

## TRASPLANTE DE PULMÓN

El trasplante de pulmón es el único tratamiento eficaz en diversas enfermedades pulmonares que, de otro modo, serían terminales. Estos procesos suelen ser bilaterales, difusos e irreversibles, y entre ellos se encuentran la fibrosis pulmonar idiopática grave, la hipertensión pulmonar primaria, el enfisema y la fibrosis quística. Aunque en la actualidad existen posibilidades para el trasplante de ambos pulmones, y para el trasplante de pulmón y corazón, en muchos casos se realiza el trasplante de un solo pulmón porque ofrece suficiente mejoría de la función pulmonar para cada uno de los dos receptores de un solo donante (siempre demasiado escasos). Cuando existe infección crónica (fibrosis quística, bronquiectasias), se eliminan los dos pulmones del receptor para reducir al mínimo las posibles complicaciones infecciosas relacionadas con los inmunosupresores.

**MORFOLOGÍA.** El pulmón trasplantado está sujeto a dos complicaciones importantes: la infección y el rechazo<sup>74</sup>.

Las **infecciones pulmonares** de los pacientes con pulmón trasplantado son básicamente las de cualquier huésped inmunodeprimido, estudiadas previamente. Son, por ejemplo, las bronconeumonías bacterianas y virales (especialmente por citomegalovirus), la neumonía por *Pneumocystis* y las infecciones por hongos. Además, y a pesar de la administración de inmunodepresores en el postoperatorio, en todos los pacientes se produce cierto grado de rechazo del pulmón.

El **rechazo agudo** aparece en las primeras semanas a meses siguientes a la intervención, y se manifiesta por fiebre, disnea, tos y aparición de infiltrados radiológicos. Como estas manifestaciones clínicas son exactamente iguales a las observadas en las infecciones, el diagnóstico se establece frecuentemente en la biopsia pulmonar transbronquial. Los rasgos morfológicos del rechazo agudo consisten, principalmente, en infiltrados de células mononucleares alrededor de los pequeños vasos (Fig. 16-39) o bien en la submucosa de las vías respiratorias, o en ambos lugares<sup>75</sup>. Con un tratamiento con dosis elevadas de corticoides o de otros fármacos inmunosupresores suelen obtenerse buenos resultados en lo que respecta a la mejoría clínica y la disminución de los infiltrados visibles en las radiografías.

El **rechazo crónico** es un problema importante en un 25 a 50 % de los pacientes con trasplante pulmonar. Suele aparecer 6 a 12 meses después de la intervención, y se manifiesta por tos y disnea. El principal hallazgo morfológico que guarda correlación con el rechazo crónico es la **bronquiolitis obliterante**, que se caracteriza por un exudado fibroso-inflamatorio en el interior de las pequeñas vías respiratorias. También suelen observarse signos de rechazo celular progresivo alrededor de los vasos.

En tanto que el rechazo celular agudo de las vías respiratorias (que precede presuntamente a la obliteración fibrosa, más tardía, de estas vías) suele mejorar con el tratamiento, la respuesta terapéutica de la bronquiolitis obliterante ya consolidada ha sido con frecuencia desalentadora. Son complicaciones infrecuentes del trasplante pulmonar la aterosclerosis acelera-

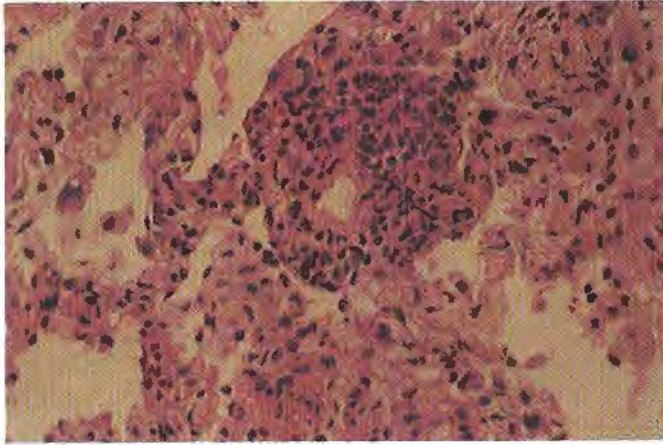


Figura 16-39

El rechazo agudo de un injerto pulmonar se caracteriza por infiltrados perivasculares de células mononucleares.

da de los vasos pulmonares y el desarrollo de procesos linfoproliferativos en el órgano trasplantado.

## Tumores

En el pulmón puede originarse una serie de tumores benignos y malignos<sup>76</sup>, pero la inmensa mayoría (90 al 95 %) son carcinomas broncogénicos. Aproximadamente, el 5 % son carcinoides bronquiales, y el 2 al 5 % son tumores mesenquimales y de tipo diverso. El término *broncogénico* indica que el origen de estos tumores es el epitelio bronquial (y, a veces, el bronquiolar).

## CARCINOMA BRONCÓGENO

En los países industrializados, el enemigo público número uno de los cánceres es el carcinoma broncogénico. Es el tumor visceral maligno más frecuente en los varones; representa la causa de aproximadamente un tercio de los fallecimientos por cáncer en el varón y de más del 7 % de todos los fallecimientos en ambos sexos. Su incidencia se está elevando espectacularmente en las mujeres, de modo que el cáncer de pulmón ha superado ya al cáncer de mama como causa de muerte por cáncer en la mujer. En conjunto, el cáncer de pulmón es la neoplasia maligna de carácter mortal más frecuente.

El número anual de muertes por cáncer de pulmón en Estados Unidos se ha elevado desde 18 000, en 1950, hasta unas 158 000, en 1997<sup>77</sup>. La tasa de mortalidad, corregida según la edad, ha aumentado a más del triple en los varones, elevándose desde 19.9 hasta una destacada cifra de 74 personas por cada 100 000 habitantes. En las mujeres, la mortalidad se ha elevado desde 4.5 hasta 31 por 100 000 habitantes en ese mismo intervalo, lo que, casi con seguridad, es una consecuencia tardía del mayor consumo de tabaco por parte de la mujer. En la actualidad, el cáncer de pulmón constituye el 13 % de todos los cánceres tanto en el varón como en la mujer. Se calcula que en 1996 se produjeron unos 177 000 nuevos casos de cáncer de pulmón. Este cáncer aparece con mayor frecuencia en

edades comprendidas entre los 40 y 70 años, situándose la incidencia máxima en el sexto o séptimo decenios de la vida. Sólo un 2 % de todos los casos aparece antes de los 40 años. **Etiología y patogenia**

**Consumo de tabaco.** Las pruebas aportadas por las observaciones estadísticas y clínicas que han demostrado una correlación positiva entre el consumo de tabaco y el cáncer de pulmón son irrefutables<sup>78</sup>. También se han obtenido datos experimentales, pero esta línea de investigación tiene limitaciones a causa de las diferencias que existen entre las especies.

Las pruebas estadísticas son las más convincentes. En muchos estudios retrospectivos, en los que se compara a los pacientes fallecidos por carcinoma broncogénico con sujetos normales, se observa una asociación estadística constante entre la frecuencia del cáncer de pulmón y 1) la cuantía del consumo diario de tabaco; 2) la tendencia a inhalar el humo, y 3) la duración del hábito de fumar. Comparados con los no fumadores, los fumadores de cigarrillos están, en promedio, diez veces más expuestos a padecer cáncer de pulmón, y en los grandes fumadores (más de 40 cigarrillos al día durante varios años) el riesgo es 20 veces mayor. El 80 % de los cánceres de pulmón aparece en fumadores. Cuando los fumadores dejan el tabaco durante 10 años, el riesgo disminuye y se iguala al de los no fumadores. Los estudios epidemiológicos han demostrado también que fumar cigarrillos se asocia a los siguientes cánceres: labios, lengua, suelo de la boca, faringe, laringe, esófago, vejiga urinaria, páncreas y riñón<sup>79</sup>. Cuando se fuman puros o en pipa el riesgo aumenta, pero mucho más moderadamente que al fumar cigarrillos.

Las pruebas clínicas provienen en gran parte de los cambios histológicos observados en el epitelio de revestimiento del aparato respiratorio de los fumadores. En un estudio sistemático del epitelio bronquial de los fumadores, se demostró la aparición de alteraciones atípicas e hiperplásicas en aproximadamente un 10 % de los fumadores, en el 1 al 2 % de los que fuman cigarrillos con filtro, y en el 15 % de los pacientes que murieron de cáncer de pulmón. Casi todos los fumadores de cigarrillos (96.7 %) presentaban algunas células atípicas en el árbol bronquial, en tanto que esas células se encontraron en el 0.9 % de los sujetos control<sup>80,81</sup>.

Los estudios experimentales han tenido por objetivo principal inducir el cáncer en los animales de experimentación utilizando extractos del humo del tabaco<sup>82</sup>. En el humo del cigarrillo se han encontrado más de 1200 sustancias, muchas de las cuales son posibles carcinógenos. Entre ellas están los agentes iniciadores (hidrocarburos aromáticos policíclicos como el benzo[*a*]pireno) y los agentes promotores, como los derivados del fenol. También se han encontrado elementos radiactivos (polonio-210, carbono-14, potasio-40), y otros contaminantes como arsénico, níquel, mohos y aditivos. La exposición prolongada de los ratones a estos aditivos estimula la aparición de cáncer de piel. En cambio, los intentos de inducir cáncer de pulmón exponiendo a diversos animales al humo del tabaco no han tenido éxito. Los pocos cánceres inducidos de esta manera han sido carcinomas bronquioloalveolares, una variedad de tumor humano escasamente asociado al consumo de cigarrillos.

**Riesgos industriales.** Algunas exposiciones a productos industriales aumentan el riesgo de aparición del cáncer de pulmón. Todas las clases de radiación pueden ser carcinógenas.

Los supervivientes a la explosión de las bombas atómicas de Hiroshima y Nagasaki han tenido mayor incidencia de cáncer de pulmón. El *uranio* es débilmente radiactivo, pero la incidencia de cáncer de pulmón entre los mineros de uranio que no fuman es cuatro veces mayor que en la población general, y la de los mineros que fuman es aproximadamente diez veces más alta.

El riesgo de cáncer de pulmón aumenta con el *amianto*. En efecto, el cáncer de pulmón es la neoplasia maligna más frecuente en las personas que mantienen contacto con el tabaco, que es carcinógeno especialmente si se combinan con el tabaco<sup>56</sup>. El riesgo de padecer cáncer de pulmón en los trabajadores del amianto que no fuman es 5 veces mayor, y el de los que fuman es 50 a 90 veces mayor que el de las personas normales que no fuman. El período de latencia previo a la aparición del cáncer de pulmón es de 10 a 30 años. Una de cada cinco muertes ocurridas entre los trabajadores del amianto se debe a carcinoma broncogénico; una de cada diez a mesoteliomas pleurales o peritoneales (véase más adelante en este mismo capítulo), y una de cada diez a carcinomas gastrointestinales. También es mayor el riesgo de cáncer del aparato respiratorio en las personas que trabajan con *níquel*, *chromatos*, *carbón*, *gas mostaza*, *arsénico*, *berilio* y *hierro*, así como en los trabajadores de periódicos, en los de las minas de oro de África y en las personas que trabajan con haloéter.

**Contaminación atmosférica.** Los contaminantes atmosféricos pueden tener algún papel en la elevada incidencia del carcinoma broncogénico que existe en la actualidad. Recientemente, se ha prestado atención al problema de la posible contaminación de la atmósfera en los *lugares cerrados*, especialmente con el radón<sup>83,84</sup>. El radón es un gas radiactivo ubicuo que está relacionado epidemiológicamente con el aumento del cáncer de pulmón en los mineros expuestos a concentraciones relativamente elevadas del mismo. El mecanismo patogénico se cree que reside en la inhalación y el depósito de los productos de desecho radiactivos, que permanecen en forma de aerosoles en la atmósfera. Esto ha motivado algún temor acerca de si la exposición a bajas concentraciones de radón en lugares cerrados (p. ej., en las viviendas situadas en regiones con mucho radón en el suelo) puede dar lugar también a una mayor incidencia de los tumores del pulmón, atribuyéndose una parte de todos los cánceres de pulmón que aparecen en personas no fumadoras a este carcinógeno insidioso (Capítulo 10). Sin embargo, siguen existiendo diferencias de opinión sustanciales sobre la importancia del riesgo atribuible al radón, abundando los escépticos que esperan ver los resultados de otros estudios más concluyentes<sup>85</sup>.

**Factores genéticos.** En última instancia, los factores de exposición que acabamos de citar parecen actuar dando lugar a alteraciones genéticas en las células pulmonares, que finalmente causan la aparición de un fenotipo neoplásico (Capítulo 8). En los cánceres pulmonares, se ha estimado que deben existir entre 10 y 20 mutaciones genéticas antes de que el tumor sea clínicamente aparente<sup>86</sup>. Tal y como ocurre en otros tumores malignos, en la mayor parte de los cánceres de pulmón tienen un papel importante los oncogenes dominantes y la frecuente pérdida o inactivación de genes de supresión tumoral recesivos<sup>87,88</sup>. Los oncogenes dominantes son *c-myc*, en el carcinoma de células pequeñas, y *K-ras*, en los adenocarcinomas<sup>89</sup>. Los genes recesivos que con mayor frecuencia sufren delección o inactivación son el *p53*, el gen del retinoblas-

toma y uno o varios genes desconocidos localizados en el brazo corto del cromosoma 3. Es de destacar el hecho de que la exposición *in vitro* de células pulmonares del ser humano al carcinógeno del humo de los cigarrillos benzo[*a*]pireno produce lesión del DNA (formación de aductos) en algunos de los mismos codones del gen *p53* en los que se producen las principales mutaciones que se observan en los cánceres de pulmón clínicos<sup>90</sup>. Como se ha establecido en los cánceres colorrectales y de otros órganos, es probable que en el desarrollo del cáncer de pulmón se acumulen múltiples alteraciones genéticas. Aunque sabemos que ciertas alteraciones son iniciales (inactivación de genes supresores en el cromosoma 3p) o tardías (activación de *ras*), la secuencia temporal todavía no ha sido bien definida. La observación ocasional de grupos familiares ha sugerido la existencia de una predisposición genética, lo que explicaría el riesgo variable incluso entre los fumadores intensos. En la actualidad se está intentando definir marcadores de susceptibilidad genética y, por ejemplo, se ha identificado un papel para los polimorfismos en el gen CYP1A1 del citocromo P450 (Capítulo 8).

**Cicatrices.** Algunas veces, el cáncer de pulmón surge en las proximidades de una cicatriz pulmonar y se denomina *cáncer cicatrizal*. Histológicamente, estos tumores suelen ser adenocarcinomas. En la mayoría de los casos, la cicatriz es una respuesta desmoplástica al tumor<sup>91</sup>, pero en ocasiones la cicatriz ha precedido al cáncer. Las cicatrices inculpadas se deben a infartos antiguos, cuerpos extraños de metal, heridas e infecciones granulomatosas como la tuberculosis.

**Clasificación.** Se han propuesto muchas clasificaciones histológicas del carcinoma broncogénico, pero algunas de las más conocidas, basadas en las clasificaciones de la Organización Mundial de la Salud<sup>92</sup>, son las que dividen a estos tumores en cuatro categorías principales (Tabla 16-9):

- Carcinoma epidermoide (25 al 40 %).
- Adenocarcinoma (25 al 40 %).
- Carcinoma de células pequeñas (20 al 25 %).
- Carcinoma de células grandes (10 al 15 %).

La incidencia de adenocarcinoma ha aumentado significativamente en los dos últimos decenios, y en la actualidad es la forma más frecuente de cáncer de pulmón en las mujeres y, en muchos estudios, también en los hombres<sup>76,93</sup>. El fundamento de esta modificación no ha sido aclarado. Un posible factor es el incremento del consumo de tabaco en la mujer, pe-

Tabla 16-9. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DEL CARCINOMA BRONCÓGENO

- Carcinoma epidermoide
- Adenocarcinoma
  - Procedencia bronquial
  - Acinar; papilar; sólido
  - Bronquioloalveolar
- Carcinoma de células pequeñas
  - De células en avena (parecidas a linfocitos)
  - De células de tamaño intermedio (poligonales)
- Mixto (combinado a menudo con carcinoma epidermoide)
- Carcinoma de células grandes (indiferenciado; de células gigantes; de células claras)
- Carcinoma epidermoide combinado con adenocarcinoma



ro esto sólo destaca el hecho de nuestra falta de conocimiento acerca de por qué la mujer tiende a presentar una mayor incidencia de adenocarcinomas. Un dato interesante es que los cambios en el tipo de cigarrillos (filtros, menor cantidad de alquitrán y nicotina) han hecho que los fumadores inhalen más profundamente y que, por tanto, den lugar a una mayor exposición de las vías respiratorias y las células más periféricas (con predilección para el adenocarcinoma) a los carcinógenos<sup>91</sup>. Incluso dentro del mismo cáncer pueden existir mezclas de patrones histológicos. Por tanto, no son infrecuentes los tipos combinados de carcinoma epidermoide y adenocarcinoma, o de carcinoma de células pequeñas y carcinoma epidermoide. Otra clasificación de uso habitual en la clínica se basa en la respuesta del tumor a los tratamientos existentes: *carcinomas de células pequeñas* (que inicialmente responden bien a la quimioterapia) y *carcinomas de células no pequeñas* (que responden peor). La relación más acusada con el tabaco es la mostrada por el carcinoma epidermoide y el carcinoma de células pequeñas. Desde el punto de vista de la histogénesis, lo más probable al parecer es que todas las variedades histológicas del carcinoma broncogénico, incluido el carcinoma de células pequeñas y también el carcinoma bronquial que se describirá después, procedan del endodermo o de una estructura de ese origen, punto de vista que es compatible con la frecuencia con que se encuentran las formas histológicas mixtas de estos tumores.

**MORFOLOGÍA.** Los carcinomas broncogénicos aparecen con más frecuencia en el hilio pulmonar o sus alrededores. Aproximadamente, el 75% de estas lesiones se forman en los bronquios de primer, segundo o tercer orden. Un pequeño número de carcinomas primarios del pulmón se origina en la periferia del tejido pulmonar, a partir de las células de los tabiques alveolares o de los bronquiolos terminales. Estos tumores son predominantemente adenocarcinomas, incluidos los de la variedad bronquioloalveolar, que se estudiarán por separado.

**El carcinoma pulmonar comienza como una zona de atipia citológica *in situ* que, durante un plazo de tiempo desconocido, acaba produciendo una zona de engrosamiento o elevación de la mucosa bronquial.** En su evolución ulterior, este pequeño foco, que suele ser menor de 1 cm<sup>2</sup> adopta el aspecto de una excrecencia verrugosa irregular que eleva o erosiona el epitelio de revestimiento (Fig. 16-40). A continuación, el tumor puede seguir varios caminos. Puede continuar proliferando en la luz bronquial hasta formar una masa intraluminal. Puede también atravesar rápidamente la pared del bronquio para infiltrarse en el tejido peribronquial (Fig. 16-40) y penetrar en la región próxima a la carina o al mediastino. En otros casos, el tumor crece a lo largo de un amplio frente hasta producir una masa intraparenquimatosa de aspecto parecido al de una coliflor que empuja al tejido pulmonar par delante de él. En casi todas las variedades, el tejido neoplásico es blanco-grisáceo y de consistencia firme o dura. Puede haber zonas focales de hemorragia o de necrosis, sobre todo en los tumores voluminosos, que llegan a producir un reblandecimiento moteado de color blanco-amarillento. A veces, estos focos necróticos se cavitan.

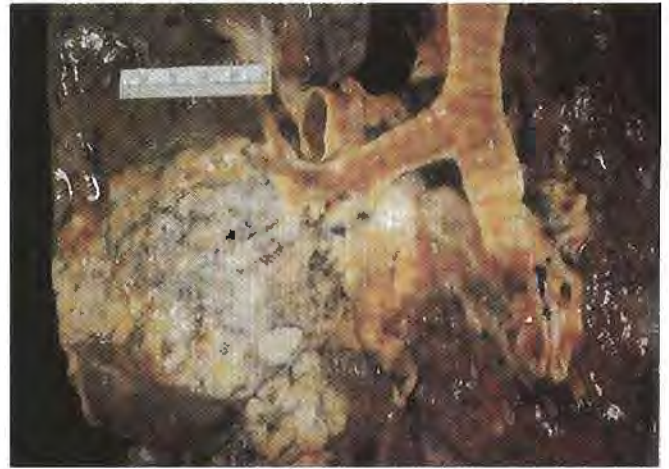


Figura 16-40

Carcinoma broncogénico. El tejido tumoral gris-blanquecino aparece infiltrando el parénquima pulmonar. Desde el punto de vista histológico, esta gran masa tumoral fue identificada como un carcinoma epidermoide.

El tumor puede extenderse hacia la superficie pleural y penetrar seguidamente en la cavidad pleural o dentro del pericardio. En la mayoría de los casos, puede verse la propagación hacia los ganglios traqueales, bronquiales y mediastínicos. La frecuencia de la afectación ganglionar varía ligeramente según la forma histológica, pero, en promedio, supera el 50%.

La diseminación del carcinoma broncogénico a sitios más alejados se produce a través de las vías linfática y hematogena. Estos tumores tienen, desgraciadamente, tendencia a extenderse mucho por todo el cuerpo, y a hacerlo así en etapas precoces de su evolución. Es frecuente que aparezca una metástasis como primera manifestación de una lesión broncogénica subyacente y que permanece oculta. Ningún órgano o tejido es respetado por la diseminación de estas lesiones, pero las suprarrenales, por razones poco claras, se afectan en más de la mitad de los casos. Otros órganos que tienen predilección por las metástasis son el hígado (30 a 50%), el cerebro (20%) y el hueso (20%).

**Carcinoma epidermoide.** Esta forma es la que con mayor frecuencia se observa en los varones y está fuertemente relacionada con los antecedentes de consumo de cigarrillos. Los hallazgos microscópicos son bien conocidos, y consisten en la tendencia a formar queratina y la existencia de puentes intercelulares en las variedades bien diferenciadas, aunque se encuentran muchos tumores epidermoides menos diferenciados que presentan solapamiento con los carcinomas de células grandes indiferenciadas. Este tumor se origina en los bronquios centrales de mayor tamaño, tiende a extenderse localmente y a producir metástasis algo más tarde que las demás variedades, pero la velocidad de crecimiento del tumor primario suele ser más rápida que en las otras formas. En el epitelio bronquial vecino a la masa tumoral, se observan en ocasiones metaplasia escamosa, displasia epitelial y focos de carcinoma *in situ*.

**Adenocarcinoma.** En las clasificaciones histológicas de los adenocarcinomas se distinguen al menos dos formas: 1) el **adenocarcinoma habitual de origen bronquial**, y 2) una **variedad peculiar llamada carcinoma bronquioloalveolar**, que se origina probablemente en los bronquiolos terminales o las paredes alveolares. Estas dos formas pueden solaparse parcialmente, pero el carcinoma bronquioloalveolar tiene los suficientes caracteres distintivos, macroscópicos, microscópicos y epidemiológicos, para que lo estudiemos más adelante.

El adenocarcinoma es la forma más frecuente de cáncer de pulmón en las mujeres y en las personas que no fuman. La localización de estos tumores suele ser más periférica, su tamaño tiende a ser menor, e histológicamente varían desde un tumor bien diferenciado con evidentes elementos glandulares, pasando por lesiones papilares parecidas a las de otros carcinomas papilares, hasta masas sólidas que sólo de vez en cuando muestran células y glándulas productoras de mucina. Alrededor del 80 % contienen mucina. Los adenocarcinomas crecen más lentamente que los carcinomas epidermoides. Los adenocarcinomas periféricos se asocian a veces a

zonas cicatrizales (véase anteriormente). Los adenocarcinomas, incluidos los carcinomas bronquioloalveolares, se asocian con menos frecuencia a los antecedentes de consumo de cigarrillos (todavía, más del 75 % de los cánceres se observan en los fumadores) que los carcinomas epidermoides o de células pequeñas.

**Carcinoma de células pequeñas.** Este tumor sumamente maligno está formado por una variedad distintiva de células. Son generalmente células epiteliales pequeñas, con escaso citoplasma, redondas u ovaladas y, en ocasiones, se parecen a los linfocitos (si bien con un tamaño doble). Ésta es la clásica **célula en avena** (Fig. 16-41C). Otros carcinomas de células pequeñas tienen células de forma poligonal o fusiforme y pueden, por tanto, adoptar estas denominaciones (carcinoma de células fusiformes o de células poligonales). Las células crecen formando grupos y no presentan ninguna estructura organizada escamosa ni glandular.

Los estudios con el microscopio electrónico ponen de manifiesto la presencia de gránulos neurosecretores de núcleo denso en algunas de estas células

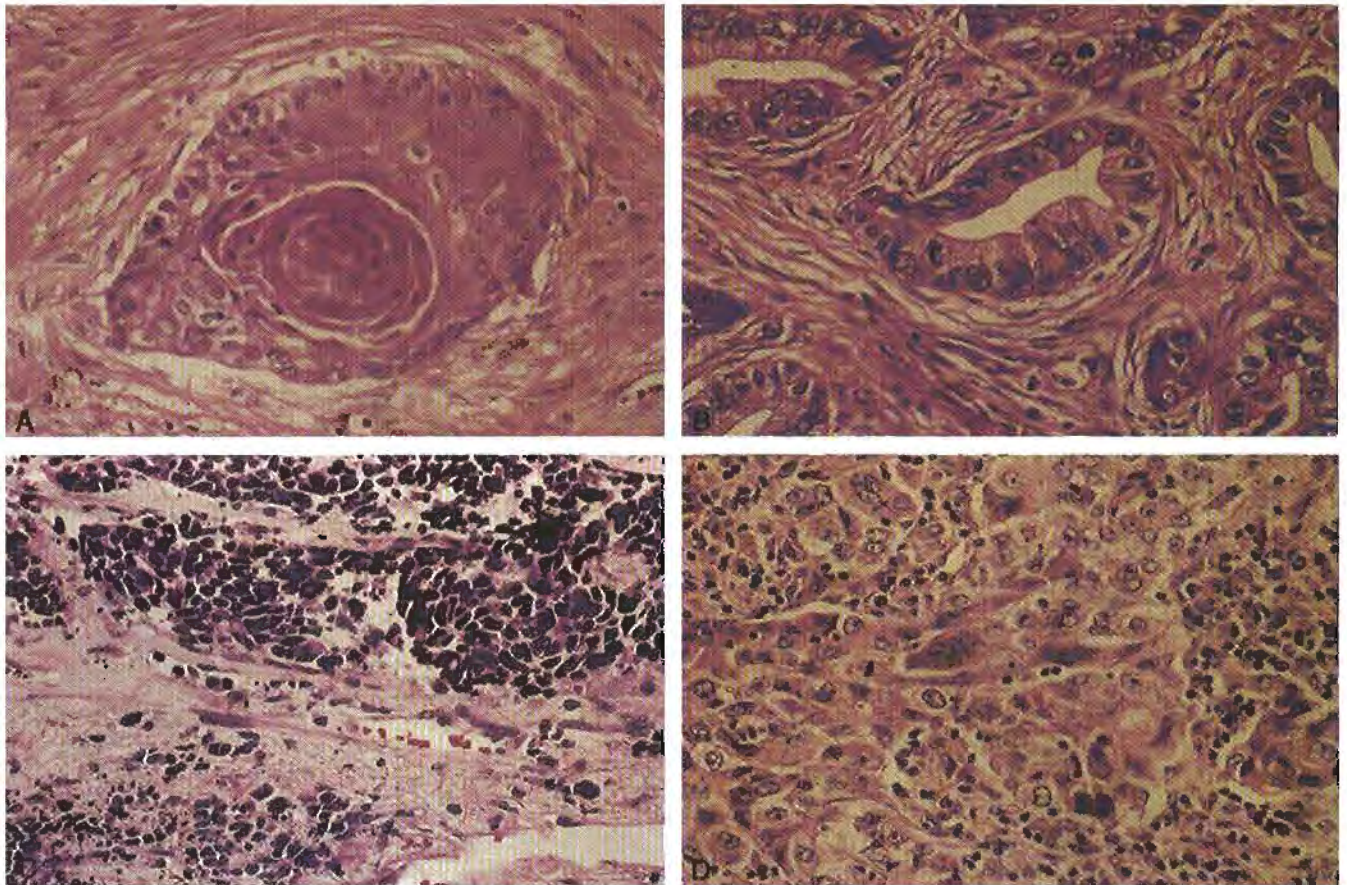


Figura 16-41

Aspecto histológico del carcinoma broncogénico: A, Carcinoma epidermoide bien diferenciado con queratinización. B, Adenocarcinoma con formación de estructuras glandulares. C, Carcinoma de células pequeñas con islotes de células pequeñas e intensamente basófilas, y zonas de necrosis. D, Carcinoma de células grandes con elementos celulares intensamente pleomórficos y anaplásicos, y ausencia de diferenciación epidermoide o glandular.

tumorales. Dichos gránulos son similares a los que se encuentran en las células neuroendocrinas argentafines (de Kulchitsky), situadas o lo largo del epitelio bronquial, especialmente en el feto y el recién nacido. La aparición de gránulos neurosecretorios, la capacidad de algunos de estos tumores para secretar polipéptidos hormonales y la existencia (descubierta en las tinciones Inmunohistoquímicas) de marcadores neuroendocrinos, como la enolasa específica de neuronas y el péptido de tipo parathormona y otros productos con actividad hormonal, indican que este tumor procede de las células neuroendocrinas del epitelio de revestimiento de los bronquios.

Los carcinomas de células pequeñas tienen mucha relación con el consumo de cigarrillos; aproximadamente, sólo el 1 % de los mismos aparece en personas no fumadoras. La mayoría tienen una localización central o hilar, son los tumores pulmonares más agresivos, producen muchas metástasis y son prácticamente incurables mediante cirugía. Son también la variedad que más frecuentemente se asocia a la producción ectópica de hormonas (véase más adelante).

**Carcinoma de células grandes.** Este carcinoma anaplásico está formado por células más poligonales y de mayor tamaño, con núcleos vesiculosos. Los carcinomas de células grandes corresponden probablemente a carcinomas epidermoides y adenocarcinomas tan indiferenciados que ya no se les puede reconocer. Parte de estos carcinomas de células grandes contienen mucina intracelular, otros muestran un gran número de células multinucleadas (**carcinoma de células gigantes**), algunos contienen células claras y se denominan **carcinomas de células claras**, y otros tienen un característico aspecto histológico fusiforme (**carcinoma de células fusiformes**).

**Cambios anatomopatológicos secundarios.** Los carcinomas broncogénos producen cambios anatómicos secundarios en el parénquima pulmonar situada distalmente a la zona de afectación bronquial. La obstrucción parcial puede ocasionar enfisema focal; y la obstrucción completa puede producir atelectasia. Al disminuir el drenaje de las vías respiratorias, es frecuente que aparezca una **bronquitis supurada o ulcerosa grave**, o que se desarrollen **bronquiectasias**. A veces, los **abscesos pulmonares** invitan a pensar en un carcinoma silente que ha empezado a manifestarse por una supuración crónica. La compresión o la invasión de la vena cava superior puede causar congestión venosa, edema de color oscuro en la cabeza y el cuello, y finalmente compromiso circulatorio; es el llamada **síndrome de la vena cava superior**. Cuando el tumor se extiende hasta las cavidades pericárdica o pleural puede causar pericarditis (Capítulo 13) o pleuritis acompañadas de derrames importantes.

**Estadio tumoral.** Por numerosas razones, pero principalmente para poder comparar los resultados de los tratamientos realizados en distintos centros, en el momento del diagnóstico es muy útil adoptar un sistema TNM uniforme de acuerdo con la extensión anatómica del tumor. En la Tabla 16-10 se incluye el sistema de estadificación vigente en la actualidad<sup>95</sup>.

**Tabla 16-10. NUEVO SISTEMA INTERNACIONAL PARA LA ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PULMÓN**

T1	Tumor de 3 cm sin afectación pleural ni del bronquio principal
T2	Tumor de 3 cm o que afecta al bronquio principal $\geq 2$ cm de la carina, a vísceras, a la pleura, o que produce atelectasia lobar
T3	Tumor con afectación de la pared torácica (incluidos los tumores de la cisura superior), del diafragma, pleura mediastínica, pericardio, bronquio principal a 2 cm de la carina, o que produce atelectasia completa de un pulmón
T4	Tumor con invasión del mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, esófago, cuerpos vertebrales o a la carina, o con derrame pleural con células malignas
N0	Sin metástasis demostrables en los ganglios linfáticos regionales
N1	Afectación ganglionar ipsilateral hilar o peribronquial
N2	Metástasis en ganglios linfáticos ipsilaterales mediastínicos o subcarinales
N3	Metástasis en ganglios linfáticos contralaterales, mediastínicos o hiliares, en el escaleno contralateral, o en ganglios supraclaviculares
M0	Sin metástasis a distancia conocidas
M1	Con metástasis a distancia

#### Clasificación por estadios

Estadio Ia	T1	N0	M0
Estadio Ib	T2	N0	M0
Estadio IIa	T1	N1	M0
Estadio IIb	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIa	T1-3	N2	M0
	T3	N1	M0
Estadio IIIb	Cualquier T	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	Cualquier N	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Modificado con autorización de Mountain, C: Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. Chest 111:1710, 1997.

**Evolución clínica.** El cáncer de pulmón es una de las neoplasias más insidiosas y agresivas de todo el dominio de la oncología. Lo habitual es que los casos se descubran en el sexto decenio de la vida, y que los pacientes lleven 7 meses, aproximadamente, con síntomas. Las principales manifestaciones de comienzo son: tos (75 %), pérdida de peso (40 %), dolor torácico (40 %) y disnea (20 %). Es frecuente el aumento de la expectoración y que los esputos contengan células tumorales, que permiten el diagnóstico cuando las muestras se utilizan para realizar el estudio citológico (Fig. 16-42A). De igual modo, el examen citológico del material aspirado con una aguja fina con la que se pincha la masa tumoral puede proporcionar el diagnóstico (Fig. 16-42B). En la Tabla 16-11, se consignan algunas de las manifestaciones locales más frecuentes del tumor y sus bases anatomopatológicas. No es raro que el tumor se descubra por alguna manifestación de diseminación metastásica al estudiar una neoplasia aparentemente primaria en otro órgano.

El pronóstico es malo en la mayoría de los pacientes con carcinoma broncogénico. Pese a todos los intentos de lograr un diagnóstico precoz mediante frecuentes exploraciones radiológicas del tórax, exámenes citológicos del esputo, o del lava-

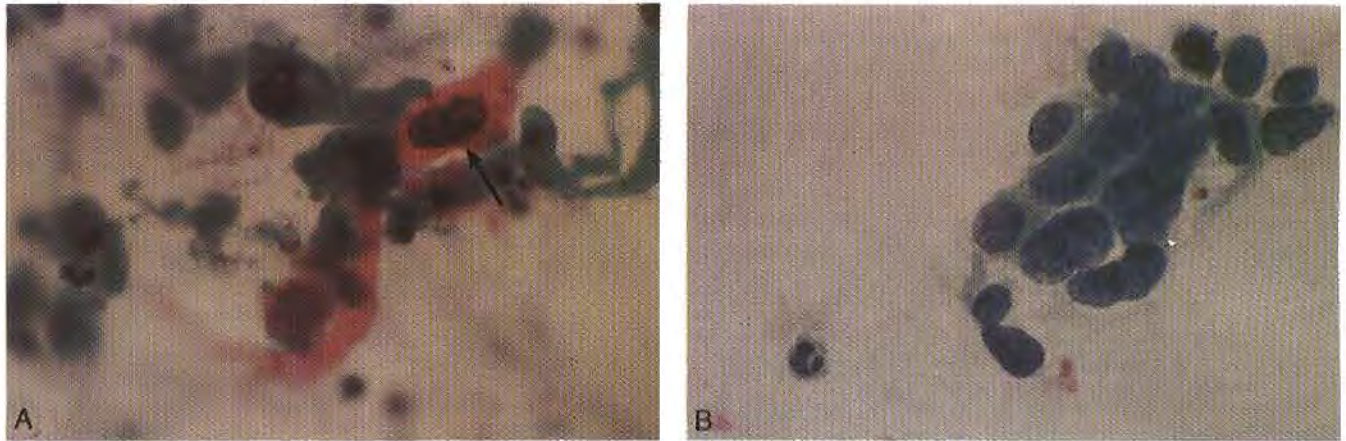


Figura 16-42

El diagnóstico citológico del cáncer de pulmón es frecuentemente posible. A, En una muestra de esputo se observa una célula queratinizada y de coloración anaranjada que corresponde a un carcinoma epidermoide y que presenta un núcleo prominente e hiper cromático (flecha). B, La punción-aspiración con aguja fina de un ganglio linfático aumentado de tamaño muestra grupos de células tumorales correspondientes a un carcinoma de células pequeñas, con el moldeamiento y la atipia nuclear característicos de este tumor (véase también la Fig. 16-41C); obsérvese el tamaño de las células tumorales en comparación con el de los leucocitos polimorfonucleares normales que se observan en la esquina inferior izquierda.

do o cepillado bronquial, y a pesar de los numerosos perfeccionamientos de la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia, la supervivencia global a los 5 años es del orden del 9 %. En muchos grandes hospitales, no más del 20 al 30 % de los pacientes presenta lesiones suficientemente localizadas para que se pueda incluso intentar la resección. En general, el adenocarcinoma y el carcinoma epidermoide tienden a permanecer más tiempo localizados y tienen un pronóstico algo mejor que los tumores indiferenciados, los cuales suelen estar en fase avanzada en el momento del diagnóstico. En los varones, la supervivencia global al cabo de 5 años es, aproximadamente, del 10 % en el carcinoma epidermoide y el adenocarcinoma, y sólo del 3 % en las lesiones indiferenciadas. La resección quirúrgica del carcinoma de células pequeñas es tan ineficaz que esta forma histológica excluye prácticamente a la cirugía. Los pacientes con cáncer de células pequeñas sobreviven entre 6 a

17 semanas si no se tratan. Ahora bien, este cáncer es especialmente sensible a la radiación y a la quimioterapia y, efectivamente, en algunos centros se ha descrito un 15 a 25 % de posibles curaciones en casos de extensión limitada. Desgraciadamente, la mayor parte de los pacientes tiene metástasis a distancia en el momento del diagnóstico. Por ello, incluso con tratamiento, la supervivencia media después del diagnóstico es de alrededor de 1 año.

A pesar de esta perspectiva desalentadora, nunca debe olvidarse que muchos pacientes se han curado mediante lobectomía o neumectomía, subrayando así la necesidad constante de realizar un diagnóstico precoz y un tratamiento suficientemente rápido. Efectivamente, en la rara pero feliz circunstancia de tumores solitarios, localizados y menores de 4 cm de diámetro, la resección quirúrgica consigue hasta un 40 % de supervivencias a los 5 años en los pacientes con carcinoma epidermoide, y un 30 % de supervivencias en los pacientes que presentan un adenocarcinoma o un carcinoma de células grandes.

**Tabla 16-11. EFECTOS LOCALES DE LA DISEMINACIÓN TUMORAL EN EL PULMÓN**

Manifestación clínica	Base anatomopatológica
Neumonía, absceso, colapso lobar	Obstrucción tumoral de las vías respiratorias
Neumonía lipóidea	Obstrucción tumoral; acumulación de los lípidos celulares en macrófagos espumosos
Derrame pleural	Propagación del tumor a la pleura
Ronquera	Invasión del nervio laríngeo recurrente
Disfagia	Invasión del esófago
Parálisis diafragmática	Invasión del nervio frénico
Destrucción costal	Invasión de la pared torácica
Síndrome de la vena cava superior (VCS)	Compresión de la VCS por el tumor
Síndrome de Horner	Invasión de los ganglios simpáticos
Pericarditis, taponamiento	Afectación del pericardio

### Síndromes paraneoplásicos

El carcinoma broncogénico se puede asociar a diversos síndromes paraneoplásicos<sup>66</sup> (Capítulo 8), algunos de los cuales pueden adelantarse a la aparición de una lesión tumoral pulmonar evidente. Las hormonas o factores de tipo hormonal elaborados son:

- La *hormona antidiurética* (ADH), que produce hiponatremia por secreción inadecuada de ADH.
- La *hormona adrenocorticotropa* (ACTH), que origina un síndrome de Cushing.
- La *parathormona*, el *péptido relacionado con la hormona paratiroidea*, la *prostaglandina E* y algunas *citocinas*, involucrados todos ellos en la hipercalcemia que se observa con frecuencia en el cáncer de pulmón.
- La *calcitonina*, causante de hipocalcemia.
- Las *gonadotropinas*, que dan lugar a ginecomastia.
- La *serotonina*, que se asocia al síndrome carcinoide.

La incidencia de síndromes clínicamente significativos relacionados con estos factores oscila entre el 1 y el 10 % de todos los pacientes con cáncer de pulmón, aunque es mucho mayor el porcentaje de pacientes que presentan concentraciones séricas elevadas de estas (y otras) hormonas peptídicas. Todas las variedades histológicas tumorales pueden elaborar, alguna vez, cualquiera de estas hormonas, pero los tumores que producen ACTH y ADH son, preferentemente, los carcinomas de células pequeñas, mientras que los que originan hipercalcemia son, en su mayoría, carcinomas epidermoides. En raras ocasiones, el síndrome carcinoide se asocia al carcinoma de células pequeñas; este síndrome es más frecuente en los carcinoides bronquiales, que se describirán más adelante.

Otras manifestaciones sistémicas del carcinoma broncogénico son: el *síndrome miasténico de Lambert-Eaton*, en el que la debilidad muscular se debe a anticuerpos autoinmunitarios (posiblemente inducidos por los canales iónicos del tumor) que se dirigen contra los canales del calcio de las neuronas<sup>94</sup>; la *neuropatía periférica*, que suele ser sensitiva pura; las alteraciones dermatológicas, entre las que se encuentra la *acantosis nigricans* (Capítulo 27); las alteraciones hematológicas, como las *reacciones leucemoides*; y, finalmente, un singular trastorno del tejido conjuntivo, denominado *osteoartrropatía pulmonar hipertrófica*, que se asocia a acropaquias en los dedos de las manos.

Los cánceres del vértice pulmonar situados en la cisura pulmonar superior tienden a invadir las estructuras nerviosas que rodean la tráquea, incluido el plexo simpático cervical, y producen un conjunto de manifestaciones clínicas constituido por dolor intenso en el territorio de distribución del nervio cubital y un *síndrome de Horner* (enftalmos, ptosis, miosis y anhidrosis) ipsilateral con respecto a la lesión. Estos tumores también se conocen como *tumores de Pancoast*.

## CARCINOMA BRONQUIOLOALVEOLAR

Como su nombre indica, esta forma de cáncer de pulmón aparece en las regiones bronquioloalveolares terminales del parénquima pulmonar. En algunas series, constituye del 1 al 9 % de todos los cánceres de pulmón. Histológicamente, las lesiones son muy semejantes a una enfermedad aparentemente infecciosa del ganado ovino en Suráfrica conocida como *jagziekte*. Sin embargo, los numerosos esfuerzos realizados para encontrar un agente infeccioso en los seres humanos o para transmitir la enfermedad a la oveja utilizando extractos acelulares del carcinoma humano han sido infructuosos.

**MORFOLOGÍA.** Macroscópicamente, este tumor aparece casi siempre en las partes periféricas del pulmón, bien como un nódulo único o, con mayor frecuencia, como nódulos difusos que a veces confluyen para producir una consolidación de aspecto similar al de la neumonía. Los nódulos parenquimatosos tienen una transparencia mucinosa de color gris cuando existe secreción y, por lo demás, aparecen como zonas sólidas, blanco-grisáceas, que pueden confundirse con una neumonía en una inspección rutinaria.

Histológicamente, el tumor se caracteriza por peculiares células epiteliales, alargadas, entre cilindri-

cas y cuboideas, que tapizan en toda su extensión los tabiques alveolares y sobresalen dentro de los espacios alveolares como formaciones papilares múltiples ramificadas (Fig. 16-43). Con frecuencia, las células tumorales contienen secreciones mucinosas abundantes. El grado de anaplasia es bastante variable, pero la mayoría son tumores bien diferenciados y tienden a respetar la arquitectura original de las paredes septales. Ultraestructuralmente, los carcinomas bronquioloalveolares son un grupo heterogéneo y están integrados por células bronquiales secretoras de mucina, por células Clara o, raras veces, por neumocitos de tipo II.

**Evolución clínica.** Clínicamente, estos tumores aparecen en pacientes de cualquier edad comprendida entre el tercer decenio y los últimos años de la vida. Se distribuyen por igual en ambos sexos. Los síntomas, que suelen aparecer tardíamente, se parecen mucho a los del carcinoma broncogénico, siendo la tos, las hemoptisis y el dolor las principales manifestaciones de comienzo. Como el tumor no afecta a los bronquios principales, la atelectasia y el enfisema no son frecuentes. En ocasiones, el tumor produce el cuadro de una neumonitis intersticial difusa. Las lesiones solitarias son reseccables quirúrgicamente, siendo su supervivencia del 50 al 75 % a los 5 años, pero, en conjunto, la supervivencia está en torno al 25 %. Las diseminaciones metastásicas no son numerosas ni grandes, y tampoco aparecen precozmente. Sin embargo, finalmente se encuentran en hasta un 45 % de los casos.

## TUMORES NEUROENDOCRINOS

Los tumores neuroendocrinos son neoplasias pulmonares que tienen rasgos morfológicos y bioquímicos comunes con los elementos celulares del sistema de células neuroendocrinas dispersas (Capítulo 26)<sup>97</sup>. El pulmón normal contiene células neuroendocrinas situadas en el epitelio, bien aisladas o

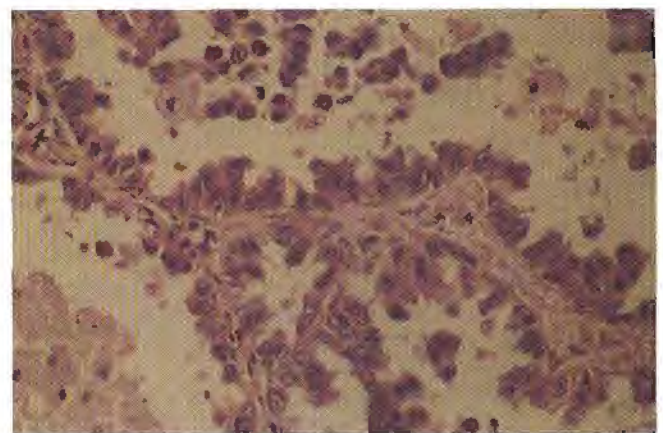


Figura 16-43

Carcinoma bronquioloalveolar terminal con su crecimiento papilar y sus células columnares altas características. Se pueden observar células tumorales desprendidas en los alvéolos, lo que puede explicar la diseminación «aérea» del tumor que se observa con frecuencia.

bien formando grupos: los cuerpos neuroepiteliales<sup>1, 2</sup>. Las neoplasias de células neuroendocrinas del pulmón son: los *tumores benignos*, constituidos por células hiperplásicas pequeñas, que carecen de importancia y que se observan en las zonas de cicatrización o de inflamación crónica; los *carcinoides*, y el carcinoma pulmonar de células pequeñas sumamente agresivo (ya descrito).

### Carcinoide bronquial

Los carcinoides bronquiales representan el 1 al 5 % de todos los tumores pulmonares. Estas lesiones constituyen más del 90 % de un grupo de tumores bronquiales conocidos anteriormente como *adenomas bronquiales* y que actualmente se sabe que muchas veces infiltran localmente y, en ocasiones, son capaces de producir metástasis. El 10 % restante del grupo comprende el *carcinoma adenomateoso quístico* y el *carcinoma mucopidermoide*, tumores cuya imagen histológica recuerda la de tumores parecidos originados en las glándulas salivales (Capítulo 17). La mayoría de los pacientes con tumores carcinoides tiene menos de 40 años, y su incidencia es la misma en ambos sexos. No existe relación conocida con el tabaco ni con otros factores ambientales. Los carcinoides bronquiales muestran la diferenciación neuroendocrina de las células de Kulchitsky de la mucosa bronquial, y se parecen a los carcinoides intestinales descritos detalladamente en el Capítulo 18. Contienen gránulos neurosecretorios de núcleo denso en su citoplasma, secretan polipéptidos con actividad hormonal y, en ocasiones, aparecen formando parte de una neoplasia endocrina múltiple.

**MORFOLOGÍA.** En el estudio macroscópico, estos tumores crecen formando masas polipoides, de forma esférica o con digitaciones, que habitualmente sobresalen en la luz del bronquio y que suelen estar cubiertas por una mucosa normal (Fig. 16-44A). Casi nunca miden más de 3 a 4 cm de diámetro. La mayoría de ellos se circunscribe a los bronquios principales. Hay otros, sin embargo, que sobresalen poco

dentro de la luz y, en lugar de ello, atraviesan la pared bronquial para extenderse en forma de abanico en el tejido peribronquial, produciendo la lesión llamada en botón de camisa.

Histológicamente, el tumor está formado por nidos, cordones y masas de células separadas por un delicado estroma fibroso. En común con las lesiones del tracto gastrointestinal, las células son bastante parecidas entre sí, tienen núcleos uniformemente redondeados y son raras las mitosis (Fig. 16-44B). Algún adenoma carcinomateoso muestra variaciones en el tamaño y la forma de las células y sus núcleos y, además de este polimorfismo, tienden a comportarse de forma más agresiva e infiltrante. Con el microscopio electrónico, las células presentan los característicos gránulos de núcleo denso, propios de los tumores neuroendocrinos y, con técnicas inmunoquímicas, se demuestra que contienen serotonina, enolasa específica de neuronas, bombesina, calcitonina u otros péptidos.

**Manifestaciones clínicas.** Las manifestaciones clínicas de los carcinoides bronquiales están en relación con su crecimiento intraluminal, con su capacidad para producir metástasis y con la posibilidad de que algunos de ellos elaboren aminas vasoactivas. Las consecuencias del crecimiento intrabronquial de estos tumores son: tos persistente, hemoptisis y disminución del drenaje o la evacuación de las secreciones respiratorias, con infecciones secundarias, bronquiectasias, enfisema y atelectasias.

En el momento de su resección, se observa que muchos carcinoides han infiltrado los ganglios linfáticos locales, sin que esto tenga, al parecer, mucha influencia sobre el pronóstico. Más interés tienen, aunque son raras, las lesiones funcionantes del tipo del argentafinoma, capaces de producir el clásico síndrome carcinomateoso, es decir, crisis intermitentes de diarrea, sofocos y cianosis. En conjunto, la mayoría de los carcinoides bronquiales carecen de actividad secretora y no producen metástasis distantes, sino que siguen un curso relativamente

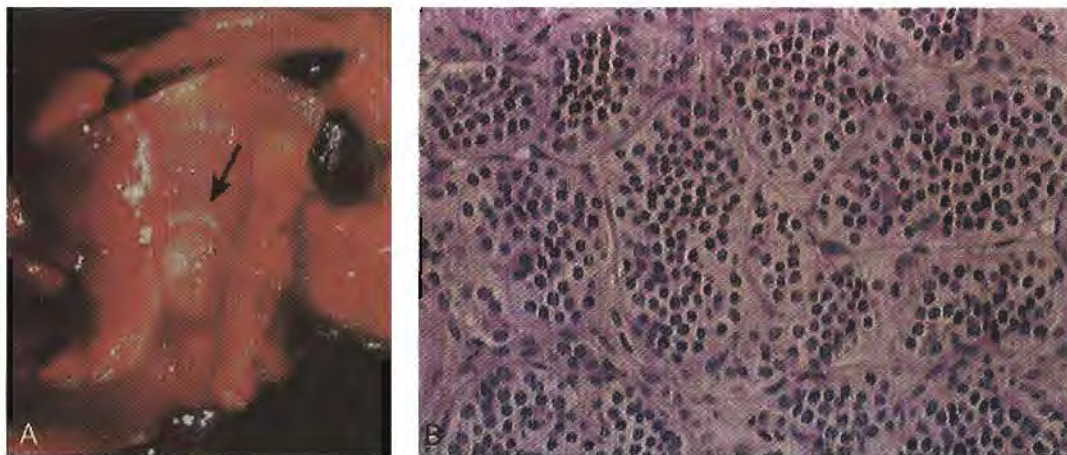


Figura 16-44

A. Carcinomateoso bronquial que crece como una masa esférica y pálida (flecha) que protruye en la luz del bronquio. B. Aspecto histológico de un carcinomateoso bronquial con sus células uniformes, redondeadas y pequeñas.

benigno durante largos períodos y son, por tanto, susceptibles de resección. Las tasas de supervivencia de los carcinoides típicos al cabo de 5 a 10 años son del 50 al 95 %. Una minoría (10 %) de estos tumores muestra atipias citológicas, necrosis y un comportamiento agresivo (50 % de recidivas o metástasis al cabo de 2 años) y se denominan *carcinoides atípicos*.

## OTROS TUMORES

Aunque infrecuentes, pueden aparecer lesiones pertenecientes al complejo grupo de los tumores mesenquimales benignos y malignos, como el fibroma, fibrosarcoma, leiomioma, leiomiomasarcoma, lipoma, hemangioma, hemangiopericitoma y condroma. Los tumores linforreticulares benignos y malignos y los procesos pseudotumorales pueden afectar también al pulmón en forma de lesiones aisladas o, con más frecuencia, formando parte de un proceso generalizado. Entre ellos se incluyen los linfomas de Hodgkin y los linfomas no hodgkinianos, la granulomatosis linfomatosa, el pseudolinfoma y el granuloma de células plasmáticas.

El *hamartoma* pulmonar es una lesión relativamente frecuente, que suele descubrirse fortuitamente como un foco redondeado radiopaco al realizar una placa de tórax rutinaria, y al que los radiólogos llaman imagen o *lesión en moneda*. La aparición reciente de un nódulo en el pulmón exige un estudio clínico para averiguar si se trata de una neoplasia benigna o maligna. Los hamartomas pulmonares rara vez miden más de 3 a 4 cm de diámetro y están formados principalmente por cartílago hialino maduro. En ocasiones, el cartílago presenta espacios quísticos o en forma de hendidura que pueden estar tapizados por epitelio respiratorio típico. En otras ocasiones, se encuentran mezclas de tejido fibroso, grasa y vasos sanguíneos. Recordemos que los hamartomas son crecimientos excesivos de tejidos normales maduros, pero en proporciones anómalas (Capítulo 8).

Los *tumores del mediastino* pueden nacer en las estructuras mediastínicas o pueden ser lesiones metastásicas procedentes del pulmón u otros órganos. También pueden comprimir o invadir los pulmones. En la Tabla 16-12, aparece una lista de los tumores más frecuentes en los distintos compartimientos del mediastino. Los tipos específicos de estos tumores se exponen en las secciones correspondientes de este libro.

## TUMORES METASTÁSICOS

El pulmón es un órgano en el que aparecen muchas neoplasias metastásicas. Tanto los carcinomas como los sarcomas procedentes de cualquier lugar del cuerpo pueden diseminarse a los pulmones a través de la sangre, los linfáticos o, directamente, por contigüidad. El crecimiento por contigüidad de los tumores en el pulmón se produce sobre todo en los carcinomas esofágicos y en los linfomas mediastínicos.

**MORFOLOGÍA.** La forma de crecer las metástasis dentro del pulmón es bastante variable. Lo habitual es la aparición de numerosos nódulos separados y diseminados por todos los lóbulos (Fig. 16-45). Estas lesiones bien delimitadas tienden a localizarse en la periferia del parénquima pulmonar, y no en las zo-

**Tabla 16-12. TUMORES Y OTRAS MASAS MEDIASTÍNICAS**

### Mediastino superior

Linfoma  
Timoma  
Procesos tiroideos  
Carcinoma metastásico  
Tumores paratiroides

### Mediastino anterior

Timoma  
Teratoma  
Linfoma  
Procesos tiroideos  
Tumores de las paratiroides

### Mediastino posterior

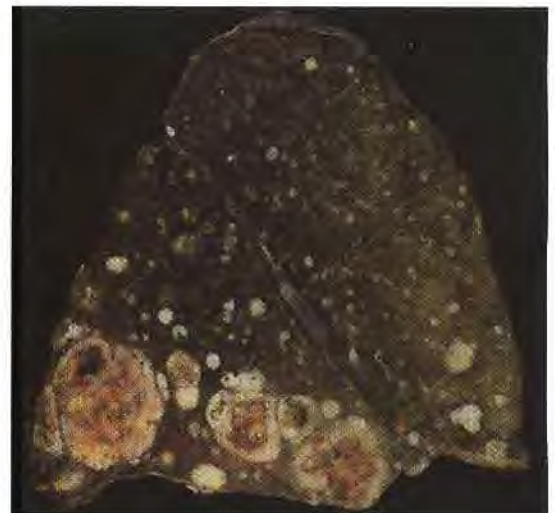
Tumores neurogénicos (schwannoma, neurofibroma)  
Linfoma  
Hernia gastrointestinal

### Mediastino medio

Quiste broncogénico  
Quiste pericárdico  
Linfoma

nas centrales como el carcinoma broncogénico primario.

En una segunda variedad macroscópica, la lesión metastásica puede permanecer circunscrita en los espacios peribronquiales y perivasculares, posiblemente cuando el tumor se ha extendido por el pulmón a través de los linfáticos. En este caso, los tabiques pulmonares y el tejido conjuntivo están infiltrados difusamente por el crecimiento tumoral blanco-grisáceo. Los linfáticos subpleurales pueden verse delimitados por el tumor que alojan, produciendo una



**Figura 16-45**

Metástasis múltiples producidas por un carcinoma renal. (Cortesía de la Dra. Michelle Mantel, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

imagen macroscópica conocida como *linfangitis carcinomatosa*. Con menos frecuencia, el tumor metastásico es totalmente invisible en el examen macroscópico, y sólo se demuestra en los cortes histológicos como una diseminación intralinfática difusa esparcida por todos los vasos linfáticos peribronquiales y perivasculares. En algún caso, los pequeños vasos pulmonares están repletos de émbolos tumorales microscópicos que pueden dar lugar a hipertensión pulmonar con amenaza de la vida.

## Pleura

La afectación patológica de la pleura es, con raras excepciones, una complicación secundaria de alguna enfermedad subyacente. En la necropsia, es especialmente frecuente el hallazgo de infecciones secundarias y de adherencias de la pleura. En ocasiones, la enfermedad pleural secundaria cobra mayor relieve en el seno del problema clínico, como ocurre en la neumonía bacteriana cuando se desarrolla un empiema. Las principales afecciones primarias de la pleura son: 1) las infecciones intrapleurales primarias de causa bacteriana, que suponen la siembra de este espacio y la formación de un foco de infección aislado en el seno de una bacteriemia transitoria, y 2) la aparición de una neoplasia primaria de la pleura o mesotelioma (véase más adelante).

El *derrame pleural* es una manifestación frecuente tanto de los procesos pleurales primarios como de los secundarios. Normalmente, no hay más de 15 mL de un líquido claro, seroso y relativamente acelular, que lubrica la superficie pleural. Se observan acumulaciones de líquido en la pleura en cinco contextos:

- Aumento de la presión hidrostática, como en la insuficiencia cardíaca congestiva derecha.
- Aumento de la permeabilidad vascular, como en la neumonía.
- Disminución de la presión oncótica, como en el síndrome nefrótico.
- Aumento de la presión intrapleural negativa, como en la atelectasia.
- Disminución del drenaje linfático, como en la carcinomatosis mediastínica.

El carácter del líquido pleural se puede clasificar, por conveniencia, en inflamatorio o no inflamatorio, como se resume en la Tabla 16-13.

## DERRAMES PLEURALES INFLAMATORIOS

La *pleuritis serosa, serofibrinosa y fibrinosa* se debe fundamentalmente al mismo proceso. Los exudados fibrinosos reflejan generalmente una reacción exudativa más intensa y más tardía que, en una fase más temprana de su evolución, podrían haber tenido el carácter de un exudado seroso o serofibrinoso.

Las causas habituales de pleuritis son los procesos inflamatorios intrapulmonares, como tuberculosis, neumonía, infartos de pulmón, absceso de pulmón y bronquiectasias. También pueden ocasionar una pleuritis serosa o serofibrinosa la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, la hiperazoemia, las infecciones generalizadas difusas y otros procesos generalizados, así como la afectación metastásica de la pleura. La radiación utilizada en el tratamiento de los tumores del pulmón o el mediastino es una causa frecuente de pleuritis serofibrinosa. En la mayoría de los casos, la reacción serofibrinosa es mínima, y el exudado líquido se reabsorbe con resolución completa o con organización del componente fibrinoso. Cuando se acumulan grandes cantidades de líquido, se reduce el espacio ocupado por los pulmones, dando lugar a dificultad respiratoria.

El exudado pleural purulento (*empiema*) suele ser secundario a la invasión bacteriana o micótica del espacio pleural. Lo más frecuente es que esto se produzca en una siembra por contigüidad de los microorganismos procedentes de una infección intrapulmonar pero, en ocasiones, el mecanismo es la diseminación linfática o hematogena procedente de un foco más distante. Raras veces, las infecciones situadas por debajo del diafragma, como el absceso hepático o subfrénico, pueden extenderse por contigüidad y atravesar el diafragma hasta penetrar en el espacio pleural, con más frecuencia en el lado derecho.

El empiema se caracteriza por un pus cremoso amarillo-verdoso, formado por masas de neutrófilos mezclados con otros leucocitos. Aunque pueden ser difíciles de observar los microorganismos en los frotis del exudado, lo habitual es que puedan aislarse en los cultivos. Aunque el empiema puede ser muy copioso (hasta 500 a 1000 mL), lo habitual es un volu-

**Tabla 16-13. ACUMULACIONES DE LÍQUIDO EN EL ESPACIO PLEURAL**

Afección	Tipo de líquido	Asociaciones frecuentes
<b>Inflamatorias</b>		
Pleuritis serofibrinosa	Exudado serofibrinoso	Inflamación pulmonar vecina Procesos del colágeno vascular
Pleuritis supurada (empiema)	Pus	Infección supurada del pulmón adyacente
Pleuritis hemorrágica	Exudado sanguinolento	Tumor
<b>No inflamatorias</b>		
Hidrotórax	Trasudado	Insuficiencia cardíaca congestiva
Hemotórax	Sangre	Rotura de aneurisma aórtico, traumatismo
Quilotórax	Quilo (linfa)	Obstrucción tumoral de los linfáticos normales



men más pequeño. El empiema puede resolverse, pero este pronóstico benigno es menos frecuente que la organización del exudado, que se acompaña de la formación de densas y firmes adherencias fibrosas que a menudo hacen desaparecer el espacio pleural o encapsulan a los pulmones; en cualquier caso, pueden dificultar seriamente la expansión pulmonar.

La *pleuritis hemorrágica* verdadera, que se manifiesta por exudados inflamatorios sanguinolentos, es rara y se observa en las diátesis hemorrágicas, en las enfermedades por rickettsias y en la afectación neoplásica de la cavidad pleural. El exudado hemático debe distinguirse del hemotórax (véase más adelante). Cuando se observa una pleuritis hemorrágica, debe buscarse concienzudamente la presencia de células tumorales exfoliadas.

## DERRAMES PLEURALES NO INFLAMATORIOS

Las acumulaciones no inflamatorias de líquido seroso dentro de la cavidad pleural se denominan *hidrotórax*. El líquido es claro y de color pajizo. El hidrotórax puede ser uni o bilateral, según la causa subyacente. La causa más frecuente del hidrotórax es la insuficiencia cardíaca y, por ese motivo, suele acompañarse de congestión pulmonar y de edema. En la insuficiencia cardíaca, el hidrotórax suele ser bilateral, aunque de forma inconstante. También pueden formarse trasudados en otras enfermedades generales acompañadas de edemas generalizados; de ahí que se observen en la insuficiencia renal y en la cirrosis hepática. El hidrotórax aislado del lado derecho se produce en el síndrome de Meig, donde se observa una combinación poco habitual de hidrotórax, ascitis y fibroma ovárico (Capítulo 24).

La mayoría de las veces, el hidrotórax no está tabicado, pero si anteriormente existían adherencias pleurales, pueden encontrarse colecciones localizadas separadas por bandas de tejido fibroso. Salvo estas colecciones localizadas, el líquido suele depositarse en las hasas cuando el paciente está en pie, y produce compresión y atelectasia de las zonas del pulmón rodeadas por el líquido. Si el proceso subyacente mejora, el hidrotórax puede presentar reabsorción sin dejar generalmente ninguna alteración permanente como complicación. La dificultad respiratoria se puede aliviar mediante la extracción de los trasudados pleurales abundantes.

El derrame de sangre en la cavidad pleural se conoce como *hemotórax*. Casi siempre es una complicación mortal de la rotura de un aneurisma aórtico o de un traumatismo vascular. El hemotórax puro se identifica fácilmente por los grandes coágulos que acompañan a la parte líquida de la sangre. Debido a que esta complicación de carácter catastrófico suele producir la muerte en cuestión de minutos a horas, no es raro que no se encuentre ninguna respuesta inflamatoria dentro de la cavidad pleural. En raras ocasiones, el escape de pequeñas cantidades de sangre no llega a producir la muerte, y puede facilitar la organización y formación de adherencias pleurales.

El *quilotórax* es una colección de líquido lechoso, habitualmente de origen linfático, en la cavidad pleural. El quilo tiene un aspecto blanco-lechoso porque contiene grasa finamente emulsionada. Cuando se deja en reposo, se separa un sobrenadante de grasa cremosa. El verdadero quilo debe distinguirse del líquido turbio, pero seroso y sin grasa, que no forma una capa separada de sobrenadante como cuando contiene mucha grasa. El quilotórax puede ser bilateral, pero es más frecuente

que aparezca sólo en el lado izquierdo. Su volumen varía, pero raras veces adquiere las proporciones masivas del hidrotórax.

El quilotórax está producido fundamentalmente por traumatismo u obstrucción del conducto torácico, que produce secundariamente la rotura de los conductos linfáticos principales. Se observa en procesos malignos que se originan en la cavidad torácica y obstruyen los conductos linfáticos principales. Los cánceres de órganos distantes pueden metastatizar por los linfáticos y crecer en el conducto torácico o linfático derecho, causando obstrucción.

## NEUMOTÓRAX

El *neumotórax* consiste en la presencia de aire o gas en la cavidad pleural, y puede ser espontáneo, traumático o terapéutico. El neumotórax espontáneo puede ser una complicación de cualquier forma de enfermedad pulmonar que produzca rotura de los alvéolos. También puede entrar aire en el espacio pleural cuando la cavidad de un absceso comunica directamente con la cavidad pleural o con el tejido intersticial del pulmón. En este último caso, el aire puede avanzar disecando el tejido pulmonar o retrocediendo hacia el mediastino (enfisema intersticial), para entrar finalmente en la cavidad pleural. Lo más frecuente es que el neumotórax se asocie a enfisema, asma y tuberculosis. El neumotórax traumático suele causarlo alguna lesión penetrante de la pared torácica, si bien a veces el traumatismo perfora el pulmón y entonces abre dos caminos para que el aire se acumule en el espacio pleural. La reabsorción de este aire se produce lentamente en el neumotórax espontáneo y traumático, salvo que la comunicación abierta a la pleura se cierre por sí sola. El neumotórax terapéutico fue, tiempo atrás, un método practicado con frecuencia para desinflar el pulmón y favorecer así la curación de algunas lesiones tuberculosas.

De las diversas formas de neumotórax, la que despierta más interés clínico es el llamado *neumotórax espontáneo idiopático*. Esta entidad se observa en personas relativamente jóvenes; parece deberse a la rotura de pequeñas burbujas aéreas subpleurales, situadas habitualmente en zonas periféricas del vértice pulmonar, y suele desaparecer espontáneamente cuando el aire se reabsorbe. Es frecuente que los episodios se repitan, lo que a veces es bastante incapacitante.

El neumotórax puede diagnosticarse anatómicamente sólo mediante la apertura cuidadosa de la cavidad torácica sumergida bajo el agua, para detectar así el escape de las burbujas de aire o gas. El neumotórax puede tener tanta importancia clínica como las acumulaciones de líquido en los pulmones, pues también ocasiona compresión, colapso y atelectasia del pulmón, y puede ser responsable de una intensa dificultad respiratoria. En ocasiones, el colapso pulmonar es importante. Cuando el defecto actúa como una válvula móvil y permite la entrada de aire en la inspiración pero no su salida en la espiración, funciona efectivamente como una bomba que origina presiones cada vez mayores; es el llamado *neumotórax a tensión*, el cual puede ser suficiente para que resulten comprimidas las estructuras mediastínicas y el pulmón contralateral.

## TUMORES PLEURALES

En la pleura pueden encontrarse tumores primarios o secundarios. La afectación metastásica o secundaria es, con di-

ferencia, más frecuente que los tumores primarios. Las neoplasias malignas que más metastatizan en la pleura son las del pulmón y la mama. Los carcinomas inamarios avanzados suelen atravesar directamente la pared torácica, para alcanzar primero la pleura visceral y luego la hoja parietal. También pueden llegar hasta la cavidad pleural por vía linfática y, más raramente, hemática. Además de estos cánceres, las neoplasias de cualquier órgano del cuerpo pueden diseminarse al espacio pleural. Por ejemplo, los carcinomas de ovario tienden a producir muchos implantes, tanto en la cavidad abdominal, como en la pleural. En la mayoría de las afectaciones metastásicas, se produce un derrame seroso o serosanguinolento en el que pueden detectarse células neoplásicas descamadas. Por ello, el minucioso examen citológico del sedimento tiene considerable valor diagnóstico.

#### Tumor fibroso solitario (fibroma pleural)

Esta neoplasia pleural benigna, en ocasiones denominada *mesotelioma benigno*, es un tumor de crecimiento local que suele estar unido por un pedículo a la superficie pleural<sup>98</sup>. Puede ser un tumor pequeño (de 1 a 2 cm de diámetro) o puede alcanzar un tamaño enorme, pero siempre permanece circunscrito a la superficie del pulmón. Estos tumores no suelen producir derrame pleural. Macroscópicamente, están formados por tejido fibroso denso con algún quiste lleno de líquido viscoso; microscópicamente, los tumores muestran fibras de reticulina y colágeno en forma de espirales, entre las cuales hay intercaladas células fusiformes parecidas a los fibroblastos. Las células tumorales presentan positividad inmunohistoquímica para CD34 y negatividad para queratina, y estas características pueden ser útiles para el diagnóstico diferencial de estas lesiones con los mesoteliomas malignos verdaderos (que muestran el fenotipo contrario). El tumor fibroso benigno no tiene relación con la exposición al amianto.

#### Mesotelioma maligno

Los mesoteliomas torácicos malignos se originan en la pleura visceral o parietal<sup>99, 100</sup>. Aunque son raros, han tenido mucha importancia en los últimos años, a causa de su mayor incidencia entre las personas muy expuestas al contacto con amianto (véase la sección sobre neumoconiosis en este mismo capítulo). En las regiones costeras de Estados Unidos y de Gran Bretaña, con industrias de la construcción naval, y en las zonas mineras de Canadá y Suráfrica, hasta un 90 % de los mesoteliomas observados está relacionado con el amianto. El riesgo de que durante el resto de la vida aparezca un mesotelioma en las personas con intensa exposición al amianto es nada menos que del 7 al 10 %. Se necesita un largo período de 25 a 45 años para que aparezca el mesotelioma relacionado con el amianto, y no parece que quienes trabajan con este material y fuman tengan mayor riesgo de mesotelioma. *Esto contrasta con la relación existente entre el amianto y el riesgo de carcinoma broncogénico, que es alto y que aumenta mucho más al fumar. Por tanto, en los trabajadores del amianto (sobre todo si son también fumadores), el riesgo de morir por carcinoma pulmonar es muy superior al riesgo de que aparezca un mesotelioma.*

Los cuerpos de amianto (véase la Fig. 16-30) abundan más en los pulmones de los pacientes con mesotelioma, y en los animales de experimentación es posible inducir fácilmente un

mesotelioma mediante la inyección intrapleural de amianto<sup>101</sup>. Otro marcador de la *exposición al amianto, la placa de amianto*, ya se ha expuesto anteriormente. Son pocas las dudas que hay en torno al papel carcinógeno de esta sustancia: en el Capítulo 8 se estudian los mecanismos de inducción del cáncer.

**MORFOLOGÍA.** El mesotelioma maligno es una lesión difusa que se disemina ampliamente en el espacio pleural, y que suele asociarse a un derrame pleural abundante y a la invasión directa de las estructuras torácicas. El pulmón afectado aparece encapsulado por una gruesa capa de tejido tumoral blando, gelatinoso y de color rosado-grisáceo (Fig. 16-46).

Microscópicamente, los mesoteliomas malignos están formados por una mezcla de dos tipos celulares, cada uno de los cuales puede predominar en un caso concreto. Las células mesoteliales tienen la posibilidad de aparecer bien como células del estroma mesenquimal o bien como células de revestimiento de tipo epitelial. Esta última es la forma habitual del mesotelio, un epitelio que tapiza las cavidades serosas del cuerpo. La variedad mesenquimal del mesotelioma tiene el aspecto de un sarcoma fusocelular, y se parece al fibrosarcoma (**tipo sarcomatoide**), mientras que la variedad papilar está formada por células cuboideas, cilíndricas o planas, que se disponen formando una estructura tubular y papilar (**tipo epitelial**), asemejándose al adenocarcinoma (Fig. 16-47). Realmente, el mesotelioma epitelial puede en ocasiones ser difícil de distinguir, macroscópicamente e histológicamente, del adenocarcinoma pulmonar. Los rasgos especiales en favor del mesotelioma son los siguientes<sup>102</sup>: 1) tinción de mucopolisacáridos ácidos positiva e inhibida por la digestión previa con hialuronidasa; 2) ausencia de positividad inmunohistoquímica

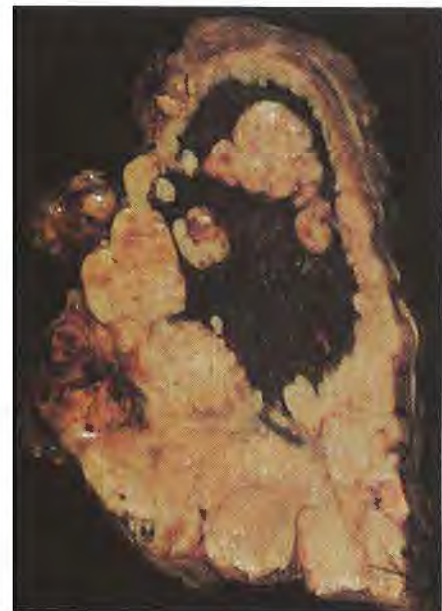


Figura 16-46

Mesotelioma maligno. Se puede observar el tejido tumoral pleural grueso, duro y blanquecino, que rodea a este corte macroscópico de un pulmón

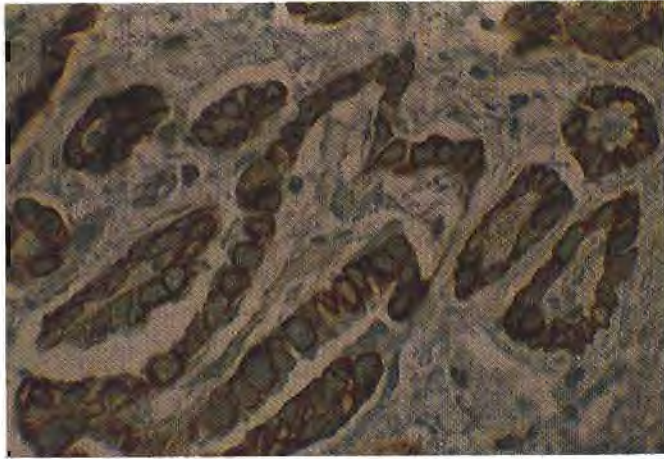


Figura 16-47

Mesotelioma maligno de tipo epitelial. Las células tumorales presentan positividad inmunoperoxidasa para queratina, como se observa en la imagen (color marrón), pero son negativas para el antígeno carcinoembrionario.

mica para el antígeno carcinoembrionario y para otros antígenos epiteliales glucoproteicos, marcadores que suelen ser expresados por el adenocarcinoma; 3) tinción intensa para las proteínas de queratina, que es más notable alrededor del núcleo que en la periferia del citoplasma (Fig. 16-48), y 4) presencia

ultraestructural de microvellosidades y abundantes tonofilamentos pulmonares, pero sin raicillas microvellositarias ni cuerpos lamelares (Fig. 16-48). El tipo **mixto** de mesotelioma ofrece ambas imágenes, la epitelial y la sarcomatoide. Un dato diagnóstico útil es la demostración de alteraciones citogenéticas, que se observan en el mesotelioma, pero no en las proliferaciones mesoteliales reactivas<sup>99</sup>.

**Evolución clínica.** Las manifestaciones de comienzo son dolor torácico, disnea y, como se señaló, derrames pleurales recidivantes. Se encuentra asbestosis (fibrosis) pulmonar simultánea sólo en un 20 % de los pacientes con mesotelioma pleural. El 50 % de quienes presentan afectación pleural muere en los 12 meses siguientes al diagnóstico, y muy pocos sobreviven más de 2 años. El tratamiento agresivo (neumectomía extrapleural, quimioterapia, radioterapia) parece mejorar este pronóstico infausto en algunos pacientes. El pulmón es invadido directamente y, con frecuencia, hay diseminación metastásica en los ganglios linfáticos del hilio y, al final, en el hígado y otros órganos distantes.

También pueden aparecer mesoteliomas en el peritoneo, pericardio, túnica vaginal y aparato genital (tumor adenomatoide benigno; Capítulo 23). Los *mesoteliomas peritoneales* están especialmente relacionados con la exposición intensa al amianto; un 50 % de estos pacientes presenta también fibrosis pulmonar. Aunque aproximadamente en la mitad de los casos esta enfermedad permanece circunscrita a la cavidad abdominal, la afectación intestinal causa con frecuencia la muerte por obstrucción intestinal o por inanición.

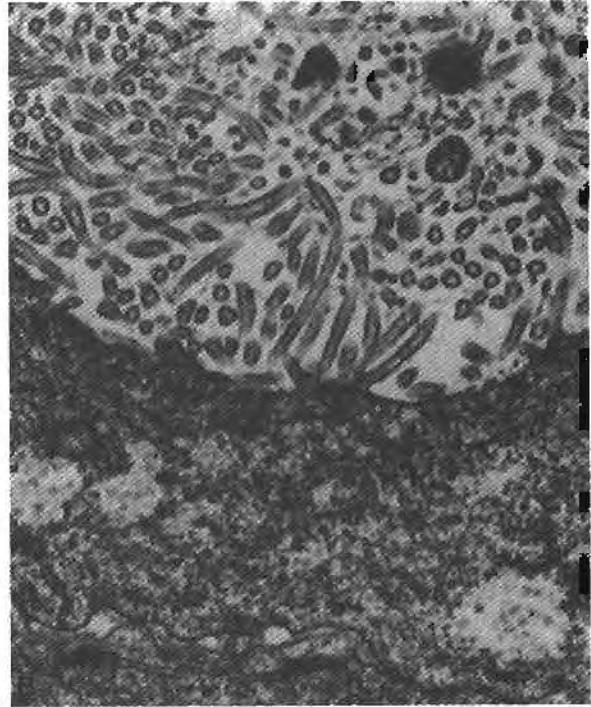
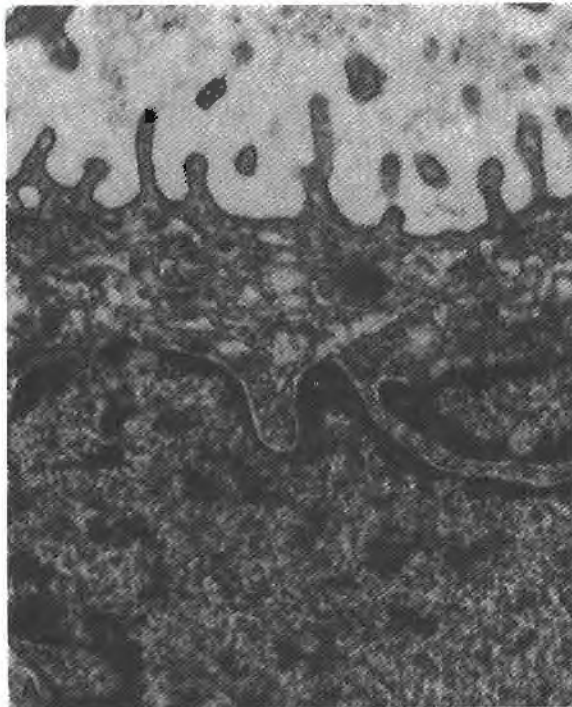


Figura 16-48

Características ultraestructurales del adenocarcinoma pulmonar (A), que presenta microvellosidades cortas y gruesas, muy diferentes a las del mesotelioma (B), en el que las microvellosidades son abundantes, largas y finas. (Cortesía del Dr. Noel Weidner, University of California, San Francisco, School of Medicine.)

## REFERENCIAS

1. Gould S, Hasleton P: Congenital abnormalities. In Hasleton P (ed): *Spencer's Pathology of the Lung*. New York, McGraw-Hill, 1996, pp 57-114.
2. Bigatello LM, Zapol WM: New approaches to acute lung injury. *Br J Anaesth* 77:99, 1996.
3. Zapol W, Bloch K (eds): *Nitric Oxide and the Lung*. New York, Marcel Dekker, 1997.
4. Voelkel NF, Tuder RM: Cellular and molecular mechanism in the pathogenesis of severe pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 8: 2129, 1995.
5. Rubin LJ: Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 336:111, 1997.
6. Mark E, et al: Brief report: Fatal pulmonary hypertension associated with short-term use of fenfluramine and phentermine. *N Engl J Med* 337:602, 1997.
7. Burke A, et al: The pathology of primary pulmonary hypertension. *Mod Pathol* 4:269, 1991.
8. Pietra G, et al: Histopathology of primary pulmonary hypertension. A qualitative and quantitative study of pulmonary blood vessels from 58 patients in the National Heart, Lung, and Blood Institute primary pulmonary hypertension registry. *Circulation* 80:1198, 1989.
9. Fuster V, et al: Primary pulmonary hypertension: Natural history and the importance of thrombus. *Circulation* 70:580, 1984.
10. Snider GL, et al: The definition of emphysema. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute, Division of Lung Diseases Workshop. *Am Rev Respir Dis* 132:182, 1985.
11. Wright JL: Emphysema: concepts under change—a pathologist's perspective. *Mod Pathol* 8:873, 1995.
12. Lamb D: Chronic bronchitis, emphysema, and the pathological basis of chronic obstructive pulmonary disease. In Hasleton P (ed): *Spencer's Pathology of the Lung*. New York, McGraw-Hill, 1996, pp 597-630.
13. Gross P, et al: Enzymatically produced pulmonary emphysema: A preliminary report. *J Occup Med* 6:481, 1964.
14. Senior RM, et al: The induction of pulmonary emphysema with human leukocyte elastase. *Am Rev Respir Dis* 116:469, 1977.
15. Hautaniemi R, et al: Requirement for macrophage elastase for cigarette smoke-induced emphysema in mice. *Science* 277:2002, 1997.
16. deMello D, Reid L: Chronic bronchitis. In Saldana M (ed): *Pathology of Pulmonary Disease*. Philadelphia, JB Lippincott, 1994, p 287.
17. Wright JL, et al: Diseases of the small airways. *Am Rev Respir Dis* 146:240, 1992.
18. Thurlbeck WM: Pathology of chronic airflow obstruction. In Cherniack NS (ed): *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. Philadelphia, WB Saunders, 1991, p 3.
19. Hogg JC, et al: Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 278:1355, 1968.
20. Cosio MG, et al: The relations between structural changes in small airways and pulmonary function tests. *N Engl J Med* 298:1277, 1978.
21. Colby TV: Bronchiolitis: pathologic considerations. *Am J Clin Pathol* 109:101, 1998.
22. Busse W, Holgate S: *Asthma and Rhinitis*. Boston, Blackwell Scientific, 1995.
- 22a. Holgate S: Asthma genetics: Waiting to exhale. *Nat Genet* 15:227, 1997.
23. Vogel G: New clues to asthma therapies. *Science* 276:1643, 1997.
24. Barnes P: Inflammatory mediators and neural mechanisms in severe asthma. In Szeffer S, Leung D (ed): *Severe Asthma: Pathogenesis and Clinical Management*. New York, Marcel Dekker, 1996, p 129.
25. Galis SJ: The Paul Kallós Memorial Lecture: The mast cell: A versatile effector cell for a challenging world. *Int Arch Allergy Immunol* 113:14, 1997.
26. Lilly CM, et al: Expression of eotaxin by human lung epithelial cells: Induction by cytokines and inhibition by glucocorticoids. *J Clin Invest* 99:1767, 1997.
27. Shelhamer J, et al: Airway inflammation. *Ann Intern Med* 123:288, 1995.
28. Costa JJ, et al: The cells of the allergic response: mast cells, basophils, and eosinophils. *JAMA* 278:1815, 1997.
29. Come JM, Holgate ST: Mechanisms of virus induced exacerbations of asthma. *Thorax* 52:380, 1997.
30. Luce L: Bronchiectasis. In Murray J, Nadel J (eds): *Textbook of Respiratory Medicine*, Vol 2. Philadelphia, WB Saunders, 1994, pp 1398-1417.
31. Afzelius B: Ciliary dysfunction. In Crystal R, et al (eds): *In The Lung: Scientific Foundations*. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997, pp 2573-2578.
32. Pennington JE: *Respiratory Infections: Diagnosis and Management*, 3rd ed. New York, Raven Press, 1994.
33. Hasleton P: Atypical pneumonias. In Hasleton P (ed): *Spencer's Pathology of the Lung*. New York, McGraw-Hill, 1996, p 179.
34. Lomotan JR, et al: Aspiration pneumonia. *Postgraduate Medicine* 102:225, 229, 1997.
35. Barnes PF, et al: Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 324:1644, 1991.
36. Bradford WZ, Daley CL: Multiple drug-resistant tuberculosis. *Infect Dis Clin North Am* 12:157, 1998.
37. Shinnick T (ed): *Tuberculosis*. Berlin, Springer, 1996.
38. Rosenow EC: Diffuse pulmonary infiltrates in the immunocompromised host. *Clin Chest Med* 11:55, 1990.
39. Nash G, et al: The pathology of AIDS. *Mod Pathol* 8:199, 1995.
40. Colby TV, Carrington CB: Interstitial lung disease. In Thurlbeck W, Churg A (eds): *Pathology of the Lung*. New York, Thieme Medical Publishers, 1995, p 589.
41. Chang-Young M, Muller NL: Cryptogenic fibrosing alveolitis. *Lancet* 350:651, 1997.
42. Kumar R, Lykke A: Messages and handshakes: Cellular interactions in pulmonary fibrosis. *Pathology* 27:18, 1995.
43. Vaillant P, et al: The role of cytokines in human lung fibrosis. *Monaldi Arch Chest Dis* 51:145, 1996.
44. Lynch JPJ, et al: Neutrophilic alveolitis in idiopathic pulmonary fibrosis: The role of interleukin-8. *Am Rev Respir Dis* 145:1433, 1992.
45. Peters-Golden M: Lipid mediator synthesis by lung macrophages. In Lipscomb M, Russell S (eds): *Lung Macrophages and Dendritic Cells in Health and Disease*, Vol 102. New York, Marcel Dekker, 1997, pp 151-182.
46. Dockery D, et al: An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. *N Engl J Med* 329:1753, 1993.
47. Pope C, et al: Health effects of particulate air pollution: Time for reassessment? *Environ Health Perspect* 103:472, 1995.
48. Vallyathan V, Shi X: The role of oxygen free radicals in occupational and environmental lung diseases. *Environ Health Perspect* 105(Suppl 1): 165, 1997.
49. Vallyathan V, et al: Generation of free radicals from freshly fractured silica dust: Potential role in acute silica-induced lung injury. *Am Rev Respir Dis* 138:1213, 1988.
50. Kamp DW, Weitzman SA: Asbestosis: Clinical spectrum and pathogenic mechanisms. *Proc Soc Exp Biol Med* 214:12, 1997.
51. Green F, Vallyathan V: Coal workers' pneumoconiosis and pneumoconiosis due to other carbonaceous dusts. In Churg A, Green F (eds): *Pathology of Occupational Lung Disease*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1998, p 129.
52. Godleski J: The pneumoconioses: Silicosis and silicatosis. In Saldana M (ed): *Pathology of Pulmonary Disease*. Philadelphia, JB Lippincott, 1994, p 387.
53. Vanhee D, et al: Cytokines and cytokine network in silicosis and coal workers' pneumoconiosis. *Eur Respir J* 8:834, 1995.
54. Piguet P, et al: Requirement of tumour necrosis factor for development of silica-induced pulmonary fibrosis. *Nature* 344 245, 1990.
55. Hammar S, Dodson R: Asbestos. In Hammar S, Dail D (eds): *Pulmonary Pathology*. New York, Springer-Verlag, 1996, pp 901-984.
56. Hammond E, et al: Asbestos exposure, cigarette smoking, and death rates. *Ann N Y Acad Sci* 330:473, 1979.
57. Tinkle SS, et al: Beryllium induces IL-2 and IFN-gamma in berylliosis. *J Immunol* 158:518, 1997.
58. Robinson B: Sarcoidosis. In Kradin R, Robinson B (eds): *Immunopathology of Lung Disease*. Boston, Butterworth-Heinemann, 1996, p 165.
59. Moller D, et al: Bias toward use of specific T cell receptor B-chain variable region in a subgroup of individuals with sarcoidosis. *J Clin Invest* 82:1183, 1988.
60. Balbi B, et al: Increased numbers of T lymphocytes with  $\gamma\delta$ -positive antigen receptors in a subgroup of individuals with pulmonary sarcoidosis. *J Clin Invest* 85:1353, 1990.
61. Mangiapan G, Hance AJ: Mycobacteria and sarcoidosis: An overview and summary of recent molecular biological data. *Sarcoidosis* 12:20, 1995.
62. Flint A, Colby TV: *Surgical Pathology of Diffuse Infiltrative Lung Disease*. Orlando, Grune & Stratton, 1987.

63. Richerson HB: Immune complexes and the lung: A skeptical review. *Surv Synthesis Pathol Res* 3:281, 1984
64. Sharma OP, Fujimura N: Hypersensitivity pneumonitis: A noninfectious granulomatosis. *Semin Respir Infect* 10:96, 1995.
65. Kita H, et al: Cytokine production at the site of disease in chronic eosinophilic pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 153:1437, 1996.
66. Douglas N, Goetzl E: Pulmonary eosinophilia and eosinophilic granuloma. In Murray J, Nadel J (eds): *Textbook of Respiratory Medicine*. Philadelphia, WB Saunders, 1994, p 1913.
67. Tazelaar HD, et al: Acute eosinophilic pneumonia: Histopathologic findings in nine patients. *Am J Respir Crit Care Med* 155:296, 1997.
68. Katzenstein A-LA, Katzenstein and Askin's Surgical Pathology of Non-Neoplastic Lung Disease, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1997.
69. Yousem SA: The histological spectrum of pulmonary graft-versus-host disease in bone marrow transplant recipients. *Hum Pathol* 26:668, 1995.
70. Kelly PT, Haponik EF: Goodpasture syndrome: Molecular and clinical advances. *Medicine* 73:171, 1994.
71. Travis WD, Fleming MV: Vasculitis of the lung. *Pathology* 4:23, 1996.
72. Nishinakamura R, et al: The pulmonary alveolar proteinosis in granulocyte macrophage colony-stimulating factor/interleukins 3/5 beta c receptor-deficient mice is reversed by bone marrow transplantation. *J Exp Med* 183:2657, 1996.
- 72a. Dirksen V, Nishinakamura P, Groneck P, et al: Human pulmonary proteinosis associated with a defect in GM-CSF/IL-3/IL-5 receptor common  $\beta$  chain expression. *J Clin Invest* 100:2211, 1997.
73. Movsas B, et al: Pulmonary radiation injury. *Chest* 111:1061, 1997.
74. Hasleton P, Doran H: Pulmonary changes after transplantation. In Hasleton P (ed): *Spencer's Pathology of the Lung*. New York, McGraw-Hill, 1996, p 723.
75. Yousem SA, et al: Revision of the 1990 working formulation for the classification of pulmonary allograft rejection: lung rejection study group. *J Heart Transplant* 15:1, 1996.
76. Colby T, et al: *Tumors of the Lower Respiratory Tract*. Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1995.
77. Landis SH, et al: Cancer statistics, 1998. *CA Cancer J Clin* 48:6, 1998.
78. Samet JM (ed): *Epidemiology of Lung Cancer*. New York, Marcel Dekker, 1994.
79. *Smoking and Health: A National Status Report: A Report to Congress*. Washington, DC, Department of Health and Human Services, 1987.
80. Auerbach O: Changes in bronchial epithelium in relationship to sex, age, residence, smoking and pneumonia. *N Engl J Med* 267:111, 1962.
81. Auerbach O: Changes in bronchial epithelium in relationship to cigarette smoking, 1955-1960 vs. 1970-1977. *N Engl J Med* 300:285, 1979.
82. Marchevsky AM: Pathogenesis and experimental models of lung cancer. In Marchevsky AM (ed). *Surgical Pathology of Lung Neoplasms*. New York, Marcel Dekker, 1990, p 7.
83. Samet JM: Indoor radon and lung cancer: Estimating the risks. *West J Med* 156:25, 1992.
84. Pershagen G, et al: Residential radon exposure and lung cancer in Sweden [see comments]. *N Engl J Med* 330:159, 1994.
85. Abelson PH: Uncertainties about health effects of radon (editorial). *Science* 250:353, 1990.
86. Salgia R, Skarin AT: Molecular abnormalities in lung cancer. *J Clin Oncol* 16:1207, 1998.
87. Sundaresan V, Rabbits P: Genetics of lung tumors. In Hasleton P (ed), *Spencer's Pathology of the Lung*. New York, McGraw-Hill, 1996, p 987.
88. Gazdar A: The molecular and cellular basis of human lung cancer. *Anti-cancer Res* 13:261, 1994.
89. Cho JY, et al: Correlation between K-ras gene mutation and prognosis of patients with nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 79:462, 1997.
90. Denisenko M, et al: Preferential formation of benzo[a]pyrene adducts at lung cancer mutational hotspots in p53. *Science* 274:430, 1996.
91. Barsky SH, et al: The extracellular matrix of pulmonary scar carcinomas is suggestive of a desmoplastic origin. *Am J Pathol* 124:412, 1986.
92. Yesner R, et al (eds): *International Histological Classification of Tumors*. Geneva, World Health Organization, 1982.
93. El-Torky M, et al: Significant changes in the distribution of histologic types of lung cancer. *Cancer* 65:2361, 1990.
94. Hoffman D, et al: The biological significance of tobacco-specific N-nitrosamines: Smoking and adenocarcinoma of the lung. *Crit Rev Toxicol* 26:199, 1996.
95. Mountain C: Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 111:1710, 1997.
96. Patel A, et al: Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. *Mayo Clin Proc* 68:278, 1993.
97. Marchevsky AM: Neuroendocrine tumors of the lung. *Pathology* 4:103, 1996.
98. Stemetz C, et al: Localized fibrous tumor of the pleura: Correlation of histopathological, immunohistochemical and ultrastructural features. *Pathol Res Pract* 186:344, 1990.
99. Corson JM: Pathology of malignant mesothelioma. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 9:347, 1997.
100. Churg A: Neoplastic asbestos-induced diseases. In Churg A, Green F (eds): *Pathology of Occupational Lung Disease*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1998, p 329.
101. Mossman BT, et al: Mechanisms of carcinogenesis and clinical features of asbestos-associated cancers. *Cancer Invest* 14:466, 1996.
102. Sheiban K, Stroup RM: Immunopathology of malignant mesothelioma. *Pathology* 4:191, 1996.

# Cabeza y cuello

## CAVIDAD BUCAL

### INFLAMACIONES

Infecciones por el virus herpes simple

Úlceras aftosas (úlceras gangrenosas)

Candidiasis bucal (muguet)

Glositis

Xerostomía

### LESIONES REACTIVAS

### MANIFESTACIONES BUCALES EN LAS ENFERMEDADES SISTÉMICAS

Leucoplasia pilosa

### TUMORES Y LESIONES PRECANCEROSAS

Leucoplasia y eritroplasia  
Carcinoma epidermoide

### QUISTES Y TUMORES ODONTOGÉNICOS

### VÍAS RESPIRATORIAS SUPERIORES

#### NARIZ

Inflamaciones

Lesiones necrotizantes de la nariz y las vías respiratorias superiores

#### NASÓFARINGE

Inflamaciones

### TUMORES DE LA NARIZ, LOS SENOS Y LA NASOFARINGE

## LARINGE

Inflamaciones

Nódulos reactivos (pálpos de las cuerdas vocales)

Carcinoma de la laringe

Papiloma escamoso y papilomatosis

## OÍDO

### LESIONES INFLAMATORIAS

### OTOSCLEROSIS

### TUMORES

## CUELLO

### QUISTE BRANQUIAL (QUISTE LINFOEPITELIAL)

### QUISTE DEL CONDUCTO TIROGLOSO

### PARAGANGLIOMA (TUMOR DEL CUERPO CAROTÍDEO)

### GLÁNDULAS SALIVALES

### INFLAMACIÓN (SIALADENITIS)

### TUMORES

Adenoma pleomorfo

Tumor de Warthin (cistadenoma papilar linfomatoso)

Carcinoma mucoepidermoide

Otros tumores de las glándulas salivales

Las enfermedades de la cabeza y cuello abarcan desde el resfriado común a neoplasias infrecuentes de la nariz. Las que se han seleccionado para esta exposición se han asignado, en ocasiones de forma arbitraria, a una de las siguientes localizaciones anatómicas: 1) cavidad bucal, especialmente los tejidos blandos bucales, entre ellos la lengua; 2) vías respiratorias superiores, incluyendo la nariz, faringe, laringe y senos nasales; 3) oídos; 4) cuello, y 5) glándulas salivales.

## CAVIDAD BUCAL

La cavidad bucal es un orificio «temible» guardado por filas de «astas» superiores e inferiores (lamentablemente, demasiado

sometidas a la erosión), que demandan una constante gratificación, y abundante en microorganismos, algunos de los cuales son potencialmente dañinos. Entre los muchos trastornos que afectan a sus diversas partes, sólo se van a exponer las afecciones más frecuentes o importantes que afectan a las mucosas bucales, labios y lengua. Los trastornos de los dientes y los limitados a las encías se dejan para textos especializados en odontología, y los de las mandíbulas para el Capítulo 28.

## Inflamaciones

La mucosa bucal es sumamente resistente a su flora saprófita y posee muchas defensas, entre las que figuran la supre-

sión competitiva de los patógenos potenciales por microorganismos de escasa virulencia, la elaboración de inmunoglobulina A secretora y otras inmunoglobulinas por las acumulaciones submucosas de linfocitos y células plasmáticas, los efectos antibacterianos de la saliva, y los efectos diluyentes e irritantes de los alimentos y bebidas. No obstante, cualquier descenso de estas defensas favorece la infección bucal, por ejemplo, la inmunodeficiencia o la alteración del equilibrio microbiológico por un tratamiento antimicrobiano. La mayor parte de estas infecciones se han expuesto en el Capítulo 9, y en éste sólo se resumirán brevemente los principios generales.

## INFECCIONES POR EL VIRUS HERPES SIMPLE

La mayor parte de las infecciones herpéticas orofaciales (Capítulo 9) están causadas por el virus herpes simple de tipo 1 (VHS-1), y representan las típicas «calenturas» de carácter trivial. De forma infrecuente, en los niños de 2 a 4 años, pueden adoptar la forma de una afectación difusa grave de la mucosa bucal y faríngea, lengua y encías, caracterizada por enrojecimiento intenso y tumefacción, seguidas al poco tiempo por vesículas agrupadas (*gingivostomatitis herpética aguda*).

**MORFOLOGÍA.** Las vesículas oscilan desde lesiones de pocos milímetros a grandes bullas y, al principio, están llenas de un líquido claro y seroso, pero a menudo se rompen dando lugar a ulceraciones sumamente dolorosas de bordes rojos y poca profundidad. Microscópicamente, se observa edema intra e intercelular (acantólisis), provocando fisuras que pueden transformarse en vesículas macroscópicas. Las células epidérmicas individuales de los márgenes de las vesículas o que se encuentran libres dentro del líquido pueden desarrollarse en ocasiones **inclusiones virales intranucleares** eosinófilas, y también es posible que varias células se fusionen para producir células gigantes (**polícariones multinucleados**), cambios que permiten la *prueba diagnóstica de Tzanck* basada en un examen microscópico del líquido de la vesícula. Las vesículas y úlceras superficiales suelen desaparecer de forma espontánea en 3 a 4 semanas, pero los virus migran a lo largo de los nervios regionales y finalmente permanecen en estado latente en los ganglios locales (p. ej., el trigémino).

La mayor parte de los adultos presenta VHS-1 en fase latente, pero en algunas personas, generalmente adultos jóvenes, el virus se reactiva para producir el común, aunque habitualmente leve, herpes labial o «calentura». Las influencias que predisponen a la activación no se conocen bien, pero se cree que son las infecciones de vías respiratorias superiores, la exposición excesiva al frío, viento o luz solar, y las reacciones alérgicas.

La estomatitis herpética recurrente (al contrario que la *gingivostomatitis aguda*) adopta la forma de grupos de vesículas pequeñas (1 a 3 mm), por lo general en los labios, cerca de los orificios nasales o en la mucosa bucal. Se parecen a las ya descritas en las infecciones primarias, pero tienen una duración mucho más limitada, son más leves, habitualmente se secan a los 4 a 6 días, y curan en una semana o 10 días.

## ÚLCERAS AFTOSAS (ÚLCERAS GANGRENOSAS)

Estas ulceraciones superficiales de la mucosa bucal son sumamente frecuentes y afectan hasta al 40 % de la población en Estados Unidos<sup>1</sup>. Son más habituales durante los dos primeros decenios de la vida, son dolorosas y a menudo recurrentes, y suelen prevalecer en ciertas familias.

Las lesiones se manifiestan en forma de ulceraciones hiperémicas, superficiales, únicas o múltiples, cubiertas por un exudado fluido y rodeadas por una zona estrecha de eritema (Fig. 17-1). El infiltrado inflamatorio subyacente es, al principio, principalmente mononuclear, pero las infecciones bacterianas secundarias dan lugar a la aparición de numerosos neutrófilos. Las lesiones pueden desaparecer de forma espontánea en una semana o persistir tenazmente durante semanas.

La etiología de estas lesiones es dudosa. Casi todas estas úlceras son más dolorosas que graves, y requieren sólo tratamiento sintomático.

## CANDIDIASIS BUCAL (MUGUET)

En el Capítulo 9, se han descrito las diversas localizaciones de la infección candidiásica, y por tanto aquí es suficiente con recalcar que las lesiones bucales adoptan típicamente la forma de una membrana inflamatoria entre blanca y gris, a modo de cuajada y superficial, compuesta por microorganismos entremezclados enredados en un exudado fibrinosupurativo que puede rasparse con facilidad para dejar al descubierto una base inflamatoria eritematosa subyacente. Como ya señalamos previamente, este hongo es un habitante normal de la cavidad bucal y ocasiona daños sólo en pacientes diabéticos, neutropénicos o inmunodeprimidos, así como en los que presentan síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), xerostomía o cualquier otro estado debilitante, o cuando la flora normal de la cavidad bucal está alterada por un tratamiento antibiótico.



Figura 17-1

Úlcera aftosa de la lengua en una mujer joven. ¿No parece dolorosa? (Cortesía del Dr. John Sexton, Chief, Oral and Maxillofacial Surgery, Beth Israel Hospital, Boston.)

## GLOSITIS

Aunque la denominación de glositis implica inflamación de la lengua, en ocasiones se aplica a la lengua rojo-carnosa que se encuentra en ciertos estados de déficit y que resulta de la atrofia de las papilas de la lengua y el adelgazamiento de la mucosa, dejando expuesta la vascularización subyacente. En algunos casos, los cambios atróficos conducen, de hecho, a inflamación, e incluso a ulceraciones poco profundas. Dichos cambios pueden observarse en el déficit de vitamina B<sub>12</sub> (anemia perniciosa), riboflavina, niacina o piridoxina. Alteraciones similares se pueden encontrar en el esprue y en la anemia ferropénica posiblemente complicada por alguno de los déficit de vitamina B mencionados. *La combinación de anemia ferropénica, glositis y disfagia esofágica habitualmente relacionada con la presencia de membranas se conoce como síndrome de Plummer-Vinson o Paterson-Kelly.* Una glositis, caracterizada por lesiones ulcerativas (a veces, a lo largo de los bordes laterales de la lengua), puede verse también en los pacientes que presentan dientes con caries mellados, dentaduras mal ajustadas y, raras veces, en la sífilis, quemaduras por inhalación o ingestión de sustancias químicas corrosivas.

## XEROSTOMÍA

La xerostomía hace referencia a la boca seca; esta manifestación es un signo primario del trastorno autoinmunitario denominado síndrome de Sjögren, en el que se acompaña generalmente de sequedad ocular (Capítulo 7). La ausencia de secreciones salivales también puede ser secuela de la radioterapia o puede ser de origen farmacológico, inducida por una gran variedad de agentes anticolinérgicos. La cavidad bucal puede revelar simplemente una mucosa seca o atrofia de las papilas linguales, con fisuras y ulceraciones o, en el síndrome de Sjögren, hipertrofia inflamatoria concomitante de las glándulas salivales.

## Lesiones reactivas

Diversas lesiones de los tejidos blandos de la cavidad bucal, que aparecen clínicamente como masas tumorales, tienen en realidad una naturaleza reactiva y representan procesos inflamatorios e hiperplasias benignas inducidos por irritación o por algún mecanismo desconocido. (No obstante, todas las lesiones sospechosas deben ser estudiadas mediante biopsia.) Tres de ellas merecen ser mencionadas.

- El *fibroma por irritación* aparece con mayor frecuencia en la mucosa bucal a lo largo de la línea de mordedura o en el borde gingivodental. Consiste en una masa nodular de tejido fibroso, que presenta escasas células inflamatorias y que aparece cubierta por mucosa escamosa.
- El *granuloma piógeno* (Fig. 17-2) es una lesión pediculada e intensamente vascularizada que habitualmente aparece en las encías de niños, adultos jóvenes y, con mayor frecuencia, mujeres embarazadas (tumor del embarazo). Estas lesiones, que también pueden ser consideradas una forma de hemangioma capilar (Capítulo 12), desaparecen, particularmente después del embarazo, o sufren una maduración fibrosa que hace que adopten características similares a las del fibroma.



Figura 17-2

«Tumor del embarazo» que sobresale en el borde de la encía superior. (Cortesía del Dr. John Sexton, Chief, Oral and Maxillofacial Surgery, Beth Israel Hospital, Boston.)

- El *granuloma periférico de células gigantes* (*épolis de células gigantes*) es una lesión inflamatoria infrecuente que alcanza hasta 1.5 cm de diámetro y que protruye característicamente desde la encía en algún punto de inflamación crónica. Habitualmente aparece cubierto por mucosa gingival intacta, aunque puede estar ulcerada. En el estudio histológico, se observa que está compuesto por agregados de células gigantes multinucleadas de tipo cuerpo extraño en un estroma de carácter fibroangiomatoso. Aunque no están encapsuladas, habitualmente estas lesiones presentan una buena delimitación y se pueden extirpar con facilidad. Se deben diferenciar de los granulomas centrales de células gigantes, que se encuentran en los maxilares o la mandíbula, y de los «tumores pardos» de células gigantes múltiples y reparadores que se observan en el hiperparatiroidismo (Capítulo 28). El primero de ellos puede ser localmente agresivo y, en algunos casos, presenta tendencia a la recidiva.

## Manifestaciones bucales en las enfermedades sistémicas

Como los estomatólogos se esfuerzan en recalcar, la cavidad bucal es una parte del cuerpo. No ha de sorprender, por tanto, que muchas enfermedades sistémicas se asocien con lesiones bucales. Algunas de las más comunes se citan en la Tabla 17-1, con una pequeña referencia a las alteraciones bucales asociadas. Sólo una, la leucoplasia pilosa, se expone con más detalle en este capítulo.

## LEUCOPLASIA PILOSA

La leucoplasia pilosa es una lesión bucal poco frecuente prácticamente restringida a pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)<sup>2</sup>. A veces, pone en guardia sobre la existencia de esta infección. Adopta la forma de placas blancas confluentes de engrosamientos hiperquerat-



**Tabla 17-1. MANIFESTACIONES BUCALES DE ALGUNAS ENFERMEDADES SISTÉMICAS**

<b>Infecciones</b>	
Escarlatina	Lengua de color rojo vivo con papilas prominentes («lengua aframbuesada»); lengua saburral a través de la cual se proyectan papilas hiperémicas («lengua de fresa»)
Sarampión	Enanema punteado en la cavidad bucal que, a menudo, precede a la erupción cutánea. Las ulceraciones sobre la mucosa bucal cerca del conducto de Stensen producen las manchas de Koplik
Mononucleosis infecciosa	Faringitis y amigdalitis aguda que pueden revestirse de una membrana exudativa blanco-grisácea. Hipertrofia de los ganglios linfáticos del cuello
Difteria	Membrana inflamatoria, resistente, fibrinosupurativa, de color blanco sucio, sobre las amígdalas y retrofaringe
Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH); SIDA	Predisposición a infecciones bucales oportunistas, especialmente por virus herpes, <i>Candida</i> y otros hongos; a veces, lesiones bucales del sarcoma de Kaposi y leucoplasia pilosa (descrita en el texto)
<b>Afecciones dermatológicas</b>	
Liquen plano	Lesiones queratósicas blancas, acordonadas y reticuladas, que raras veces se hacen bullas y ulceradas. Observadas en más del 50 % de los pacientes con liquen plano cutáneo y, raras veces, es una manifestación aislada
Pénfigo	Generalmente vulgar. Vesículas y bullas predispuestas a la rotura, que dejan erosiones hiperémicas cubiertas con exudado
Penfigoide ampolloso	Lesiones bucales que macroscópicamente se parecen a las del pénfigo, pero pueden diferenciarse histológicamente (Capítulo 27)
Eritema multiforme	Erupción vesiculobullosa, maculopapulosa, que en ocasiones sigue a una infección en cualquier otra localización, ingestión de fármacos, desarrollo de cáncer o una enfermedad del colágeno vascular. Cuando afecta a los labios y mucosa bucal, se conoce como <i>síndrome de Stevens-Johnson</i>
<b>Trastornos hematológicos</b>	
Panцитopenia (agranulocitosis, anemia aplásica)	Infecciones bucales graves en forma de gingivitis, faringitis, amigdalitis. Puede extenderse a celulitis del cuello ( <i>angina de Ludwig</i> )
Leucemia	Con depleción de neutrófilos funcionantes, las lesiones bucales pueden parecerse a las de la pancitopenia
Leucemia monocítica	Infiltración leucémica e hipertrofia de las encías, a menudo con periodontitis acompañante
<b>Otros</b>	
Pigmentación melanótica	Puede aparecer en la enfermedad de Addison, hemocromatosis, displasia fibrosa del hueso (síndrome de Albright) y síndrome de Peutz-Jegher (poliposis gastrointestinal)
Ingestión de fenitoína (Dilantin)	Hipertrofia fibrosa intensa de las encías
Embarazo	Granuloma piógeno, rojo, friable, que hace prominencia en la encía («tumor del embarazo»)
Síndrome de Rendu-Osler-Weber	Trastorno autosómico dominante con telangiectasias aneurismáticas múltiples desde el nacimiento, por debajo de la piel o superficies mucosas de la cavidad bucal, labios, aparato gastrointestinal, vías respiratorias y aparato urinario, así como en órganos internos

tósicos vellosos («pilosos») localizados en cualquier parte de la mucosa bucal. Microscópicamente, este aspecto característico es atribuible a las capas apiladas de escamas queratósicas sobre una acantosis de la mucosa subyacente. A veces, existe coilocitosis de las células epidérmicas nucleadas superficiales, indicativa de una infección por virus del papiloma humano, y en ocasiones se han observado transcritas del VIH. Sin embargo, en la mayor parte de los casos está presente el virus de Epstein-Barr (VEB), y en la actualidad se acepta que el VEB es la principal causa de este trastorno<sup>3</sup>. A veces, hay una infección candidiásica sobreañadida en la superficie de las lesiones, que realza la «vellosidad». Cuando la leucoplasia pilosa es precursora de una infección por VIH, generalmente en 2 a 3 años aparecen las manifestaciones del complejo relacionado con el SIDA o del propio SIDA.

## Tumores y lesiones precancerosas

Algunas de las lesiones precancerosas comunes y diversos tumores benignos y malignos pueden aparecer en los tejidos blandos bucales. La mayor parte de estos tumores (p. ej., hemangiomas, linfomas) también surgen en cualquier otro lugar, y se describen adecuadamente en otras secciones; por consiguiente, sólo se van a exponer aquí la leucoplasia precancerosa, la eritroplasia, los papilomas y el carcinoma epidermoide.

## LEUCOPLASIA Y ERITROPLASIA

El término leucoplasia significa simplemente placa blanca. Puede estar producida por diversas afecciones, entre ellas el liquen plano y la candidiasis, así como por otros cuadros más infrecuentes<sup>4</sup>. Sin embargo, el 85 al 90 % de todas las placas blancas están causadas por proliferaciones epidérmicas, y por ello la mayoría de los expertos recomiendan la siguiente definición: *leucoplasia es una placa blanca sobre las mucosas bucales que no puede eliminarse por raspado y no puede clasificarse clínica o microscópicamente como otra entidad patológica*. Todas las demás lesiones blancas se especifican según la causa (p. ej., liquen plano, membrana candidiásica). Así definidas, las placas leucoplásicas van desde los engrosamientos epiteliales totalmente benignos hasta lesiones muy atípicas con cambios displásicos que se combinan con carcinoma *in situ*. Por consiguiente, *la leucoplasia es un término clínico; mientras no se demuestre lo contrario, deberá considerarse precancerosa*.

Relacionada con la leucoplasia, pero mucho menos común y mucho más amenazante, es la *eritroplasia (leucoplasia displásica)*. Representa un área roja, aterciopelada, posiblemente erosionada, dentro de la cavidad bucal, que suele permanecer a nivel de la mucosa circundante o estar ligeramente deprimida con respecto a ella. Los cambios epiteliales en estas lesiones suelen ser muy atípicos, incurriendo en un riesgo mucho mayor de transformación maligna que el de la leucoplasia. En ocasiones, se encuentran formas intermedias que tienen las características de la leucoplasia y de la eritroplasia, denominadas *leucoeritroplasia punteada*.

La leucoplasia y la eritroplasia pueden observarse en adultos de cualquier edad, pero generalmente se encuentran entre los 40 y 70 años de edad, con una preponderancia masculina

de 2 a 1. Aunque estas lesiones tienen un origen multifactorial, el consumo de tabaco (cigarrillos, pipa, puros y, especialmente, masticar tabaco y picadura) es el antecedente más común. Otras influencias potenciadoras son el alcohol, las dentaduras mal ajustadas y la exposición crónica a irritantes persistentes (amantes de la pizza caliente, tomen nota). Se han identificado secuencias del VPH (virus del papiloma humano), especialmente el serotipo 16, en las lesiones relacionadas con el tabaco<sup>3</sup>.

**MORFOLOGÍA.** Las leucoplasias pueden aparecer en cualquier parte de la cavidad bucal (localizaciones preferidas son la mucosa bucal, suelo de la boca, superficie ventral de la lengua, paladar duro). Se presentan en forma de placas blancas, solitarias o múltiples, con bordes indistinguibles o muy bien demarcados (Fig. 17-3A). Pueden estar ligeramente engrosadas o blandas, o plegadas e induradas, o pueden manifestarse en forma de placas verrugosas elevadas. Histológicamente, presentan un aspecto epitelial que varía desde una hiperqueratosis suprayacente a un epitelio mucoso acantósico aunque ordenado (Fig. 17-3B) hasta lesiones con cambios intensamente displásicos que a veces se convierten en un carcinoma *in situ*. Cuanto más displásica o anaplásica sea la lesión, mayor será la probabilidad de un infiltrado inflamatorio subyacente de linfocitos y macrófagos.

Los cambios histológicos en la **eritroplasia** sólo en raras ocasiones constan de un engrosamiento epidérmico ordenado; casi todos revelan erosiones superficiales con displasia, carcinoma *in situ* o carcinoma ya desarrollado circundando los bordes. Una reacción inflamatoria subepitelial intensa con dilatación vascular es responsable del aspecto enrojecido de la lesión.

La frecuencia del carcinoma *in situ* o cambios cancerosos evidentes en la leucoplasia varía en los distintos estudios desde el 1 al 16 %, pero un promedio razonable estaría entre el 5

y 6 %<sup>5</sup>. Las características amenazantes son un aspecto moteado, engrosamiento verrugoso y presentación en «localizaciones de alto riesgo» (p. ej., suelo de la boca y superficie ventral de la lengua); de ahí la necesidad de biopsiar las lesiones persistentes que no respondan a medidas simples como evitar el tabaco y el alcohol. En el caso de la eritroplasia, la transformación maligna tiene una frecuencia de cerca del 50 % (para algunos autores sería más alta).

## CARCINOMA EPIDERMÓIDE

A) menos el 95 % de los cánceres de la cavidad bucal (incluyendo la lengua) son carcinomas epidermoides. El resto comprende adenocarcinomas (de origen en glándulas mucosas), melanomas, diversos tipos de carcinomas y otras rarezas. La incidencia de los cánceres epidermoides bucales en Estados Unidos es de casi el 3 %, por lo que en ningún modo son infrecuentes. Aunque la mayor parte son fáciles de descubrir y biopsiar, resulta desalentador que muchos se detectan tardíamente y que el 50 % de estas lesiones demuestran ser mortales. Los carcinomas epidermoides se diagnostican con mayor frecuencia en personas entre 50 y 70 años.

**Patogenia.** Se cree que la génesis de estos cánceres está íntimamente relacionada con el consumo de tabaco y alcohol. Los fumadores que no beben tienen un riesgo 2 a 4 veces mayor de desarrollar estos cánceres que sujetos control comparables, y este riesgo aumenta hasta 6 a 15 veces en personas que fuman y beben. Especialmente implicados están el tabaco de mascar y de picadura. El consumo de marihuana también incrementa el riesgo. Una influencia regional predisponente importante es masticar nueces de betel en India y otras partes de Asia. En el lado más grato de la ecuación, varios estudios han demostrado que el consumo de frutas y verduras reduce significativamente el riesgo<sup>6</sup>. La irritación prolongada, como la derivada de dentaduras mal ajustadas, dientes mellados o infecciones crónicas, no se considera ya un antecedente directo importante del cáncer bucal, pero, sin embargo, puede contribuir a la leucoplasia que, como antes se indicó, es un sustra-

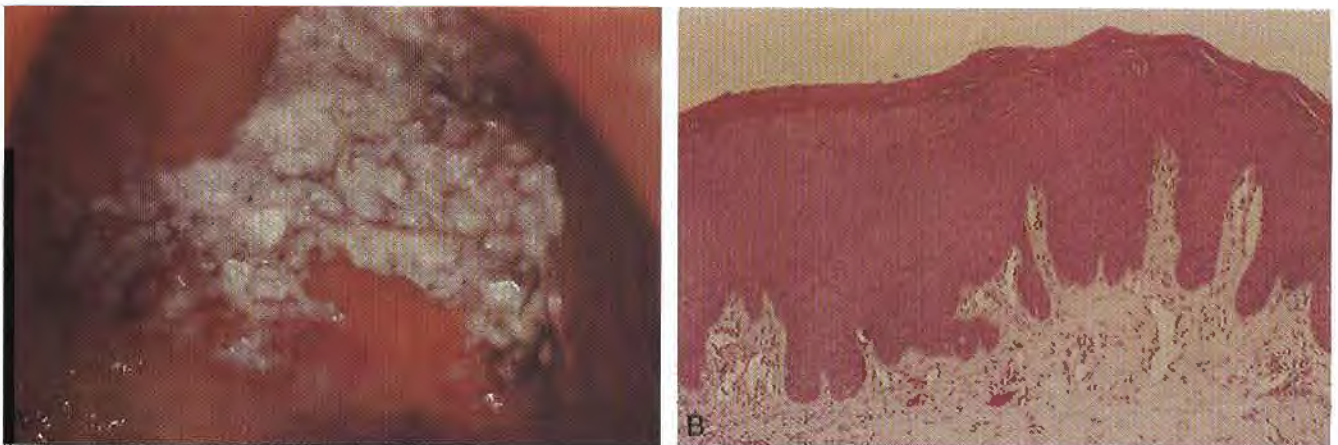


Figura 17-3

A, Leucoplasia del paladar duro. Las numerosas lesiones pueden hacerse prácticamente confluentes. (Cortesía de los Dres. E. E. Vokes, S. Lippman, et al., Department of Thoracic/Head and Neck Oncology, Texas Medical Center, Houston, TX. Reimpreso con permiso del New England Journal of Medicine, 328:184, 1993.) B, Leucoplasia causada por un engrosamiento epitelial intenso e hiperqueratosis.

to importante para el desarrollo del cáncer bucal. Los serotipos 6, 16 y 18 del VPH se han identificado en casi la mitad de los carcinomas bucales originados en la zona del anillo de Waldeyer, así como en el 10-15 % de los que se inician en la lengua y en otras partes de la cavidad bucal<sup>7</sup>. La radiación actínica (luz solar) y, en especial, el fumar en pipa son influencias predisponentes conocidas para el cáncer de labio inferior.

Todas estas influencias ambientales actúan, al parecer, sobre un sustrato genético fértil y, de hecho, se han descrito una serie de cambios cromosómicos y moleculares en algunos de los cánceres de cabeza y cuello, aunque no en todos<sup>8</sup>. Estos comprenden las deleciones de las regiones cromosómicas 18q, 10p, 8p y 3p; mutaciones en el gen *p53*, y amplificación de los oncogenes *INT2* y *BCL1*<sup>9,10</sup>.

**MORFOLOGÍA.** El carcinoma epidermoide puede surgir en cualquier parte de la cavidad bucal pero, en las series grandes, las localizaciones más frecuentes son el suelo de la boca, lengua, paladar duro y base de la lengua (Fig. 17-4). En etapas tempranas, los cánceres de la cavidad bucal se manifiestan como placas elevadas, firmes y perladas, o como áreas verrugosas, ásperas e irregulares de engrosamiento mucoso, que se pueden confundir con la leucoplasia. Cualquiera de los patrones puede superponerse sobre una base de leucoplasia o eritroplasia evidente. A medida que estas lesiones se hipertrofian, dan lugar a masas voluminosas (Fig. 17-5) o sufren necrosis central, formando una úlcera irregular rodeada por bordes elevados, firmes y rodados.

Histológicamente, estos cánceres comienzan como lesiones *in situ*, a veces con áreas circundantes de atipias o displasias, como se describió en la leucoplasia y eritroplasia. Varían entre las neoplasias queratinizantes bien diferenciadas y los tumores anaplásicos, a veces sarcomatoides, y entre las lesiones de crecimiento lento y rápido. Como grupo, tienden, con el

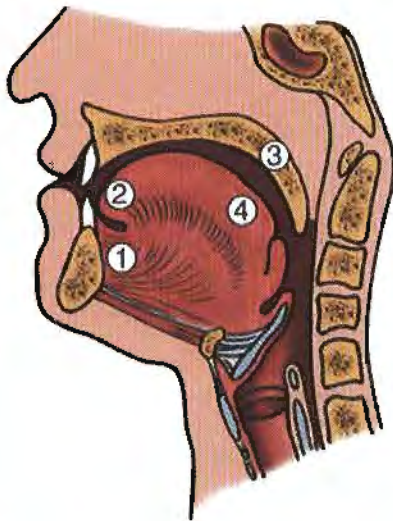


Figura 17-4

Representación esquemática de los sitios de origen del carcinoma epidermoide de la cavidad bucal, en orden numérico de frecuencia.



Figura 17-5

Carcinoma de la lengua. El tumor de la base de la lengua se manifiesta como una masa voluminosa bulbosa. (Cortesía de los Dres. E.E. Vokes, S. Lippman, et al., Department of Thoracic/Head and Neck Oncology, Texas Medical Center, Houston, TX. Reimpreso con permiso del New England Journal of Medicine, 328:184, 1993.)

tiempo, a infiltrar localmente antes de metastatizar a otros lugares. Las vías de diseminación dependen de la localización primaria. Los sitios preferidos para las metástasis son los ganglios linfáticos mediastínicos, pulmones, hígado y huesos. Por desgracia, estas metástasis a distancia están a menudo ocultas en el momento de descubrir la lesión primaria<sup>11</sup>.

Como en todos los cánceres, el diagnóstico precoz es el factor pronóstico más importante. El pronóstico es mejor en las lesiones labiales, con un índice libre de recurrencias a los 5 años de aproximadamente el 90 %, y es peor en los tumores del suelo de la boca y la base de la lengua, con índices libres de recurrencia a los 5 años del 20 al 30 %. Todos los carcinomas epidermoides de la cavidad bucal tardan meses a años en progresar desde el carcinoma *in situ* a un cáncer infiltrante y, por tanto, cada muerte que ocasiona debe considerarse como una tragedia que se puede prevenir.

## Quistes y tumores odontogénicos

Son lesiones especializadas que con frecuencia afectan a estructuras dentales y que quedan fuera del alcance de esta exposición. Sin embargo, algunas de ellas se asocian a otros síndromes generales, mientras que otras aparecen como lesiones de los tejidos blandos de la cavidad bucal. Por ejemplo, los quistes odontogénicos mandibulares, revestidos por epitelio queratinizante, constituyen un componente del síndrome del carcinoma basocelular nevoide (síndrome de Gorlin) que, como se verá más adelante, está relacionado con la presencia de mutaciones en el gen supresor tumoral *PATCHED* (Capítulo 27).

Los tumores odontogénicos constituyen un grupo complejo de lesiones con diversas características histológicas y clínicas<sup>12</sup>. Algunos de ellos son tumores verdaderos con potencial maligno, mientras que otros son hamartomas. Los dos tumores más frecuentes y con importancia clínica son:

- *Ameloblastoma*, que se origina en el epitelio odontogénico y que *no* muestra diferenciación ectomesenquimal. Con frecuencia es quístico, su crecimiento es lento y tiene capacidad infiltrante local, aunque en la mayor parte de los casos su evolución es benigna.
- *Odontoma*, el tipo más frecuente de tumor odontogénico, se origina en el epitelio pero muestra un depósito abundante de esmalte y dentina. Los odontomas son probablemente hamartomas más que tumores verdaderos y se curan mediante extirpación local.

## VÍAS RESPIRATORIAS SUPERIORES

El término de vías respiratorias superiores se emplea aquí para englobar la nariz, la faringe y la laringe y sus estructuras relacionadas. Los trastornos de estas estructuras se sitúan entre las afecciones más comunes del ser humano, pero afortunadamente una gran mayoría son más una molestia que una amenaza.

### Nariz

Las enfermedades inflamatorias, generalmente en forma de catarro común, son (como todo el mundo sabe) los trastornos más comunes de la nariz y senos paranasales. La mayor parte de estos procesos inflamatorios es de origen viral, pero a menudo están complicados por infecciones bacterianas sobreañadidas que tienen una importancia considerablemente mayor. Mucho menos frecuentes son algunas enfermedades nasales inflamatorias destructivas y los tumores primarios de la cavidad nasal o de los senos paranasales.

### INFLAMACIONES

**Rinitis infecciosa.** La rinitis infecciosa, el modo más elegante de designar al «catarro común», está causada en muchos

casos por uno o más virus. Los agresores principales son los adenovirus, ecovirus y rinovirus (Capítulo 9). Provocan una secreción catarral profusa que es familiar para todos y el azote de los profesores de jardines de infancia. Durante las etapas agudas iniciales, la mucosa nasal está engrosada, edematosa y roja, las cavidades nasales se estrechan y los cornetes se hipertrofian. Estos cambios pueden extenderse, produciendo una faringoamigdalitis concomitante. La infección bacteriana secundaria estimula la reacción inflamatoria y produce un exudado esencialmente mucopurulento o, en ocasiones, francamente supurativo. Pero, como todos saben, estas infecciones se resuelven pronto, generalmente en una semana si se tratan de forma adecuada y en sólo 7 días si se ignoran.

**Rinitis alérgica.** La rinitis alérgica (fiebre del heno) se inicia por reacciones de hipersensibilidad a uno de un gran grupo de alérgenos, sobre todo pólenes de plantas, hongos, alérgenos de origen animal y ácaros del polvo<sup>12</sup>. Afecta al 20 % de la población estadounidense. Como en el caso del asma, la rinitis alérgica consiste en una reacción inmunitaria mediada por IgE con una respuesta de fase precoz y de fase tardía (véase la sección sobre hipersensibilidad de tipo I en el Capítulo 7). La reacción alérgica se caracteriza por un edema mucoso intenso, enrojecimiento y secreción mucosa, acompañado por una infiltración leucocitaria en la que predominan los eosinófilos.

**Pólipos nasales.** Las crisis recurrentes de rinitis conducen, a la larga, a elevaciones locales de la mucosa, produciendo los denominados *pólipos nasales*, que pueden alcanzar los 3 a 4 cm de longitud. Histológicamente, estos pólipos están constituidos por una mucosa edematosa con un estroma laxo, que a menudo aloja glándulas mucosas hiperplásicas o quísticas y está infiltrado por una variedad de células inflamatorias, que incluye neutrófilos, eosinófilos y células plasmáticas, con cúmulos ocasionales de linfocitos (Fig. 17-6). En ausencia de infección bacteriana, la mucosa que cubre estos pólipos está intacta pero, al cronificarse, puede ulcerarse o infectarse. Cuando son múltiples o grandes, los pólipos pueden invadir la vía respiratoria y deteriorar el drenaje de los senos. Aunque las características de los pólipos nasales señalan una etiología alérgica, la mayoría de los pacientes que los presentan no son

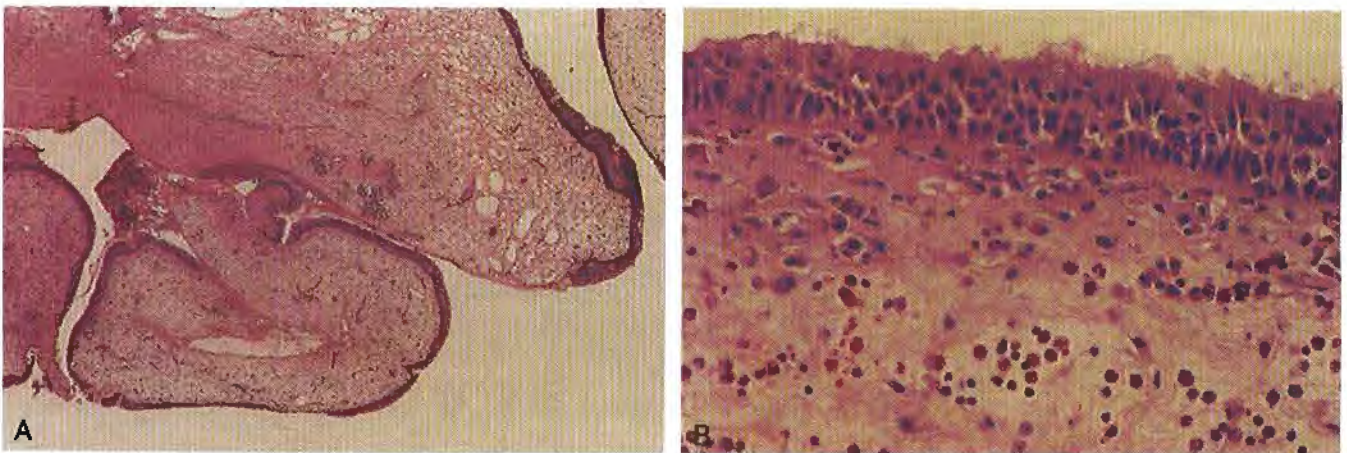


Figura 17-6

A. Pólipos nasales. Imagen a bajo aumento en la que se observan masas edematosas revestidas por epitelio. B. Imagen a gran aumento en la que se observa el edema y un infiltrado inflamatorio con abundantes eosinófilos.

atópicos, y sólo el 0.5 % de los pacientes con atopía presenta pólipos<sup>13</sup>.

**Rinitis crónica.** La rinitis crónica es una secuela de ataques repetidos de rinitis aguda, ya sean de origen microbiano o alérgico, con el desarrollo final de una infección bacteriana sobreañadida. La desviación del tabique nasal o los pólipos nasales con deterioro del drenaje de las secreciones contribuyen a la invasión microbiana. Con frecuencia, hay una descamación superficial o ulceración del epitelio mucoso, y un infiltrado inflamatorio variable de neutrófilos, linfocitos y células plasmáticas bajo el epitelio. Estas infecciones supurativas se extienden, en ocasiones, a los senos paranasales.

**Sinusitis.** La sinusitis aguda está precedida con frecuencia por una rinitis aguda o crónica, pero en ocasiones las sinusitis maxilares surgen por la extensión de una infección periapical a través del suelo óseo del seno. Los agentes agresores son habitualmente saprófitos de la cavidad bucal, y la reacción inflamatoria es completamente inespecífica. El deterioro del drenaje del seno por edema inflamatorio de la mucosa es un importante factor contribuyente al proceso y, cuando es completo, puede confinar el exudado supurativo, produciendo un *empiema* del seno. En ocasiones, la obstrucción del flujo de salida (más a menudo, y por orden de frecuencia, el del seno frontal y los senos etmoidales anteriores) conduce a una acumulación de secreciones mucosas en ausencia de invasión bacteriana directa, produciendo el denominado *mucocele*. La sinusitis aguda puede, con el tiempo, dar lugar a una *sinusitis crónica*, especialmente cuando hay una interrupción del drenaje. Suele haber una flora microbiana mixta, en gran medida saprófitos de la cavidad bucal. Las formas particularmente graves de sinusitis crónica están causadas por hongos (p. ej., mucormicosis), especialmente en diabéticos. Con una muy baja frecuencia, la sinusitis es un componente del *síndrome de Kartagener*, que comprende también bronquiectasias y *situs inversus* (Capítulo 16). Todas estas características son secundarias a una acción ciliar defectuosa. Aunque la mayor parte de las veces las sinusitis crónicas son más molestas que incapacitantes o graves, las infecciones tienen el inquietante potencial de extenderse a la órbita o penetrar en el hueso que las encierra, y producir una osteomielitis, o incluso en la bóveda craneal, causando tromboflebitis séptica de un seno venoso dural.

## LESIONES NECROTIZANTES DE LA NARIZ Y LAS VÍAS RESPIRATORIAS SUPERIORES

Las lesiones ulcerativas necrotizantes de la nariz y las vías respiratorias superiores pueden ser producidas por:

- La diseminación de infecciones micóticas (principalmente mucormicosis [Capítulo 9]), especialmente en el diabético.
- Granulomatosis de Wegener (expuesta en el Capítulo 12).
- Un proceso en otro tiempo denominado *granuloma letal de la línea media* o *reticulosis polimórfica*, que en la actualidad se considera que representa en la mayor parte de los casos un linfoma no hodgkiniano angiocéntrico, una neoplasia de células citolíticas naturales<sup>14</sup> (Capítulo 15). La ulceración y la infección bacteriana sobreañadida complican con frecuencia el proceso, confundiendo los cambios his-

tológicos con los producidos en ocasiones por la inflamación granulomatosa relacionada con tumores. Pueden encontrarse lesiones linfomatosas concomitantes en otros órganos y localizaciones. En otro tiempo, estas lesiones eran en alto grado mortales, debido al crecimiento incontrolado del linfoma, posiblemente con penetración en la bóveda craneal, o debido a una necrosis tumoral con infección bacteriana secundaria y diseminación hematogena de la infección. Actualmente, el tratamiento del linfoma con las técnicas habituales ha demostrado su eficacia, en muchos casos, para controlar el proceso destructivo.

## Nasofaringe

Aunque la mucosa nasofaríngea, las estructuras linfoides relacionadas y las glándulas pueden estar implicadas en una amplia gama de infecciones específicas (p. ej., difteria, mononucleosis infecciosa expuesta en otro capítulo) y también de tumores, los únicos trastornos aquí mencionados son las inflamaciones inespecíficas; los tumores se estudiarán más adelante por separado.

## INFLAMACIONES

La *faringitis* y la *amigdalitis* son acompañantes frecuentes de las infecciones de vías respiratorias superiores virales más habituales. Los virus con mayor frecuencia responsables son los numerosísimos rinovirus, echovirus y adenovirus, y con menos frecuencia, los virus sincitiales respiratorios y las diversas cepas del virus de la gripe. En los casos más habituales, existe un enrojecimiento y edema leve de la mucosa nasofaríngea, con hipertrofia reactiva de las estructuras linfoides relacionadas. Sobre estas afecciones virales pueden sobreañadirse infecciones bacterianas, o es posible que las bacterias sean los invasores primarios. Los agresores más comunes son los estreptococos  $\beta$ -hemolíticos, pero en ocasiones pueden estar implicados *Staphylococcus aureus* u otros patógenos. Formas particularmente graves de faringitis y amigdalitis se ven en lactantes y niños que aún no han desarrollado una inmunidad protectora frente a dichos agentes, y en adultos que se hacen susceptibles por neutropenia, alguna forma de inmunodeficiencia, diabetes incontrolada o desequilibrio de la flora bucal normal por tratamiento antibiótico. En estas circunstancias, pueden intervenir oportunistas microbianos. La mucosa nasofaríngea inflamada puede estar cubierta por una membrana exudativa (pseudomembrana), y las amígdalas nasopalatinas y palatinas pueden estar hipertrofiadas y recubiertas de exudado. Un aspecto típico consiste en amígdalas enrojecidas e hipertrofiadas (debido a hiperplasia linfoide reactiva), salpicadas por pequeños puntos de exudado que emana de las criptas amigdalares, denominado *amigdalitis folicular*.

La principal importancia de las «anginas» estreptocócicas reside en el posible desarrollo de complicaciones postestreptocócicas, por ejemplo, fiebre reumática (Capítulo 13) y glomerulonefritis (Capítulo 21). Se debate sobre si los episodios recurrentes de amigdalitis aguda favorecen el desarrollo de una amigdalitis crónica (la amigdalitis crónica verdadera es sumamente rara), pero sí pueden dejar una hipertrofia residual de tejido linfoide que invita a abandonarse en manos del otorrinolaringólogo.

## Tumores de la nariz, los senos y la nasofaringe

Los tumores son infrecuentes en estas localizaciones, pero abarcan toda la categoría de neoplasias mesenquimatosas y epiteliales<sup>14, 15</sup>. Se hará una breve mención de algunos tipos característicos.

**Angiofibroma nasofaríngeo.** Es un tumor muy vascularizado que aparece de forma casi exclusiva en varones adolescentes. A pesar de su naturaleza benigna, puede causar problemas clínicos graves debido a su tendencia a sangrar de forma profusa durante la cirugía.

**Papiloma invertido.** Es una neoplasia benigna, aunque localmente agresiva, que aparece tanto en la nariz como en los senos paranasales. Como su nombre indica, la proliferación papilomatosa del epitelio escamoso, en lugar de producir un crecimiento exofítico, se extiende hacia el interior de la mucosa con un patrón invertido (Fig. 17-7). Si no se extirpa adecuadamente, tiene una tasa alta de recurrencias, con la complicación potencialmente grave de invasión de la órbita o de la bóveda craneal; raras veces, puede desarrollar también un carcinoma. En algunos pacientes, se han identificado secuencias de ADN del VPH.

**Plasmacitomas aislados.** Estos plasmacitomas extramedulares (Capítulo 15) se originan en las estructuras linfoides adyacentes a la nariz y los senos. Pueden sobresalir dentro de estas cavidades como crecimientos polipoides, variando desde 1 cm a varios centímetros de diámetro, habitualmente cubiertos por una mucosa suprayacente intacta. La histología es la de un tumor maligno de células plasmáticas, y es idéntico al descrito en el Capítulo 15. Sólo en raras ocasiones estas lesiones progresan hasta un mieloma múltiple.

**Neuroblastomas olfatorios (estesi-neuroblastomas).** Son tumores sumamente malignos, poco frecuentes, compuestos por células redondas y pequeñas similares a neuroblastos, que crecen formando lobulillos y nidos rodeados por tejido conjuntivo vascularizado. Derivan, por lo general, de la parte superior y lateral de la nariz, a partir de las células de

origen neuroendocrino dispersas por la mucosa olfatoria. El diagnóstico diferencial de estas neoplasias comprende todos los tumores de células pequeñas (Capítulo 11), como el linfoma, el sarcoma de Ewing y el rabdomiosarcoma embrionario<sup>16</sup>. Las células tumorales tienen un origen neuroendocrino y presentan por tanto gránulos secretores rodeados por membrana en el estudio con microscopía electrónica; además, las técnicas de inmunohistoquímica demuestran que poseen enolasa específica de neuronas, proteína S-100 y cromogranina. Aunque se pueden clasificar como tumores neuroectodérmicos primitivos, muchos de estos tumores no presentan la translocación 11;22 o los productos del gen de la fuscina típicos del sarcoma de Ewing del hueso (Capítulo 28) y de otros tumores neuroectodérmicos primitivos<sup>16</sup>. Además, algunos de estos tumores también muestran una trisomía 8. Los neuroblastomas olfatorios tienden a metastatizar de forma extensa. Las combinaciones de cirugía, radioterapia y quimioterapia dan lugar a una tasa de supervivencia a los 5 años del 50 al 70 %.

**Carcinoma nasofaríngeo.** Este tumor se caracteriza por una distribución geográfica distintiva, una fuerte relación anatómica con el tejido linfoides y una asociación con la infección por el VEB. Adopta uno de los tres patrones siguientes: 1) carcinoma epidermoide queratinizante; 2) carcinoma epidermoide no queratinizante, y 3) carcinoma indiferenciado que tiene un abundante infiltrado linfocítico no neoplásico. El último patrón ha sido denominado a menudo, de forma errónea, *linfoepitelioma*.

Tres tipos de influencia intervienen, al parecer, en el origen de estas neoplasias: 1) herencia; 2) edad, y 3) infección por el VEB. Los carcinomas nasofaríngeos son particularmente comunes en diversas zonas de África, donde constituyen el cáncer más común en la infancia. Por el contrario, en el sur de China representan el cáncer más común en adultos y raras veces aparecen en niños. En Estados Unidos, son infrecuentes tanto en adultos como en niños. El ambiente puede desempeñar algún papel en esta distribución, debido a que la migración desde una zona de alta incidencia hasta una zona de incidencia baja se sigue a lo largo de generaciones por un descenso progresivo en la incidencia. El genoma del VEB se ha identificado en las células epiteliales del tumor (no en los linfocitos) de la mayor parte de los tumores indiferenciados o carcinomas nasofaríngeos epidermoides no queratinizantes<sup>18</sup>. Su papel en la patogenia de este tumor se expone en el Capítulo 8.



Figura 17-7

Papiloma invertido. Las masas de epitelio escamoso crecen hacia adentro; por ello, el término de *invertido*. (Cortesía del Dr. James Gulizia, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

**MORFOLOGÍA.** Histológicamente, las lesiones epidermoides queratinizantes y no queratinizantes se parecen, en cierta medida, a los carcinomas epidermoides bien diferenciados y poco diferenciados que surgen en otras localizaciones. La variante indiferenciada se compone de grandes células epiteliales con núcleos vesiculares redondos u ovales, nucléolos prominentes y bordes celulares indistinguibles, dispuestas de forma sincitial (Fig. 17-8). Mezclados con las células epiteliales, existen linfocitos abundantes, maduros y de aspecto normal. Las tres variantes histológicas se presentan en forma de masas en la nasofaringe o, a veces, en otras localizaciones, como las amígdalas, parte posterior de la lengua o vías respiratorias superiores.

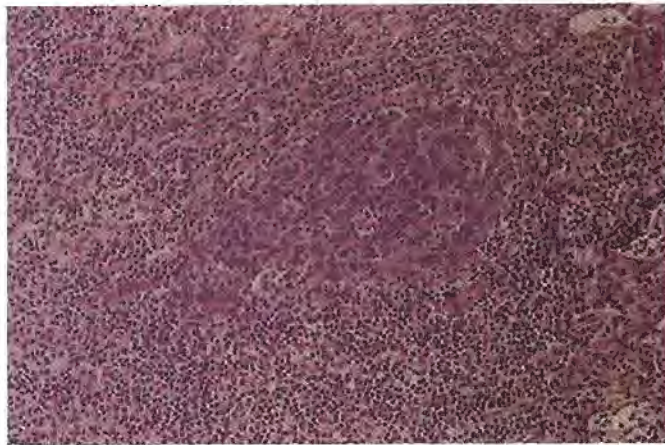


Figura 17-8

Carcinoma nasofaríngeo de tipo linfocitoma. Los nidos sincitiales de epitelio aparecen rodeados por linfocitos. (Cortesía del Dr. James Gulizia, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

Los carcinomas nasofaríngeos muestran un crecimiento silente hasta que se hacen irrefrescables y, a menudo, se diseminan a los ganglios cervicales o zonas distantes. La radioterapia es la modalidad estándar de tratamiento, y en la mayor parte de los estudios da lugar a unas tasas de supervivencia a los 3 años del 50 al 70 %. El carcinoma indiferenciado es el más radiosensible, y el queratinizante, el menos radiosensible.

## Laringe

Los trastornos más comunes de la laringe son las inflamaciones. Los tumores son infrecuentes, pero son susceptibles de resección, aunque a menudo a costa de una pérdida de la voz natural.

## INFLAMACIONES

La laringitis puede aparecer como la única manifestación de una agresión alérgica, viral, bacteriana o química, aunque por lo general forma parte de una infección generalizada de la vía respiratoria superior o es el resultado de una fuerte exposición al humo del tabaco. La laringe también puede afectarse en muchas enfermedades infecciosas generales como, por ejemplo, la tuberculosis y la difteria. Aunque la mayor parte de las afectaciones infecciosas inespecíficas se resuelven espontáneamente, a veces pueden ser graves, especialmente en la lactancia y la infancia, cuando la congestión mucosa, la exudación o el edema pueden ocasionar una obstrucción laríngea. En particular, la laringoepiglottitis, causada por *Haemophilus influenzae* o por estreptococos  $\beta$ -hemolíticos en lactantes y niños pequeños con sus pequeñas vías respiratorias, puede inducir una tumefacción súbita de la epiglotis y cuerdas vocales que origine una urgencia médica potencialmente mortal. Esta forma de enfermedad es rara en los adultos, debido al gran tamaño de la laringe y a los potentes músculos accesorios de la respiración. El *crup* es el nombre dado a la laringotraqueobronquitis en los niños, en quienes el estrechamiento inflamatorio de la vía respiratoria produce un estridor inspirato-

rio que asusta a los padres. Las formas más comunes de laringitis, sobre todo en grandes fumadores, constituyen una predisposición importante para el desarrollo de cambios epiteliales escamosos en la laringe y, en ocasiones, un carcinoma florido.

## NÓDULOS REACTIVOS (PÓLIPOS DE LAS CUERDAS VOCALES)

Los nódulos reactivos, también llamados pólipos, se desarrollan a veces sobre las cuerdas vocales, sobre todo en grandes fumadores o en personas que imponen una gran tensión a sus cuerdas vocales (*nódulos de los cantantes*). Los adultos, principalmente los varones, se afectan con mayor frecuencia. Estos nódulos constituyen excrescencias lisas, redondas, sésiles o pedunculadas, en general de sólo unos milímetros en su dimensión mayor, que se suelen localizar sobre las cuerdas vocales verdaderas. Suelen estar cubiertas por un epitelio escamoso que puede hacerse queratósico, hiperplásico o, incluso, ligeramente displásico. El núcleo del nódulo consiste habitualmente en un tejido conjuntivo mixoide laxo que, en ocasiones, es fibrótico en grado variable o está punteado por numerosos conductos vasculares. Cuando los nódulos de cuerdas vocales opuestas se comprimen entre sí, la mucosa puede ulcerarse.

Debido a su localización estratégica, con la correspondiente mayor infiltración inflamatoria del núcleo de la lesión, cambian de forma característica el carácter de la voz y, a menudo, causan una ronquera progresiva. Casi nunca dan lugar a cánceres.

## CARCINOMA DE LA LARINGE

**Secuencia de hiperplasia, displasia, carcinoma.** En la laringe se puede observar un espectro de alteraciones epiteliales. Estas alteraciones se denominan, de un extremo al otro, hiperplasia, hiperplasia atípica, displasia, carcinoma *in situ* y carcinoma infiltrante<sup>19</sup>. Desde el punto de vista macroscópico, las alteraciones epiteliales pueden consistir en engrosamientos focales blanquecinos o de coloración roja y de superficie lisa o rosada debido a la queratosis, o bien en lesiones de color blanquecino-rosado, verrugosas y ulceradas, de configuración irregular y con aspecto similar al del cáncer.

Cuando se observan por primera vez, los engrosamientos de carácter ordenado casi no presentan potencial de transformación maligna, aunque el riesgo aumenta hasta el 1 al 2 % en un período de 5 a 10 años, en lo que se refiere a la displasia leve, y hasta el 5 a 10%, en la displasia grave. En esencia, *son niveles graduales de hiperplasia epitelial de las cuerdas vocales verdaderas, y la probabilidad de que se desarrolle un carcinoma florido es directamente proporcional al nivel de atipia citológica cuando se observa la lesión por primera vez*. Solamente el estudio anatomopatológico permite determinar la gravedad de las alteraciones.

Las diferentes alteraciones descritas se relacionan a menudo con el consumo de tabaco, y el riesgo es proporcional al nivel de exposición. En efecto, y mientras no se produzca un cáncer florido, estas alteraciones presentan con frecuencia regresión tras la interrupción del hábito de fumar. Sin embargo, el alcohol también constituye claramente un factor de riesgo,

y existen otros factores que pueden contribuir a incrementar este riesgo, como factores nutricionales, exposición al amianto e irradiación<sup>20,21</sup>. En aproximadamente el 5 % de los casos se pueden observar secuencias del VPH<sup>7</sup>.

**MORFOLOGÍA.** Aproximadamente, el 95% de los carcinomas laríngeos son lesiones típicamente epidermoides. Los adenocarcinomas son bastante infrecuentes y se originan presumiblemente en las glándulas mucosas. El tumor se origina habitualmente en las cuerdas vocales, pero también puede hacerlo por encima o por debajo de las mismas, en la epiglotis o los pliegues ariepiglóticos, o bien en las senos piriformes. Los tumores confinados a la laringe propiamente dicha se denominan **intrínsecos**, mientras que los que se originan fuera de la misma o se extienden a otras zonas se denominan **extrínsecos**. Los carcinomas epidermoides de la laringe presentan el mismo patrón de crecimiento que el resto de los carcinomas epidermoides. Se inician como lesiones *in situ* que posteriormente presentan un aspecto grisáceo perlado, como placas arrugadas, en la superficie mucosa y que finalmente se ulceran y presentan un aspecto protuyente (Fig. 17-9). El grado de anaplasia de los tumores laríngeos es muy variable. En ocasiones, se observan abundantes células gigantes tumorales y múltiples imágenes de mitosis atípicas. Como cabe esperar en las lesiones que se originan por exposición recurrente a carcinógenos ambientales, la mucosa adyacente puede presentar hiperplasia epidermoide con focos de displasia o incluso carcinoma *in situ*.

El carcinoma de la laringe se manifiesta clínicamente mediante ronquera persistente. Al inicio, aproximadamente el 60 % de estos tumores está confinado en la laringe; debido a ello, el pronóstico es mejor que el de los cánceres que se han diseminado a estructuras adyacentes. Más adelante, los tumores laríngeos pueden producir dolor, disfagia y hemoptisis. Los pacientes que presentan este proceso tumoral son extremadamente vulnerables a infecciones secundarias de la lesión ulcerada. Mediante cirugía, radioterapia o la combinación de ambas modalidades terapéuticas, muchos pacientes se pueden curar, aunque aproximadamente la tercera parte de los mismos fallece debido a la enfermedad. La causa habitual de muerte es la infección de las vías respiratorias distales o la aparición de metástasis diseminadas y caquexia.

## PAPILOMA ESCAMOSO Y PAPILOMATOSIS

Los papilomas escamosos laríngeos son tumores benignos, que afectan habitualmente a las cuerdas vocales verdaderas formando excrescencias blandas y aframbuesadas que casi nunca alcanzan un tamaño mayor de 1 cm de diámetro (Fig. 17-10). En el estudio histológico, el papiloma está formado por múltiples proyecciones delgadas y digitiformes, sostenidas por ejes fibrovasculares centrales y cubiertas por un epitelio escamoso estratificado ordenado y con características citológicas típicas. Cuando el papiloma se localiza en el borde libre de la cuerda vocal, los microtraumatismos pueden dar lugar a ulceración que se puede acompañar de hemoptisis.

Los papilomas suelen ser únicos en el adulto, pero con frecuencia son múltiples en el niño, en el que se denominan *papilomatosis laríngea juvenil*<sup>22</sup>. Sin embargo, en el adulto también

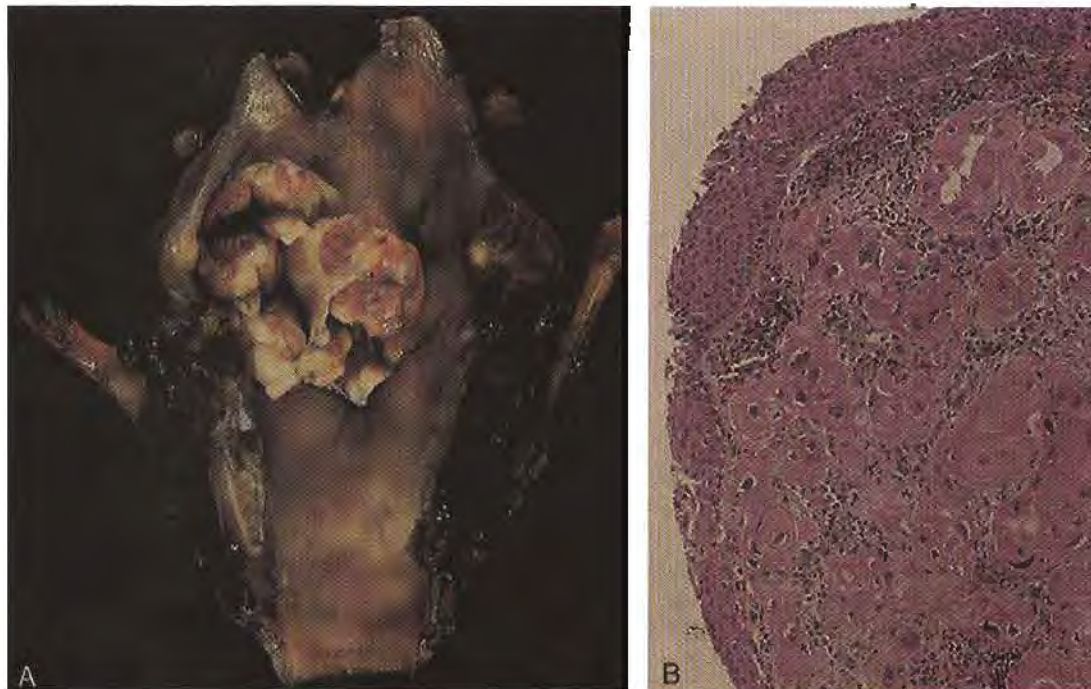


Figura 17-9

A. Carcinoma laríngeo. Se puede observar una gran lesión ulcerada y protuyente que afecta a la cuerda vocal y al seno piriforme. B. Aspecto histológico de un carcinoma epidermoide laríngeo. Se puede observar el epitelio atípico de revestimiento y las células neoplásicas queratinizante invasoras en la submucosa.



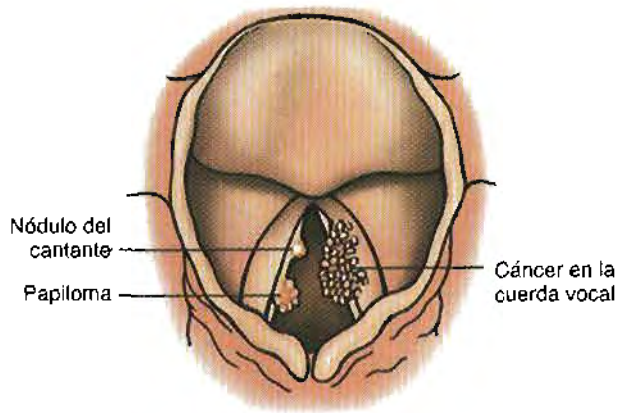


Figura 17-10

Comparación esquemática de un papiloma benigno y un carcinoma exófitico de la laringe para destacar su aspecto tan diferente.

se pueden observar papilomas múltiples recurrentes. Estas lesiones están producidas por los VPH tipos 6 y 11, no se malignizan y a menudo recidivan. Suelen regresar espontáneamente durante la pubertad, aunque algunos pacientes deben soportar numerosas intervenciones quirúrgicas antes de que se produzca esta regresión. La transformación neoplásica es infrecuente.

## OÍDO

Aunque los trastornos del oído raras veces acortan la duración de la vida, pueden deteriorar su calidad. Los trastornos otológicos más comunes, en orden descendente de frecuencia, son: 1) otitis aguda y crónica (que afectan más a menudo al oído medio y la mastoidea), que a veces conducen a un colesteatoma; 2) otosclerosis sintomática; 3) pólipos otológicos; 4) laberintitis; 5) carcinomas, generalmente de oído externo, y 6) paragangliomas, que se encuentran en su mayoría en el oído medio. Sólo se describirán aquellos procesos que tengan unos rasgos morfológicos característicos. Los paragangliomas se expondrán más adelante. Todas estas entidades se van a comentar aquí, salvo la laberintitis, que tiene pocos cambios morfológicos característicos.

## Lesiones inflamatorias

Las inflamaciones del oído, *otitis media, aguda o crónica*, aparecen principalmente en lactantes y niños. Suelen producir un exudado seroso (cuando son de origen viral), aunque puede volverse supurativo cuando se superpone una infección bacteriana. Los agresores más comunes son *Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae* y estreptococos  $\beta$ -hemolíticos.

Los brotes repetidos de otitis media aguda con resolución insuficiente conducen a una enfermedad crónica. Los agentes causales de enfermedad crónica suelen ser *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* u hongos y, a veces, una flora mixta extensa. La infección crónica tiene el potencial de perforar el tímpano, afectando a los huesecillos o al laberinto, diseminándose a los espacios mastoideos, e incluso penetrando en

la bóveda craneal para producir una cerebritis temporal o un absceso. La otitis media en personas diabéticas, cuando está causada por *P. aeruginosa*, es especialmente agresiva y se disemina ampliamente (otitis media necrotizante destructiva).

Los *colesteatomas* asociados con la otitis media crónica no son neoplasias ni contienen siempre colesterol. Más bien, se trata de lesiones quísticas de 1 a 4 cm de diámetro, tapizadas por un epitelio escamoso queratinizante o un epitelio metaplásico mucosecretor, y llenas de restos amorfos (en gran medida derivados de la descamación). A veces, contienen espculas de colesterol. Los acontecimientos implicados en su desarrollo no están claros, pero se ha propuesto que la inflamación crónica y la perforación del tímpano con crecimiento hacia el interior del epitelio escamoso o metaplasia del revestimiento epitelial secretor del oído medio son responsables de la formación de un nido de células escamosas que se hace quístico. Una reacción inflamatoria crónica rodea el quiste queratinoso. A veces, su rotura no sólo aumenta la reacción inflamatoria, sino que también induce la formación de células gigantes que engloban escamas parcialmente necróticas y otros restos fragmentados. Estas lesiones, en virtud de su progresiva hipertrofia, pueden erosionar los huesecillos, el laberinto y el hueso adyacente o el tejido blando circundante, y en ocasiones producen masas cervicales visibles.

## Otosclerosis

Como su nombre implica, esta afección hace referencia al depósito óseo anómalo en el oído medio, cerca de los márgenes de la ventana oval, donde se fija la base del estribo. Suele afectar a ambos oídos. Al principio, hay una anquilosis fibrosa de la base del estribo, seguida con el tiempo por un sobrecrecimiento óseo que la fija a la ventana oval. El grado de inmovilización rige la gravedad de la pérdida auditiva. Esta afección suele comenzar en los primeros decenios de la vida; grados mínimos de este trastorno son sumamente comunes en Estados Unidos entre adultos jóvenes y de mediana edad, pero por suerte la otosclerosis sintomática más grave es relativamente infrecuente. En la mayor parte de los casos, es un proceso familiar, consecuencia de una transmisión autosómica dominante con penetrancia variable. La base para el sobrecrecimiento óseo es totalmente oscura, pero al parecer representa una falta de equilibrio entre la resorción ósea normal y la formación de hueso. Por tanto, comienza con una resorción ósea, seguida por fibrosis y vascularización del hueso temporal inmediatamente alrededor de la membrana oval, que con el tiempo es sustituida por un hueso denso nuevo que fija la base del estribo. En la mayor parte de los casos, el proceso es lentamente progresivo con el paso de los años, conduciendo finalmente a una intensa pérdida auditiva.

## Tumores

La gran variedad de tumores epiteliales y mesenquimatosos que surgen en el oído (externo, medio e interno) son infrecuentes, salvo los epiteliomas basocelulares o espinocelulares del pabellón auricular (oído externo). Estos carcinomas suelen aparecer en varones ancianos y se cree que están asociados con la radiación actínica. Por el contrario, los del interior del

conducto suelen ser carcinomas epidermoides, que aparecen en mujeres de mediana edad o ancianas y que no se asocian con la exposición solar. Morfológicamente, cualquiera que sea su origen, se asemejan a sus homólogos en otras localizaciones cutáneas, comenzando en forma de pápulas que se extienden y, finalmente, erosionan e invaden localmente. Ni las lesiones basocelulares ni las espinocelulares del pabellón auricular se extienden, por lo general, más allá de una invasión local, pero los carcinomas epidermoides que surgen en el conducto externo pueden invadir la cavidad craneal o metastatizar a los ganglios regionales, e incluso son responsables de una mortalidad a los 5 años de cerca del 50 %.

## CUELLO

La mayor parte de los procesos que afectan al cuello se han descrito en otras secciones (p. ej., los carcinomas epidermoides y basocelulares de la piel, melanocarcinomas, linfomas), o son sólo un componente de un trastorno general (p. ej., erupciones cutáneas generalizadas, la linfadenopatía de la mononucleosis infecciosa o la amigdalitis). Resta por considerar aquí las escasas lesiones infrecuentes exclusivas del cuello.

### Quiste branquial (quiste linfoepitelial)

Estos quistes benignos, que habitualmente aparecen en la superficie anterolateral del cuello, derivan de restos de los arcos branquiales o, como muchos piensan, de inclusiones durante el desarrollo de glándulas salivales dentro de los ganglios linfáticos cervicales<sup>23</sup>. Cualquiera que sea su origen, se trata de quistes circunscritos, de 2 a 5 cm de diámetro, con paredes fibrosas generalmente revestidas por un epitelio escamoso estratificado o cilíndrico pseudoestratificado con un intenso infiltrado linfocítico subyacente o, más a menudo, un tejido linfoide bien desarrollado con folículos reactivos. El contenido del quiste puede ser claro, un líquido acuoso a mucinoso, o puede contener restos celulares granulares descamados. Los quistes aumentan de tamaño de forma muy lenta con el paso de los años, rara vez son asiento de transformación cancerosa y, generalmente, se extirpan con facilidad. A veces, aparecen lesiones similares en la glándula parótida o en la cavidad bucal, por debajo de la lengua.

### Quiste del conducto tirogloso

Embriológicamente, el primordio tiroideo comienza en la región del agujero ciego, en la base de la lengua y, a medida que la glándula se desarrolla, desciende hasta su localización definitiva en la cara anterior del cuello. Pueden persistir restos de este conducto del desarrollo, produciendo quistes, de 1 a 4 cm de diámetro, que pueden estar revestidos por un epitelio escamoso estratificado, cuando el quiste está cerca de la base de la lengua, o por un epitelio cilíndrico pseudoestratificado, en localizaciones más inferiores. Obviamente, también se pueden encontrar patrones de transición. La pared de tejido conjuntivo del quiste puede hospedar agregados linfoides o restos de tejido tiroideo reconocible. Si la extirpación no es comple-

ta, cabe esperar una recurrencia tenaz. La transformación maligna dentro del epitelio de revestimiento es rara, aunque se ha observado en alguna ocasión.

## Paraganglioma (tumor del cuerpo carotídeo)

Los paraganglios son agrupaciones de células neuroendocrinas dispersas por todo el cuerpo, algunos conectados con el sistema nervioso simpático y otros con el sistema nervioso parasimpático. La mayor colección de estas células se encuentra en la médula suprarrenal, y los tumores de estas células se denominan *feocromocitomas* (Capítulo 26). No es sorprendente que los tumores derivados de los paraganglios extrasuprarrenales, como los del cuerpo carotídeo, se conozcan como *paragangliomas*<sup>24</sup>. Los paragangliomas aparecen en dos localizaciones generales:

- Paraganglios paravertebrales (p. ej., órgano de Zuckerkandl y, raras veces, en la vejiga). Estos tumores tienen conexiones simpáticas, son cromafín positivos, y casi la mitad elaboran catecolaminas, al igual que los feocromocitomas.
- Los paraganglios relacionados con los grandes vasos de la cabeza y cuello, la denominada cadena aorticopulmonar, entre ellos los *cuerpos carotídeos*; cuerpos aórticos; ganglios yuglotimpánicos; ganglio nudoso del nervio vago y agrupaciones localizadas en la cavidad bucal, nariz, nasofaringe, laringe y órbita. Están inervados por el sistema nervioso parasimpático y sus tumores se conocen como *paragangliomas no cromafínes*. No es frecuente que estos tumores liberen catecolaminas, pero debido a que las células neuroendocrinas que constituyen estas lesiones son sensibles a las tensiones del oxígeno y dióxido de carbono dentro de los vasos adyacentes, los tumores se conocen, en ocasiones, como *quimiodectomas*.

**MORFOLOGÍA.** El tumor del cuerpo carotídeo es un prototipo de paraganglioma parasimpático. Raras veces supera los 6 cm de diámetro, y aparece cerca de la bifurcación de la arteria carótida común, o rodeándola. El tejido tumoral es rojo-rosado o pardo. Las características microscópicas de todos los paragangliomas, cualquiera que sea su origen, son sumamente uniformes. Están compuestos por nidos (*zellballen*) de células principales poligonales rodeadas por trabéculas de células alargadas fibrosas sustentaculares<sup>10</sup>. Las células tumorales tienen un citoplasma abundante, claro o granular, eosinófilo, y núcleos más bien uniformes, redondos u ovoides, a veces vesiculares (Fig. 17-11). En la mayor parte de los tumores existe poco pleomorfismo celular, y las mitosis son escasas. La microscopía electrónica revela, a menudo, gránulos neuroendocrinos bien delimitados en los tumores paravertebrales, pero tienden a ser escasos en los tumores no funcionantes. Sin embargo, las células de la mayor parte de los tumores son argirófilas y, mediante técnicas de inmunohistoquímica, revelan marcadores neuroendocrinos (enolasa inespecífica, proteína S-100, cromogranina) así como, posiblemente, otros productos bioactivos (p. ej., serotonina, gastrina, somatostatina y bombesina).

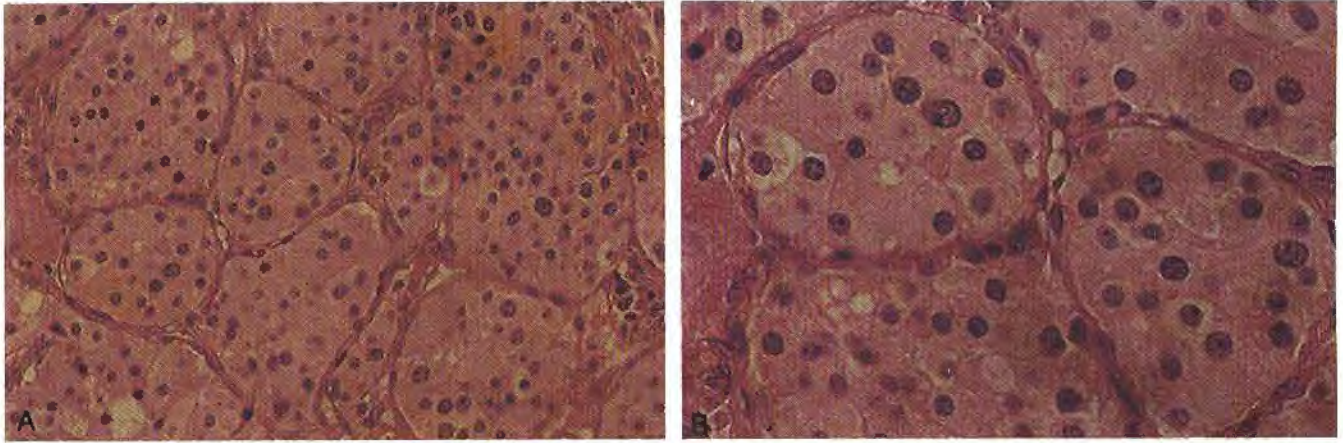


Figura 17-11

Tumor del cuerpo carotídeo. A. Imagen a pequeño aumento en la que se observan los nidos tumorales separados por tabiques (zellballen). B. Imagen a gran aumento en la que se pueden observar las células tumorales grandes, eosinófilas y ligeramente vacuoladas con células sustentaculares alargadas de los tabiques.

Los tumores del cuerpo carotídeo (y los paragangliomas en general) son infrecuentes. Suelen aparecer en el sexto decenio de la vida. Suelen presentarse de forma aislada y esporádica, pero pueden ser familiares, con una transmisión autosómica dominante, en el síndrome de la neoplasia endocrina múltiple (MEN) de tipo II (Capítulo 26) y, en este caso, son con frecuencia múltiples y, a veces, bilateralmente simétricos. Los tumores del cuerpo carotídeo recurren con frecuencia después de una resección incompleta y, a pesar de su aspecto benigno, muchos metastatizan localmente y a distancia. Cerca del 50 % son finalmente mortales, debido a su crecimiento infiltrante. Por desgracia, es casi imposible determinar histológicamente cuál va a ser la evolución clínica de un tumor del cuerpo carotídeo; las mitosis, el pleomorfismo e incluso la invasión vascular son datos poco fiables a este respecto<sup>25</sup>.

## GLÁNDULAS SALIVALES

Existen tres glándulas salivales principales (parótida, submandibular y sublingual), así como innumerables glándulas salivales menores distribuidas por toda la mucosa de la cavidad bucal. Todas estas glándulas, especialmente las principales o mayores, pueden ser objeto de inflamación o del desarrollo de neoplasias.

### Inflamación (sialadenitis)

La sialadenitis puede ser de origen viral, bacteriana o autoinmunitaria. La forma más frecuente de sialadenitis viral es la parotiditis, en la que se afectan habitualmente las glándulas salivales mayores, en particular las parótidas (parotiditis epidémica). Otras glándulas (p. ej., el páncreas y los testículos) también pueden afectarse. Una enfermedad autoinmunitaria es la base de los cambios salivales inflamatorios del síndrome de Sjögren, expuesto en el Capítulo 7. En esta afección, la afectación difusa de las glándulas salivales y mucosecretoras de la

mucosa nasal induce una *xerostomía* (boca seca); la afectación asociada de las glándulas lagrimales produce los ojos secos (*queratoconjuntivitis seca*). La combinación de hipertrofia inflamatoria de las glándulas salivales y lagrimales con xerostomía se denomina, en ocasiones, *síndrome de Mikulicz*, un término equívoco para abarcar todas las formas de afectación de estas glándulas, entre ellas la sarcoidosis, la leucemia, el linfoma y otros tumores, que en ocasiones acompañan a la xerostomía. La xerostomía también puede ser secundaria a la atrofia inducida por radiación de la glándula salival o a fármacos (p. ej., antihistamínicos, fenotiazinas).

**Sialolitiasis y sialadenitis inespecífica.** La sialadenitis bacteriana inespecífica que afecta con mayor frecuencia a las glándulas salivales mayores, especialmente a las glándulas submandibulares, es una afección infrecuente y habitualmente secundaria a una obstrucción ductal producida por cálculos (*sialolitiasis*). Los agentes agresores comunes son *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus viridans*. La formación de cálculos está relacionada, en ocasiones, con una obstrucción de los orificios de las glándulas salivales por restos alimentarios o por edema alrededor del orificio tras un traumatismo. Con frecuencia, estos cálculos tienen un origen poco claro. La deshidratación con disminución de la función secretora también puede predisponer a una invasión bacteriana secundaria, como ocurre en ocasiones en pacientes que reciben un tratamiento prolongado con fenotiazinas, que reducen la secreción salival. Quizá la deshidratación con disminución de la secreción explique el desarrollo de parotiditis supurativa en pacientes ancianos con antecedente reciente de cirugía torácica o abdominal mayor.

Sea cual sea su origen, el proceso obstructivo y la invasión bacteriana conducen a una inflamación inespecífica de las glándulas afectadas, que puede ser en gran parte intersticial o, cuando es inducida por estafilococos u otros microorganismos piógenos, puede asociarse con una necrosis supurativa manifiesta y formación de un absceso. La afectación unilateral de una sola glándula es la norma. La afectación inflamatoria produce una hipertrofia dolorosa y, a veces, una secreción ductal purulenta.

## Tumores

Dada su morfología normal relativamente poco compleja, las glándulas salivales dan lugar a una sorprendente variedad de tumores benignos y malignos<sup>26-29</sup>. En la Tabla 17-2, se muestra una clasificación de los tumores benignos y malignos, y su incidencia relativa; la tabla no incluye los raros tumores mesenquimales benignos y malignos.

Como se indica en la Tabla 17-2, sólo unas relativamente escasas neoplasias epiteliales conforman más del 90 % de los tumores de las glándulas salivales, y, por tanto, la exposición posterior se restringirá a ellas. En conjunto, estas neoplasias son relativamente infrecuentes y representan menos del 2 % de los tumores en el ser humano. Cerca del 65 al 80 % se originan en la parótida, un 10 % en la glándula submandibular y el resto en las glándulas salivales menores, entre ellas las glándulas sublinguales. Entre el 15 y el 30 % de los tumores localizados en las glándulas parótidas son malignos, frente al casi 40 % de los localizados en las glándulas submandibulares, el 50 % de los de las glándulas salivales menores y el 70 a 90 % de los tumores sublinguales<sup>18</sup>. *La probabilidad, por tanto, de que un tumor de una glándula salival sea maligno es inversamente proporcional al tamaño de la glándula.*

Estos tumores suelen aparecer en adultos, con un leve predominio femenino, aunque casi el 5 % aparecen en niños menores de 16 años. Por razones desconocidas, los tumores de Warthin se observan con mucha mayor frecuencia en varones. Los tumores benignos aparecen sobre todo en el quinto a sexto decenio de la vida. Los malignos, por término medio, aparecen un poco más tarde. Independientemente del patrón histológico, las neoplasias de las glándulas parótidas producen tumefacciones características por delante y por debajo de la oreja. Generalmente, cuando se diagnostican por primera vez, tanto las lesiones benignas como las malignas oscilan entre los 4 y 6 cm de diámetro, y son móviles con la palpación excepto en caso de tumores malignos desatendidos. Aunque se sabe que los tumores benignos están presentes varios meses o años antes de que el paciente solicite atención clínica, los cánceres parecen hacerlo con mayor prontitud, posiblemente debido a su crecimiento más rápido. Sin embargo, a la larga, no existen criterios fiables para diferenciar, según la clínica, las

lesiones benignas de las malignas, y es necesaria una evaluación morfológica.

## ADENOMA PLEOMORFO

Debido a su gran diversidad histológica, estas neoplasias han sido denominadas también *tumores mixtos*. Representan casi el 60 % de los tumores de la parótida, son menos frecuentes en las glándulas submandibulares y son relativamente raros en las glándulas salivales menores. En esencia, son tumores epiteliales benignos con diferenciación epitelial y mesenquimal. Por tanto, están compuestos por elementos epiteliales dispersos en una matriz de tejido bialino, mixoide, condroide (cartilaginoso) e incluso óseo. En algunos tumores, predominan los elementos epiteliales, y en otros sólo están presentes en focos muy dispersos.

Se sabe poco acerca del origen de estos tumores, excepto que la exposición a radiación incrementa el riesgo de padecerlos<sup>27</sup>. También es incierta la histogénesis de sus diferentes componentes, aunque en la actualidad se contempla la posibilidad de que todos los elementos neoplásicos, incluyendo los de aspecto mesenquimal, tengan un origen mioepitelial o en las células ductales de reserva (de ahí su denominación de *adenoma pleomorfo*).

**MORFOLOGÍA.** La mayor parte de los adenomas pleomorfos se presentan en forma de masas básicamente redondeadas, bien delimitadas, que rara vez superan los 6 cm de diámetro mayor (Fig. 17-12). Aunque están encapsulados, en algunos casos la cápsula no está totalmente desarrollada, y el crecimiento expansivo produce protrusiones a modo de lenguas en la glándula circundante, haciendo que la enucleación del tumor (al contrario que la parotidectomía limitada) sea peligrosa. La superficie de corte es blanco-grisácea, con áreas abigarradas de material mixoide y áreas translúcidas de material condroide.

La característica histológica dominante es la gran heterogeneidad mencionada. Los elementos epiteliales, que se asemejan a células ductales y mioepiteliales, están dispuestos en formaciones ductales, ácinos, túbulos irregulares, cordones o láminas de células. Estos elementos se encuentran típicamente dispersos dentro de un fondo de tejido mixoide laxo de tipo mesenquimatoso, que contiene islotes de condroide y, raras veces, focos de hueso (Fig. 17-13). A veces, las células epiteliales forman conductos bien desarrollados revestidos por células cuboides a columnares con una capa subyacente de células mioepiteliales pequeñas, intensamente cromáticas. En otros casos, puede haber cordones o láminas de células mioepiteliales. En la mayor parte de los casos, no hay displasia epitelial ni actividad mitótica evidente. No existen diferencias entre la conducta biológica de los tumores compuestos principalmente por elementos epiteliales y la de los compuestos sólo de elementos de aspecto mesenquimal.

**Manifestaciones clínicas.** Estos tumores aparecen como masas indoloras, bien delimitadas, móviles y de crecimiento lento, en la parótida o en las zonas correspondientes a la glándula submandibular o en la cavidad bucal. La tasa de recidiva

**Tabla 17-2. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA E INCIDENCIA APROXIMADA DE LOS TUMORES BENIGNOS Y MALIGNOS DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES**

Benignos	Malignos
Adenoma pleomorfo (tumor mixto) (50 %)	Carcinoma mucoepidermoide (15 %)
Tumor de Warthin (5-10 %)	Adenocarcinoma (SNOE) (10 %)
Oncocitoma (1 %)	Carcinoma de células acinares (5 %)
Otros adenomas (5-15 %)	Carcinoma adenoide quístico (5 %)
Adenoma de células basales	Tumor mixto maligno (3-5 %)
Adenoma canalicular	Carcinoma epidermoide (1 %)
Papilomas ductales	Otros carcinomas (2 %)

SNOE, sin ninguna otra especificación. Datos tomados de Ellis GL, Auclair PL: Tumors of the Salivary Gland. Atlas of Tumor Pathology, Third Series, Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1996.

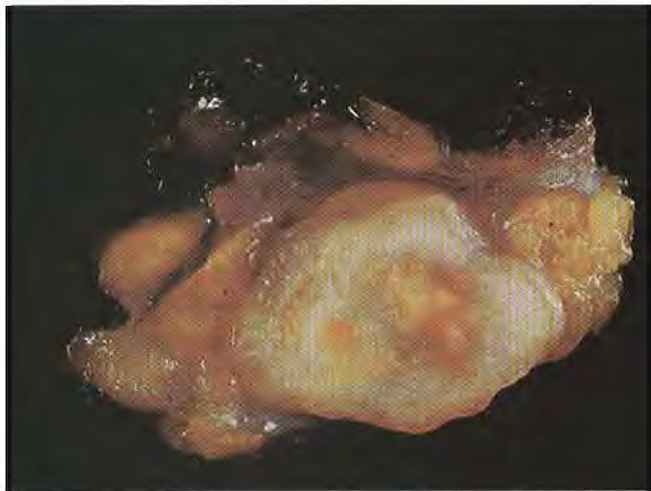


Figura 17-12

Adenoma pleomorfo de la parótida. La superficie de corte del tumor blanquecino-amarillento muestra una lesión bien circunscrita que protruye por encima del nivel de la glándula que lo rodea.

(quizás meses o años después) con una parotidectomía adecuada es de casi el 4 %, pero con los intentos de enucleación se aproxima al 25 %, debido a la incapacidad para reconocer durante la intervención las diminutas protrusiones de la masa principal.

De forma infrecuente surge un carcinoma en un adenoma pleomorfo, lo que se conoce como *carcinoma ex adenoma pleomorfo* o *tumor mixto maligno*. La incidencia de transformación maligna aumenta con la duración del tumor, y es de aproximadamente el 2 % en los tumores con una evolución de menos de 5 años y de casi el 10 % en aquellos con 15 o más

años de duración. Generalmente, el cáncer toma la forma de un adenocarcinoma o un carcinoma indiferenciado y, a menudo, elimina casi por completo los últimos vestigios del adenoma pleomorfo preexistente; no obstante, para apoyar el diagnóstico de carcinoma ex adenoma pleomorfo, deben hallarse restos reconocibles del mismo. Lamentablemente, estos cánceres se encuentran dentro de las neoplasias más agresivas de las glándulas salivales, siendo responsables de un 30 a un 50 % de mortalidad a los 5 años.

### TUMOR DE WARTHIN (CISTADENOMA PAPILAR LINFOMATOSO)

Esta curiosa neoplasia benigna con su nombre histológico intimidante es la segunda neoplasia más común de las glándulas salivales. Aparece casi siempre en la glándula parótida (el único tumor prácticamente restringido a la parótida) y es más frecuente en varones que en mujeres, habitualmente en el quinto a sexto decenio de la vida. Cerca del 10 % son multifocales, y un 10 % bilaterales. Los fumadores presentan un riesgo de padecer este tumor ocho veces superior al de los no fumadores.

**MORFOLOGÍA.** La mayor parte de los tumores de Warthin (a veces llamados adenolinfomas) son masas encapsuladas, redondas u ovales, de 2 a 5 cm de diámetro, que surgen en la gran mayoría de los casos en la glándula parótida superficial, donde se palpan con facilidad. El corte transversal revela una superficie de color gris pálido, punteada por espacios quísticos estrechos o a modo de hendiduras, rellenos con una secreción mucinosa o serosa. Microscópicamente, estos espacios están revestidos por una doble capa de células epiteliales que descansa sobre una estroma linfóide densa, formando, en ocasiones, centros germinales (Fig. 17-14). Con fre-

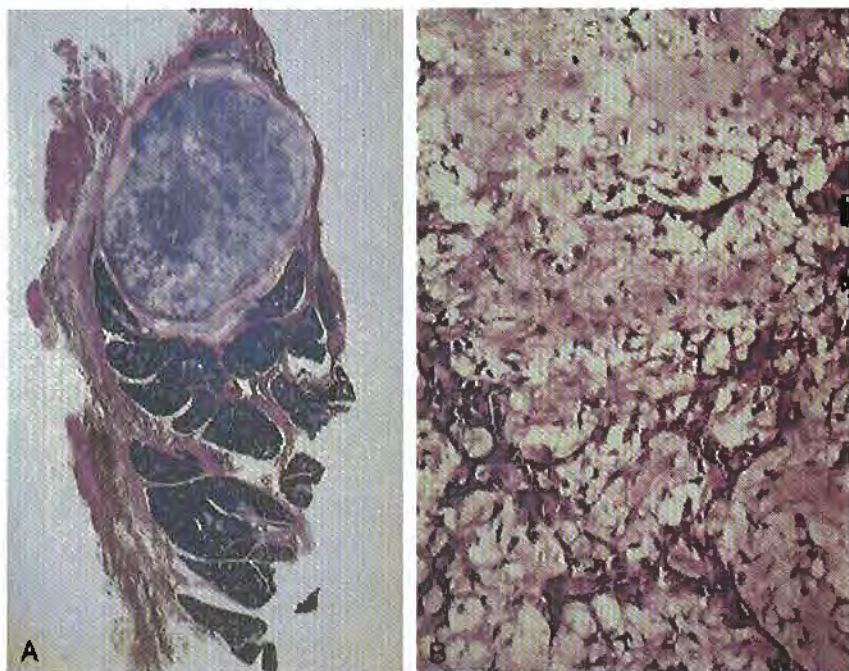
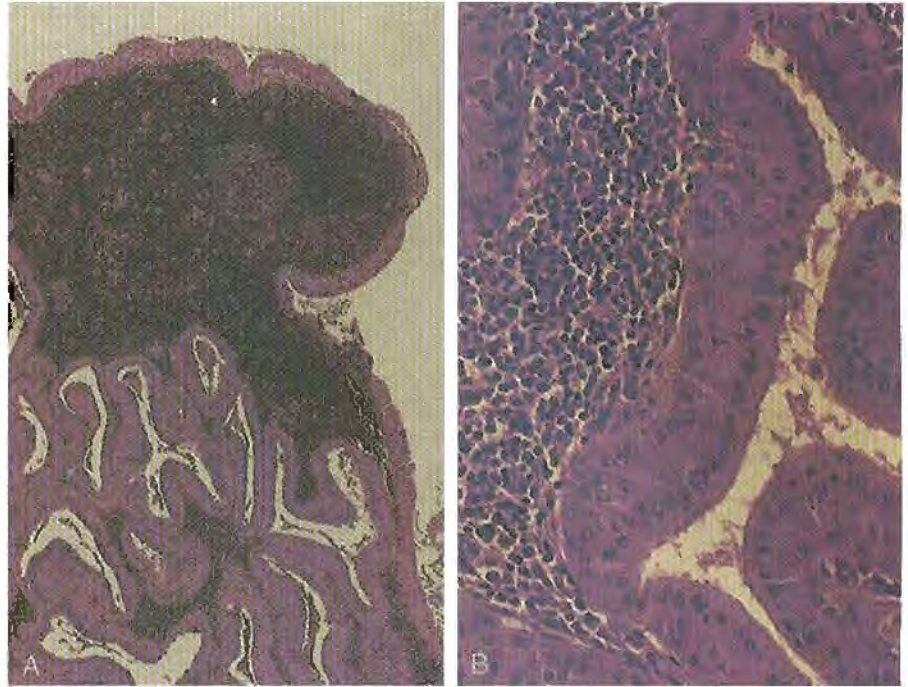


Figura 17-13

Adenoma pleomorfo. A, Imagen a pequeño aumento que muestra un tumor bien delimitado debajo del cual se pueden observar los ácinos parotídeos normales. B, Imagen a gran aumento en la que se observa un estroma micoide amorfo, que parece cartilago, con islotes y bandas interpuestos de células mioepiteliales. (Cortesía del Dr. E. Lee, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX.)

Figura 17-14

Tumor de Warthin. A, Imagen a pequeño aumento en la que se observan los elementos epiteliales y linfoides. Se puede observar un centro germinal bajo el epitelio. B, Los espacios en forma de hendidura separan los lobulillos del tumor cubiertos por una doble capa muy regular de células epiteliales eosinófilas apoyadas sobre un estroma linfóide. (Cortesía del Dr. James Gultzia, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)



cuencia, los espacios están estrechados por proyecciones polipoides de los elementos linfoepiteliales. La doble capa de células de revestimiento es bastante característica, con una superficie en empalizada de células columnares que tienen un citoplasma eosinófilo, finamente granular y abundante, que le da un aspecto oncocítico, que se apoya sobre una capa de células cuboides a poligonales. Los oncocitos son células epiteliales repletas de mitocondrias que imparten al citoplasma el aspecto granular. Las células secretoras están dispersas en la capa de células columnares, siendo las responsables de la secreción intraluminal. En ocasiones, hay focos de metaplasia escamosa.

La histogénesis de estos tumores ha sido muy discutida. El hallazgo ocasional de pequeños restos de glándulas salivales en los ganglios linfáticos del cuello sugiere que estos tumores derivan de la incorporación aberrante de tejido linfóide con inclusiones similares en las parótidas. De hecho, raras veces, los tumores de Warthin han aparecido dentro de los ganglios linfáticos cervicales, un hallazgo que no debe ser interpretado erróneamente como indicativo de metástasis. Estas neoplasias suelen ser benignas, con tasas de recidiva de sólo el 2 % tras la resección.

## CARCINOMA MUCOEPIDERMÓIDE

Estas neoplasias están compuestas por mezclas variables de células escamosas, células mucosecretoras e híbridos intermedios. Representan casi el 15 % de los tumores de las glándulas salivales, y mientras que aparecen principalmente (60 al 70 %) en las parótidas, son responsables de una gran parte de las neoplasias de glándulas salivales en otras glándu-

las, en particular las glándulas salivales menores. En conjunto, se trata de la forma más común de tumor maligno primario de las glándulas salivales y es la neoplasia más común inducida por radiación.

**MORFOLOGÍA.** Los carcinomas mucoepidermoides alcanzan hasta 8 cm de diámetro y, aunque aparentemente circunscritos, carecen de cápsula bien definida y a menudo son infiltrantes en sus márgenes. De color gris pálido a blanco en el corte, con frecuencia presentan quistes pequeños que contienen mucina. Histológicamente, el patrón básico consiste en cordones, láminas o configuraciones quísticas de células escamosas, mucosas o intermedias. Los tipos celulares híbridos a menudo tienen características escamosas, con vacuolas pequeñas a grandes llenas de moco, que se ven mejor al resaltarlas mediante las tinciones para demostración de mucina (Fig. 17-15A, B). Las células tumorales pueden ser bastante regulares y de aspecto benigno en un lado del espectro o, por el contrario, muy anaplásicas e indudablemente malignas. Según esto, los carcinomas mucoepidermoides se han subclasificado en grados bajo, intermedio o alto. Las lesiones de bajo grado suelen estar compuestas principalmente por células mucosecretoras, a menudo formando espacios glandulares. Por otra parte, los tumores de alto grado están formados principalmente por células escamosas con sólo células mucosecretoras salpicadas.

La evolución clínica y el pronóstico dependen del grado de la neoplasia. Los tumores de bajo grado pueden invadir localmente y recurrir en casi el 15 % de los casos, pero sólo en raras ocasiones metastatizan y, por ello, tienen una tasa de supervivencia a los 5 años mayor del 90 %. Por el contrario, las neoplasias de

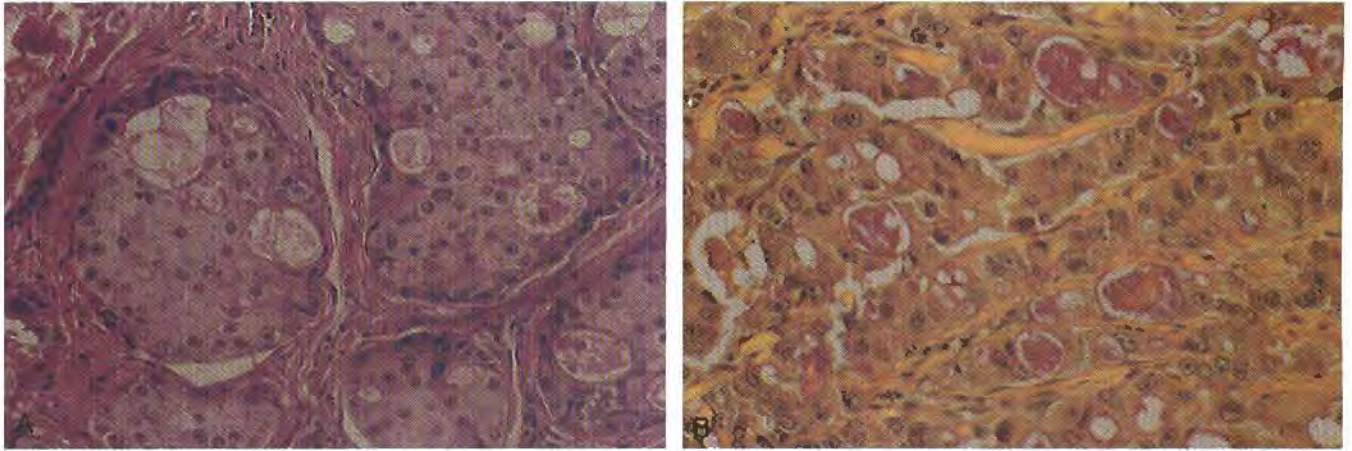


Figura 17-15

A. Carcinoma mucoepidermoide con islotes constituidos por células epidermoides y por células claras que contienen mucina. B. Las tinciones de mucicarmín hacen que la mucina adopte una coloración rojo-rosada. (Cortesía del Dr. James Gulizia, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

alto grado son infiltrantes y difíciles de extirpar y, por ello, recurren en aproximadamente el 25 al 30 % de los casos, y en el 30 % de los casos se diseminan a puntos distantes. La tasa de supervivencia de estos tumores a los 5 años es de sólo el 50 %.

## OTROS TUMORES DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES

Dos neoplasias menos frecuentes merecen una breve descripción: el carcinoma adenoide quístico y el tumor de células acinares.

El *carcinoma adenoide quístico* es un tumor relativamente infrecuente de las parótidas, pero es la neoplasia más común en las demás glándulas salivales menores, especialmente en las glándulas salivales menores de la boca. Se han observado neoplasias similares en la nariz, senos y vías respiratorias superiores, y en otras localizaciones.

**MORFOLOGÍA.** Desde el punto de vista macroscópico, generalmente son pequeños, mal encapsulados, infiltrantes y de color gris-rosado. Histológicamente, están compuestos por células pequeñas que tienen núcleos compactos y oscuros, y citoplasma escaso. Las células muestran una tendencia a disponerse en patrones tubulares, sólidos, o patrones cribiformes parecidos a los de los cilindromas que surgen en los anejos cutáneos. Los espacios existentes entre las células tumorales suelen estar rellenos con un material hialino que, al parecer, representa un exceso de membrana basal (Fig. 17-16).

Aunque de crecimiento lento, se trata de tumores imprevisibles, «furtivos», con tendencia a invadir los espacios perineurales (lo que hace que sea la neoplasia de glándulas salivales más dolorosa), y son tenazmente recurrentes. Final-

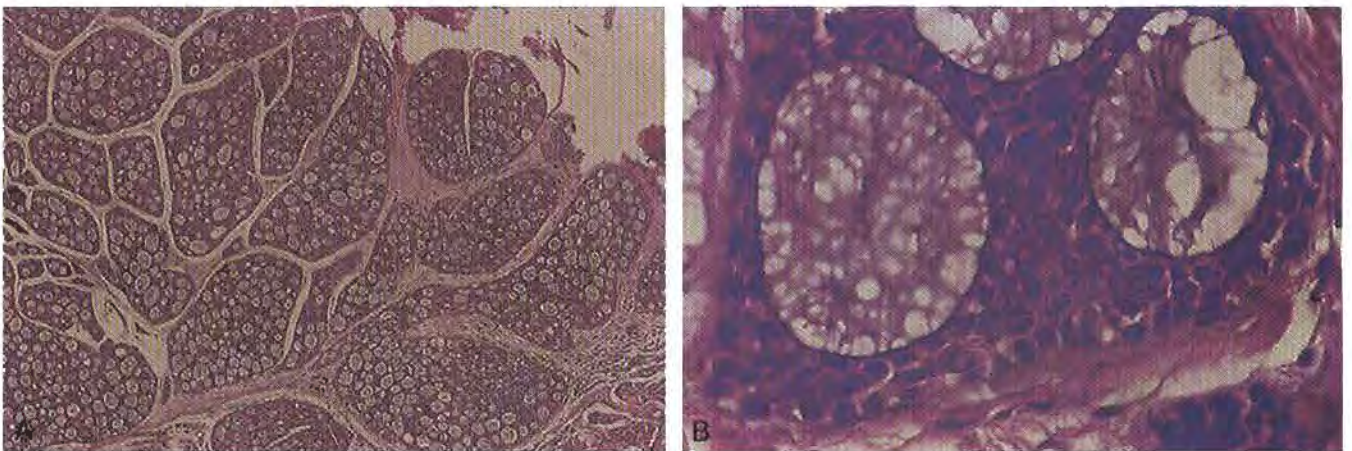


Figura 17-16

Carcinoma adenoide quístico en una glándula salival. A. Imagen a pequeño aumento. Las células tumorales dan lugar a un patrón cribiforme que rodea las secreciones. B. Imagen a gran aumento en la que se observan las células tumorales poligonales rodeando el espacio quístico repleto de secreciones

mente, el 50 % o más se diseminan extensamente a distancia, como el hígado y cerebro, a veces decenios después de intentar su extirpación. Por consiguiente, la tasa de supervivencia a los 5 años es de cerca del 60 al 70%, y disminuye a casi el 30 % a los 10 años, y a un 15 % a los 15 años. Las neoplasias que aparecen en las glándulas salivales menores tienen, por término medio, un pronóstico peor que las primarias de las parótidas.

El tumor de células acinares está compuesto por células que se asemejan a las células serosas normales de las glándulas salivales. Son relativamente infrecuentes, representando sólo el 2 al 3 % de los tumores de las glándulas salivales. La gran mayoría aparecen en las parótidas, y el resto en las glándulas submandibulares. Rara vez afectan a las glándulas menores, que normalmente tienen sólo un número escaso de células serosas. Al igual que el tumor de Warthin, a veces son bilaterales o multicéntricos. Generalmente son lesiones pequeñas y discretas que parecen estar encapsuladas. Histológicamente, presentan una arquitectura y morfología celular variables. De forma característica, las células tienen un citoplasma evidentemente claro, pero en ocasiones las células son sólidas y, otras veces, vacuoladas. Las células se disponen en láminas o siguen un patrón microquístico, glandular, folicular o papilar. Generalmente, la anaplasia es escasa y hay pocas mitosis, pero en ocasiones algunos tumores son ligeramente más pleomórficos.

La evolución clínica de estas neoplasias depende, en cierta medida, del grado de pleomorfismo. En general, la recurrencia tras la resección es infrecuente, pero de un 10 a 15 % de estas neoplasias metastatizan en los ganglios linfáticos. La tasa de supervivencia es del orden del 90 % a los 5 años, y del 60 % a los 20 años.

## REFERENCIAS

1. Hutton KP, Rogers RS III: Recurrent aphthous stomatitis. *Dermatol Clin* 5:761, 1987.
2. Neville BW, et al (eds): *Oral and Maxillofacial Pathology*. Philadelphia, WB Saunders, 1995.
3. Sciubba JJ: Opportunistic oral infections in the immunosuppressed patient: oral hairy leukoplakia and oral candidiasis. *Adv Dent Res* 10:69, 1996.
4. van der Waal I, et al: Oral leukoplakia: a clinicopathological review. *Oral Oncol* 33:291, 1997.
5. Hogewind WFC, et al: Oral leukoplakia with emphasis of malignant transformation a follow-up study of 46 patients. *J Craniofac Surg* 17:128, 1989.
6. Boyle P, et al: Recent advances in the etiology and epidemiology of head and neck cancer. *Curr Opin Oncol* 2:529, 1990.

7. Paz IB, et al: Human papillomavirus (HPV) in head and neck cancer. An association of HPV 16 with squamous cell carcinoma of Waldeyer's tonsillar ring. *Cancer* 79:595, 1997.
8. Steinberg BM, DiLorenzo TP: A possible role for human papillomavirus in head and neck cancer. *Cancer Metastasis Rev* 15:91, 1996.
9. Jordan RC, Daley T: Oral squamous cell carcinoma: new insights. *J Can Dent Assoc* 63:517, 1997.
10. Cowan JM, et al: Cytogenetic evidence of the multistep origin of head and neck squamous cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 84:793, 1992.
11. Carter RL: Patterns and mechanisms of spread of squamous carcinomas of the oral cavity. *Clin Otolaryngol* 15:185, 1990.
12. Naclerio R, Solomon W: Rhinitis and inhaled allergens. *JAMA* 278:1842, 1997.
13. Slavin RG: Nasal polyps and sinusitis. *JAMA* 278:1845, 1997.
14. Hyams VJ, et al: *Tumors of the Upper Respiratory Tract and Ear, Atlas of Tumor Pathology, Second Series*. Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1988.
15. Goodman ML, Pilch BZ: Tumors of the upper respiratory tract. In Fletcher DM (ed): *Diagnostic Histopathology of Tumors*. London, Churchill Livingstone, 1995, pp 79-126.
16. Argani P, et al: Olfactory neuroblastoma is not related to the Ewing family of tumors. *Am J Surg Pathol* 22:391, 1998.
17. Broich G, et al: Esthesioneuroblastoma: a general review of the cases published since the discovery of the tumor in 1924. *Anticancer Res* 17:2683, 1997.
18. Hawkins EP, et al: Nasopharyngeal carcinoma in children—a retrospective review and demonstration of Epstein-Barr viral genomes in tumor cell cytoplasm: a report of the Pediatric Oncology Group. *Hum Pathol* 21:805, 1990.
19. Crissman JD, Zarho RJ: Dysplasia, in situ carcinoma, and progression to invasive carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg Pathol* 13:5, 1989.
20. Cartaruzza MS, et al: Epidemiology of laryngeal cancer. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 32B:293, 1996.
21. Koufman JA, Burke AJ: The etiology and pathogenesis of laryngeal carcinoma. *Otolaryngol Clin North Am* 30:1, 1997.
22. Bauman NM, Smith RJ: Recurrent respiratory papillomatosis. *Pediatr Clin North Am* 43:1385, 1996.
23. Regauer S, et al: Lateral neck cysts—the branchial theory revisited. A critical review and clinicopathological study of 97 cases with special emphasis on cytokeratin expression. *APMIS* 105:623, 1997.
24. Capella C, et al: Histopathology, cytology, and cytochemistry of pheochromocytomas and paragangliomas including chemodectomas. *Pathol Res Pract* 186:176, 1988.
25. Wick MR, Rosai JR: Neuroendocrine tumors of the mediastinum. *Semin Diagn Pathol* 8:35, 1991.
26. Ellis GL, Auclair PL: *Tumors of the Salivary Glands, Atlas of Tumor Pathology, Third Series, Fascicle 17*. Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1996.
27. Simpson RH: Classification of salivary gland tumors—a brief histopathological review. *Histol Histopathol* 10:737, 1995.
28. Shrestha P, et al: Primary epithelial tumors of salivary glands—histogenesis, histomorphological and immunohistochemical implications—diagnosis and clinical management. *Crit Rev Oncol, Hematol*, 23:239, 1996.
29. Nagler RM, Laufer D: Tumors of the major and minor salivary glands: review of 25 years of experience. *Anticancer Res* 17:701, 1997.





# Aparato gastrointestinal

James M. Crawford

## Esófago

### EL ESÓFAGO NORMAL

#### PATOLOGÍA

##### MALFORMACIONES CONGÉNITAS

##### LESIONES ASOCIADAS A DISFUNCIONES MOTRICES

##### ESOFAGITIS

- Esofagitis por reflujo
- Esófago de Barrett
- Esofagitis infecciosas y químicas

##### VARICES ESOFÁGICAS

##### TUMORES

- Tumores benignos
- Tumores malignos
- Carcinoma epidermoide
- Adenocarcinoma

## Estómago

### EL ESTÓMAGO NORMAL

#### FISIOLOGÍA DE LA MUCOSA GÁSTRICA

#### PATOLOGÍA

##### ALTERACIONES CONGÉNITAS

- Estenosis pilórica

##### GASTRITIS

- Gastritis aguda

Gastritis crónica (incluida la infección por *Helicobacter*)

Formas especiales de gastritis

#### ENFERMEDAD ULCEROSA PÉPTICA

- Úlceras pépticas
- Úlceras gástricas agudas

#### OTROS TRASTORNOS

#### TUMORES

- Tumores benignos
- Carcinoma gástrico

## Intestino delgado y grueso

### EL INTESTINO DELGADO Y GRUESO NORMALES

#### PATOLOGÍA

##### ALTERACIONES CONGÉNITAS

- Atresia y estenosis
- Diverículo de Meckel
- Megacolon agangliónico congénito: enfermedad de Hirschsprung

##### ENTEROCOLITIS

- Diarrea y disentería
- Enterocolitis infecciosa
- Gastroenteritis viral
- Enterocolitis bacteriana
- Enterocolitis necrotizante

Colitis asociada a antibióticos (colitis pseudomembranosa)

Colitis colágena y linfocitaria

#### Otros trastornos inflamatorios del intestino

- Parásitos y protozoos
- Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

#### Trasplante

Lesiones intestinales por fármacos

Enterocolitis por radiación

Colitis neutropénica (Tiflitis)

Colitis por diversión

#### SÍNDROMES DE MALABSORCIÓN

Enfermedad celíaca

Esprue tropical (Esprue postinfeccioso)

Enfermedad de Whipple

Déficit de disacaridasa (lactasa)

Abetalipoproteinemia

#### ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL IDIOPÁTICA

Enfermedad de Crohn

Colitis por derivación

#### TRASTORNOS VASCULARES

- Isquemia intestinal
- Angiodisplasia
- Hemorroides

#### ENFERMEDAD DIVERTICULAR

#### OBSTRUCCIÓN INTESTINAL

#### TUMORES DEL INTESTINO DELGADO Y GRUESO

##### Tumores del intestino delgado

- Adenomas
- Adenocarcinoma

##### Tumores de colon y recto

- Polipos no neoplásicos
- Adenomas
- Síndromes familiares
- Carcinogénesis colorrectal
- Carcinoma colorrectal
- Tumores carcinoides
- Linfoma gastrointestinal
- Tumores mesenquimales

## Apéndice

### EL APÉNDICE NORMAL

#### PATOLOGÍA

##### APÉNDICITIS AGUDA

##### TUMORES DEL APÉNDICE

- Mucocele y pseudomioma peritoneal

## Peritoneo

### INFLAMACIÓN

#### INFECCIÓN PERITONEAL

#### OTROS TRASTORNOS

#### TUMORES



## Esófago

### EL ESÓFAGO NORMAL

El esófago normal es un tubo muscular hueco, muy distensible, que se extiende desde la faringe hasta la unión gastroesofágica, situada al nivel de las vértebras D11 o D12. En el recién nacido, mide de 10 a 11 cm, pero alcanza una longitud aproximada de 23 a 25 cm en el adulto. A lo largo de su trayecto, la luz presenta varias zonas de estrechamiento: proximal al cartílago cricoides, central, junto al arco aórtico y la ramificación anterior del bronquio principal izquierdo y la aurícula de ese lado, y distal, cuando atraviesa el diafragma. Los registros manométricos de las presiones intraluminales permiten identificar dos áreas de mayor presión, que permanecen relativamente contraídas incluso durante la fase de reposo. En el esófago proximal, se encuentra un segmento de 3 cm de longitud, situado a nivel del músculo cricofaríngeo y conocido como *esfínter esofágico superior*. El segmento de 2-4 cm inmediatamente proximal a la unión gastroesofágica anatómica, a nivel del diafragma, se denomina *esfínter esofágico inferior* (EEI).

La pared del esófago está formada por la mucosa, la submucosa, la muscular propia y la adventicia, en paralelo con la organización anatómica general del aparato gastrointestinal<sup>1</sup>. La *mucosa* consiste en un epitelio escamoso estratificado no queratinizante que descansa sobre la lámina propia. En su parte más profunda, contiene distintos tipos celulares especializados, como melanocitos, células endocrinas y células de Langerhans (Capítulo 27). La lámina propia es la parte no epitelial de la mucosa y se halla situada sobre la *muscularis mucosae*: es un tejido conjuntivo areolar y posee estructuras vasculares y algunos leucocitos.

La *submucosa* está formada por un tejido conjuntivo laxo que contiene vasos sanguíneos, una rica red de canales linfáticos, algunos leucocitos y ocasionales folículos linfoides, fibras nerviosas (incluyendo los ganglios del plexo de Meissner) y glándulas submucosas. Estas últimas, equivalentes a las glándulas salivales menores de la orofaringe, se distribuyen por todo el esófago, pero se hallan en mayor número en los extremos superior e inferior. La muscular propia de los 6 a 8 cm proximales del órgano contiene también fibras musculares estriadas, procedentes del cricofaríngeo; esta característica explica las disfunciones de la motilidad esofágica asociadas a las enfermedades del músculo esquelético.

A diferencia del resto del aparato gastrointestinal, la mayor parte del esófago carece de capa serosa. En el mediastino, adquiere una gran importancia su estrecha vecindad anatómica con las importantes vísceras torácicas, pues facilita la diseminación de las infecciones y tumores esofágicos hacia el mediastino posterior. A esta diseminación contribuye también la extensa red de linfáticos mucosos y submucosos, que se extiende longitudinalmente a lo largo del órgano.

Las funciones del esófago consisten en dirigir los alimentos y líquidos desde la faringe hacia el estómago y en evitar el reflujo del contenido gástrico. Estas funciones requieren una actividad motriz coordinada con la deglución: una onda de contracción peristáltica, la relajación del EEI en previsión de dicha onda, y el cierre del EEI después del reflejo de la deglución. Los mecanismos rectores de la función motora esofágica son muy complejos, y en ellos participan la inervación intrínseca y extrínseca, la regulación humoral y las características de la propia pared muscular.

El control de la función del EEI no se comprende en su totalidad. En él intervienen tanto la inhibición activa del músculo por las neuronas inhibitorias como el cese de la excitación tónica nerviosa del esfínter. Sin embargo, la interrupción de las fibras del vago durante la vagotomía truncal o selectiva apenas repercute en el tono o la relajación del EEI. La conservación del tono de este último es necesaria para prevenir el reflujo del contenido gástrico, sometido a una presión positiva mayor que la existente en el esófago. Muchos agentes químicos (p. ej., gastrina, acetilcolina, serotonina, prostaglandina F<sub>2α</sub>, motilina, sustancia P, histamina y el polipéptido pancreático) incrementan el tono del EEI, pero su participación exacta en la función fisiológica normal del mismo no se conoce con seguridad.

### PATOLOGÍA

Las lesiones del esófago abarcan una amplia gama, desde los cánceres prácticamente mortales hasta la molesta pero inocua *pirosis* (que afecta a más de un aficionado a las comidas copiosas y especiadas). Las varices esofágicas, secundarias a la cirrosis hepática y a la hipertensión portal, son muy importantes, puesto que su rotura es una causa frecuente de hematemesis (vómito de sangre) masiva y de exanguinación. Las esofagitis y las hernias del hiato son mucho más frecuentes y rara vez graves. Uno de los problemas a los que se enfrenta el médico es que todos los trastornos del esófago producen una sintomatología semejante.

La *disfagia* (dificultad subjetiva para tragar) aparece tanto con las alteraciones de la función motora del esófago como durante las enfermedades que estrechan u ocluyen su luz. La *pirosis* (una sensación de dolor quemante retroesternal) suele deberse a la regurgitación del contenido gástrico hacia la parte inferior del esófago. Las enfermedades del esófago producen a veces *dolor* y *hematemesis*, sobre todo las asociadas a inflamación o ulceración de la mucosa esofágica. El diagnóstico clínico de los trastornos esofágicos obliga a menudo a recurrir a procedimientos especiales, como la esofagoscopia, los estudios radiológicos con bario y la manometría.

## Malformaciones congénitas

### ATRESIA Y FÍSTULAS

Aunque los defectos del desarrollo del esófago son raros, su corrección debe ser precoz, puesto que son incompatibles con la vida. Producen una regurgitación inmediata del alimento, por lo que suelen descubrirse poco después del nacimiento. La *ausencia* (agenesia) esofágica es sumamente rara; mucho más frecuentes son la *atresia* y las *fístulas* (Fig. 18-1). En la primera, falta un segmento del órgano, y en su lugar se encuentra un cordón fino y sin luz, con dos extremos en fondo de saco que comunican, respectivamente, con la faringe y el estómago. La atresia afecta sobre todo a la porción situada junto a la carina traqueal o en su inmediata vecindad. Rara vez se encuentra aislada, siendo mucho más común su asociación a fístulas, que comunican los extremos superior o inferior con un bronquio o con la tráquea. Son frecuentes otras malformaciones congénitas, como las cardiopatías u otras anomalías gastrointestinales. Los pebgrros más evidentes son la aspiración y la asfixia paroxística; también puede causar neumonías y desequilibrios hidroelectrolíticos graves.

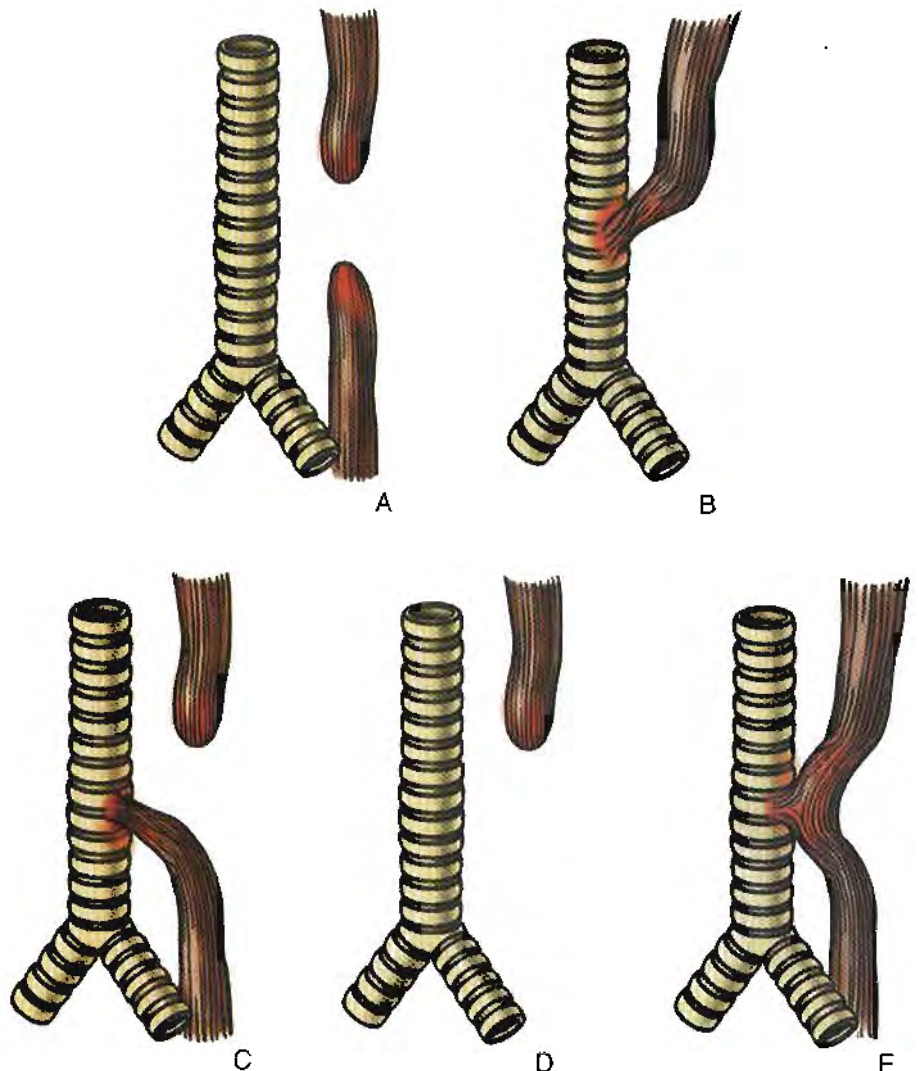
### ESTENOSIS, MEMBRANAS Y ANILLOS

Las constricciones no neoplásicas del esófago suelen ser trastornos adquiridos.

- La *estenosis* es un engrosamiento fibroso de la pared esofágica, que afecta sobre todo a la submucosa y que se asocia a atrofia de la capa muscular propia. El epitelio de revestimiento suele ser fino y a veces se ulcera.
- Las *membranas esofágicas* son raras. Consisten en protrusiones semicirculares de la mucosa hacia la luz del órgano, a manera de repisas. Las situadas en la parte superior del esófago suelen denominarse *membranas*; las que afectan al esófago inferior se conocen como *anillos de Schatzki* y suelen hallarse en la unión escamocilíndrica gastroesofágica o inmediatamente por encima de ella. Las membranas bien desarrolladas rara vez se extienden más de 5 mm hacia la luz y su grosor alcanza 2 a 4 mm. En la parte superior, tienen un revestimiento mucoso de tipo escamoso y un eje fibroso central bien vascularizado; los anillos de Schatzki de la parte inferior están cubiertos por epitelio cilíndrico de tipo gástrico.

Figura 18-1

Atresia esofágica y fístula traqueo-esofágica. A. Segmentos esofágicos en fondo de saco superior e inferior. B. Fístula entre el extremo superior, en fondo de saco, y la tráquea. C. Extremo superior en fondo de saco, fístula entre el extremo inferior en fondo de saco y la tráquea. D. Tan sólo existe un extremo superior, en fondo de saco. E. Fístula entre el esófago permeable y la tráquea. El tipo C, que consta de un esófago proximal ciego en fondo de saco y un segmento distal que comunica con la tráquea o con uno de los bronquios principales, es el más frecuente. (Adaptado de Morson BC, Dawson JMP (eds): *Gastrointestinal Pathology*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1972, p. 8.)



Las estenosis son consecuencia de lesiones esofágicas graves, con cicatrización inflamatoria, como ocurre en el reflujo gastroesofágico, la radiación, la esclerodermia o la esofagitis por cáusticos. Suelen desarrollarse durante la vida adulta y se manifiestan por una disfagia progresiva, primero con los alimentos sólidos y después con todos. La disfagia es el síntoma principal. Las estenosis graves pueden producir una obstrucción prácticamente total. Las membranas y anillos esofágicos son más frecuentes en las mujeres mayores de 40 años y su origen se desconoce. Suelen causar disfagia episódica, generalmente asociada a la ingestión de sólidos. El dolor es raro. Cuando una membrana esofágica superior se asocia a anemia ferropénica, glositis y queilosis, el trastorno recibe el nombre de *síndrome de Paterson-Brown-Kelly* o de *Plummer-Vinson*, y los que lo padecen corren un riesgo mayor de carcinoma poscricicoideo.

### Lesiones asociadas a disfunciones motrices

La gravedad no basta por sí sola para desplazar el alimento desde la faringe hasta el estómago ni para evitar el reflujo del contenido gástrico. El buen funcionamiento del esófago re-

quiere una función motora coordinada, como demuestra la succión entusiasta del lactante en decúbito. La Figura 18-2 muestra las cuatro entidades principales que son causa o consecuencia de la disfunción motora esofágica.

### ACALASIA

La acalasia se caracteriza por tres alteraciones fundamentales: 1) aperistaltismo, 2) relajación parcial o incompleta del EEI sin deglución, y 3) hipertonia del EEI en reposo. La patogenia de la acalasia primaria no se conoce por completo, pero se cree secundaria a cambios degenerativos de la inervación, bien esofágica intrínseca<sup>2</sup>, bien de los nervios vagos extraesofágicos y del núcleo dorsal motor del vago. La acalasia secundaria puede deberse a la enfermedad de Chagas, en la que *Trypanosoma cruzi* destruye el plexo mientérico esofágico, duodenal y del colon, con la consiguiente dilatación de estas vísceras. Los trastornos de los núcleos motores dorsales, sobre todo los debidos a la poliomielitis o a la extirpación quirúrgica, pueden causar una enfermedad similar a la acalasia, al igual que la neuropatía autónoma de la diabetes y los procesos infiltrantes, como las neoplasias malignas, la amiloidosis y la sarcoidosis. *No obstante, en casi todos los casos, la acalasia es un trastorno primitivo de origen desconocido.*

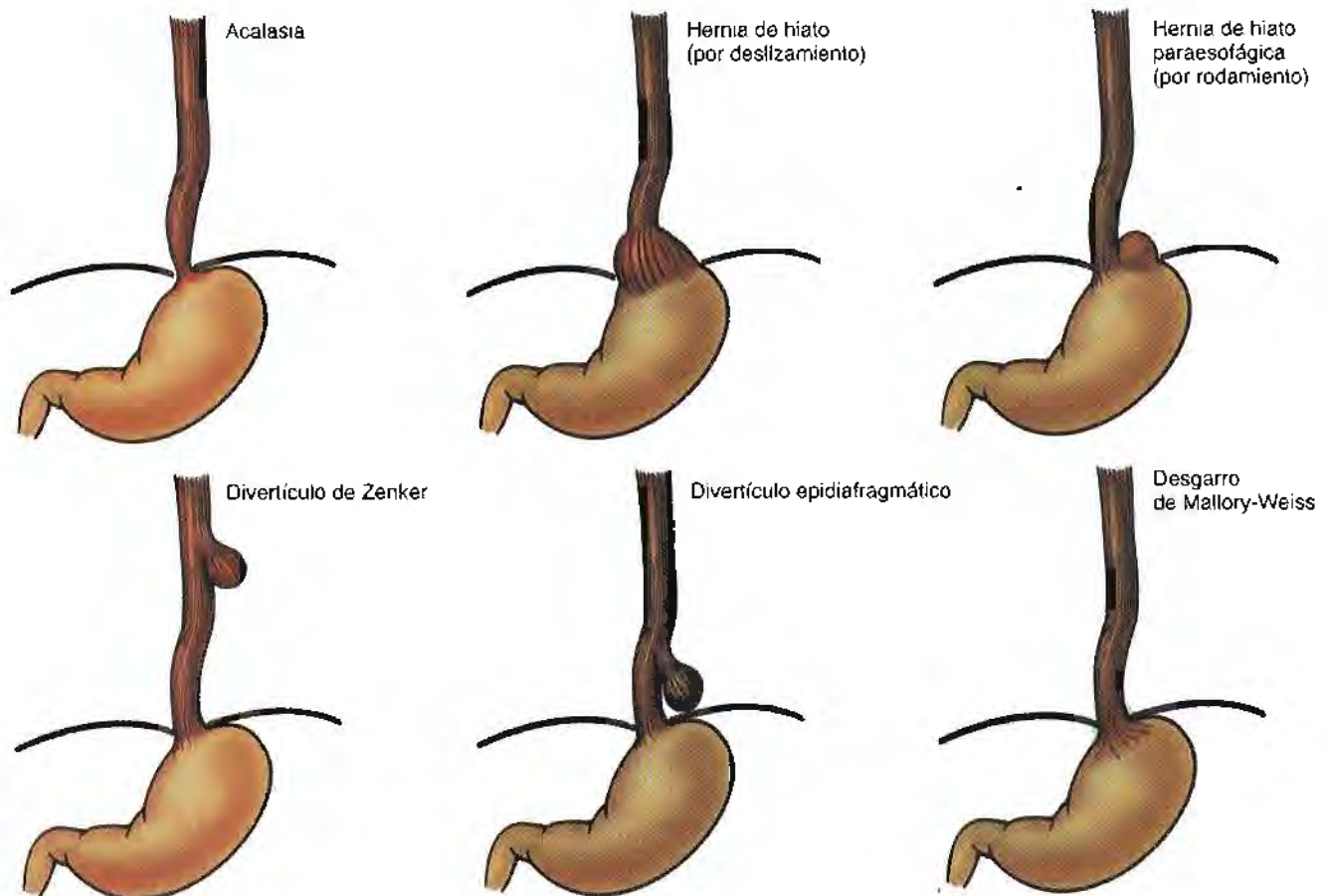


Figura 18-2

Trastornos principales asociados a la disfunción motora esofágica (véase el texto).

**MORFOLOGÍA.** En la acalasia primaria, el esófago situado por encima del EEI se dilata progresivamente. La pared puede mostrar un espesor normal, mayor por hipertrofia de la capa muscular, o menor, por la distensión. En la región del cuerpo, suelen faltar los ganglios del plexo mientérico, pero su número puede o no ser escaso en el esfínter inferior. La mucosa puede hallarse intacta, aunque a veces se encuentran inflamación, ulceración o cicatrización fibrosa inmediatamente por encima del EEI.

**Manifestaciones clínicas.** La acalasia suele manifestarse durante los primeros años de la vida adulta, pero puede encontrarse también en lactantes y niños. El síntoma clínico clásico es la disfagia progresiva. Puede producir regurgitación nocturna, con aspiración de los alimentos no digeridos. La complicación más grave de este trastorno es el riesgo de desarrollar un carcinoma epidermoide, que se dice afecta a alrededor del 5 % de los pacientes, por lo general a edades más precoces. Otras complicaciones son la esofagitis por *Candida*, los divertículos esofágicos inferiores (véase más adelante) y la aspiración, con neumonía u obstrucción de las vías respiratorias.

## HERNIA DE HIATO

La hernia de hiato se caracteriza por la separación de los pilares del diafragma, con ampliación del espacio que los separa de la pared esofágica. Existen dos patrones anatómicos (Fig. 18-2): axial, o *hernia por deslizamiento*, y no axial, o *hernia de hiato paraesofágica*. A la primera corresponden el 95% de los casos: el desplazamiento de una parte del estómago por encima del diafragma produce una dilatación acampanada, cerrada en su parte inferior por el estrechamiento diafragmático. En las hernias paraesofágicas, una parte del estómago, generalmente situada en la curvatura mayor, penetra en el tórax a través del agujero.

La causa de las hernias de hiato se desconoce. En las hernias por deslizamiento es frecuente encontrar esofagitis por reflujo (véase más adelante), pero parece que el compromiso del EEI, con regurgitación del jugo gástrico hacia el esófago, es más la consecuencia que la causa de estas hernias. Las hernias paraesofágicas, mucho más raras, pueden asociarse a cirugía previa, incluyendo las intervenciones correctoras de las hernias por deslizamiento.

Según los estudios barográficos, se encuentran hernias de hiato en el 1 al 20 % de todos los adultos y su incidencia aumenta con la edad. No obstante, también se diagnostican en lactantes y niños. Sólo alrededor del 9 % de los adultos con hernias por deslizamiento desarrollan pirosis o regurgitación del contenido gástrico hacia la cavidad bucal. Estos síntomas se atribuyen a la incompetencia del EEI y aumentan con determinadas posturas que favorecen el reflujo (la inclinación, el decúbito supino) y la obesidad. Las hernias de hiato tienen numerosas complicaciones. Ambos tipos pueden provocar úlceras, con hemorragia y perforación. Las paraesofágicas pueden sufrir estrangulación u obstrucción, por lo que se defiende su tratamiento quirúrgico precoz.

## DIVERTÍCULOS

Un *divertículo* es una evaginación del aparato gastrointestinal que contiene todas las capas de la pared; un divertículo fal-

so es una evaginación compuesta sólo por mucosa y submucosa. Los divertículos verdaderos suelen encontrarse en etapas avanzadas de la vida y pueden aparecer en tres regiones distintas del esófago:

- *Divertículo de Zenker*: inmediatamente por encima del esfínter esofágico superior.
- *Divertículo por tracción*: en la proximidad del centro de la víscera.
- *Divertículo epifrénico*: inmediatamente por encima del EEI.

En la génesis del divertículo de Zenker participan los trastornos motores cricofaríngeos. Se creía que los divertículos medioesofágicos se debían a la cicatrización provocada por la linfadenitis mediastínica (como sucede en la tuberculosis). Sin embargo, muchos autores defienden hoy que los divertículos por tracción se deben también a disfunciones motoras o que son de origen congénito. Como causa de los divertículos epifrénicos se propone una falta de coordinación entre el peristaltismo y la relajación del EEI.

Los divertículos de Zenker pueden llegar a medir varios centímetros de longitud y a acumular grandes cantidades de alimentos. Sus síntomas característicos son la regurgitación alimenticia en ausencia de disfagia y la presencia de una masa cervical; conllevan un riesgo importante de aspiración y neumonía. Los divertículos medioesofágicos suelen ser asintomáticos, pero los epifrénicos pueden provocar la regurgitación de grandes cantidades de líquido durante la noche.

## LACERACIONES (SÍNDROME DE MALLORY-WEISS)

Los desgarros longitudinales del esófago en la unión gastroesofágica se denominan *desgarros de Mallory-Weiss* y se creen debidos a las náuseas intensas. Son más frecuentes en los alcohólicos, en los que se atribuyen a episodios de vómitos profusos y al reflujo del contenido gástrico durante el estupor alcohólico<sup>3</sup>. Sin embargo, también se producen en personas que no tienen antecedentes de vómitos ni de consumo de alcohol, por lo que deben existir otros mecanismos: se ha sugerido que podrían asociarse a hernias de hiato ocultas.

**MORFOLOGÍA.** Las laceraciones irregulares lineales se orientan según el eje de la luz esofágica y pueden medir desde varios milímetros a algunos centímetros. **Suelen encontrarse a los lados de la unión gastroesofágica o en la mucosa gástrica proximal** (Fig. 18-3). El desgarró puede afectar sólo a la mucosa o ser lo bastante profundo como para causar la perforación del órgano. Su histología es inespecífica y refleja el traumatismo asociado, junto a hemorragia reciente y a una reacción inflamatoria inespecífica. La infección del defecto mucoso puede evolucionar hacia una úlcera inflamatoria o a la mediastinitis.

**Manifestaciones clínicas.** Las laceraciones esofágicas son la causa del 5-10 % de todas las hemorragias digestivas altas. A veces, producen hematemesis masivas pero, en general, las hemorragias no son intensas y ceden sin necesidad de tratamiento quirúrgico; sólo precisan un tratamiento de sostén, consistente en medicación vasoconstrictora, transfusiones y,

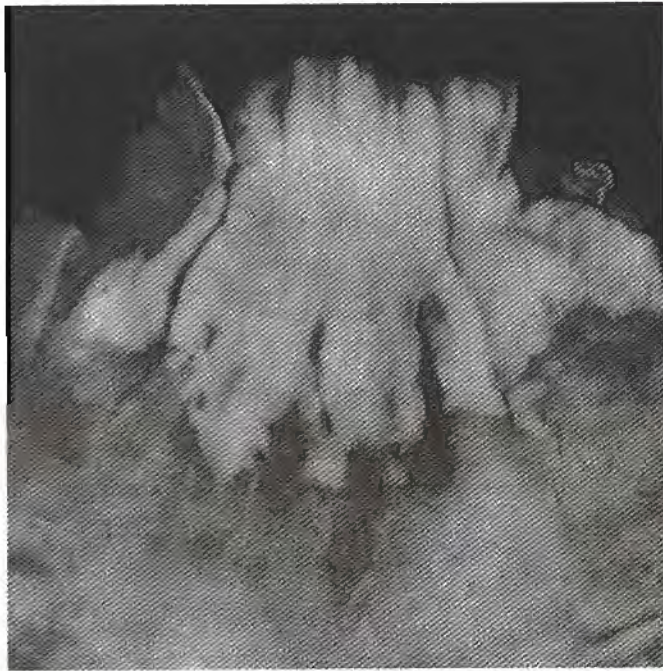


Figura 18-3

Laceración esofágica (desgarros de Mallory-Weiss). Imagen macroscópica, con laceraciones longitudinales que se extienden desde la mucosa esofágica hasta la mucosa gástrica.

en ocasiones, taponamiento con balón. La cicatrización suele ser temprana, con secuelas mínimas o nulas. Los raros casos de rotura esofágica se conocen como *síndrome de Boerhaave* y pueden ser catastróficos.

## Esofagitis

Las lesiones de la mucosa esofágica, con la inflamación consiguiente, son frecuentes en todo el mundo. En Estados Unidos y otros países occidentales, la esofagitis afecta a alrededor del 5 % de la población adulta; en otras regiones, como el norte de Irán y ciertas zonas de China, su prevalencia es mucho mayor.

### ESOFAGITIS POR REFLUJO

*El reflujo del contenido gástrico hacia la porción inferior del esófago es la causa más frecuente e importante de esofagitis. En su producción participan muchos factores, peor conocidos de lo que su nombre implica<sup>4</sup>:*

- Menor eficacia de los mecanismos antirreflujo esofágicos, particularmente del tono del EEI. A ello pueden contribuir los depresores del sistema nervioso central, el hipotiroidismo, el embarazo, las enfermedades esclerosantes sistémicas, la exposición al alcohol o al tabaco, o la presencia de una sonda nasogástrica. En la mayor parte de los casos no puede identificarse un antecedente causal.
- Presencia de una hernia de hiato por deslizamiento.
- Eliminación insuficiente o lenta del material de reflujo.

- Vaciado lento del estómago con aumento del contenido gástrico, que contribuye a la magnitud del material de reflujo.
- Disminución de la capacidad de reparación de la mucosa esofágica, asociada a su exposición mantenida a los jugos gástricos.

Cualquiera de estos factores puede ser el principal en un caso determinado, pero lo más probable es que existan combinaciones de varios. *La acción ácida y péptica del jugo gástrico es fundamental para el desarrollo de la lesión de la mucosa esofágica; en los casos graves, también existe un reflujo de bilis desde el duodeno que contribuye a la alteración.*

**MORFOLOGÍA.** Los cambios anatómicos dependen del agente causal y de la duración y gravedad de la exposición. En la esofagitis por reflujo no complicada, la única alteración macroscópica puede consistir en hiperemia simple (enrojecimiento). Histológicamente, se encuentran tres rasgos característicos (Fig. 18-4)<sup>5</sup>:

1. Presencia de células inflamatorias, entre ellas eosinófilos, neutrófilos y un exceso de linfocitos, en el epitelio.
2. Hiperplasia de la capa basal que supera el 20 % del espesor total del epitelio.
3. Elongación y congestión de las papilas de la lámina propia, que se extienden hasta el tercio superior del epitelio.

Se cree que el signo histológico más precoz es la presencia de eosinófilos intraepiteliales, puesto que se produce incluso en ausencia de hiperplasia de la capa basal. El hallazgo de neutrófilos intraepiteliales se asocia a una lesión más intensa, como una ulceración, más que a la propia esofagitis por reflujo.

**Manifestaciones clínicas.** Aunque afecta sobre todo a personas mayores de 40 años, la esofagitis por reflujo se encuentra a veces en lactantes y niños. Sus manifestaciones clínicas consisten en disfagia, pirosis y, en ocasiones, regurgitación de

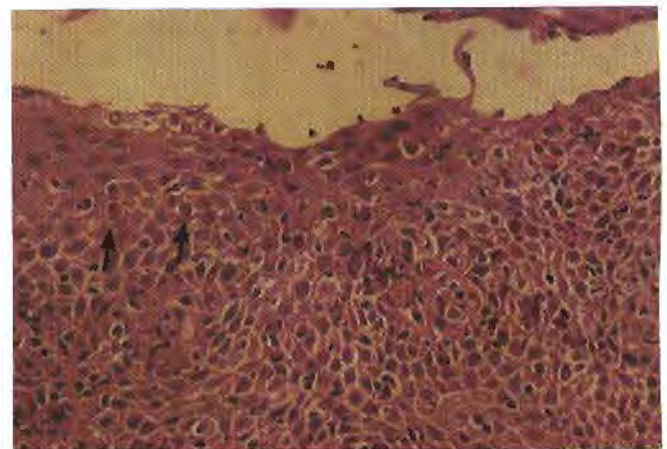


Figura 18-4

Esofagitis por reflujo. Imagen de las capas superiores de la mucosa. Se observan numerosos eosinófilos (flechas) y un epitelio pavimentoso que no ha alcanzado su maduración completa a causa de la lesión inflamatoria constante.

un líquido amargo, hematemesis o melena. *La gravedad de los síntomas no guarda una correlación estrecha con la presencia o magnitud de la esofagitis histológica.* Muchas personas presentan síntomas de reflujo sin sufrir lesiones de la mucosa esofágica distal, porque el reflujo es de corta duración. La lesión anatómica parece guardar mayor correlación con la exposición prolongada del tercio inferior del esófago al material procedente del estómago. En casos raros, junto a los síntomas crónicos, aparecen episodios de dolor torácico intenso, que pueden confundirse con un infarto. Las consecuencias potenciales de la esofagitis por reflujo grave son la hemorragia, la aparición de estenosis y *la tendencia a desarrollar un esófago de Barrett*, con sus riesgos asociados.

## ESÓFAGO DE BARRETT

El *esófago de Barrett* es una complicación del reflujo gastroesofágico de larga duración y, con el tiempo, llega a afectar hasta al 11 % de los pacientes con reflujo sintomáticos. *En el esófago de Barrett, un epitelio cilíndrico metaplásico sustituye al epitelio pavimentoso normal del esófago, en respuesta a una agresión prolongada.* Los pacientes afectados suelen tener una larga historia de pirosis y otros síntomas de reflujo, y parecen tener reflujo más importantes, con episodios más largos y numerosos. No se sabe por qué el epitelio cilíndrico aparece en algunas personas y no en otras.

La patogenia del esófago de Barrett no está clara<sup>6</sup>. Se ha propuesto que la inflamación y la ulceración darían lugar al desarrollo de células madres pluripotenciales. Estas células se diferenciarían hacia un epitelio cilíndrico, capaz de resistir

mejor la acción ácida y péptica. Estudios recientes hacen pensar que la verdadera metaplasia de la mucosa esofágica se debe a que las células cilíndricas del esófago de Barrett pueden compartir las características ultraestructurales y citoquímicas de los fenotipos epiteliales pavimentoso y cilíndrico.

**MORFOLOGÍA.** El esófago de Barrett, estudiado macroscópicamente (Fig. 18-5A) o, mejor aún, por endoscopia (Fig. 18-5B) aparece como una mucosa roja, aterciopelada, situada entre la mucosa pavimentosa lisa y pálida del esófago y la mucosa gástrica, más jugosa y de un color pardo-rosado claro. Puede encontrarse en forma de lengüetas o parches (islotos), que se extienden hacia arriba desde la unión gastroesofágica, o como una banda circunferencial ancha, que desplaza en sentido ascendente la unión escamocilíndrica. Puede haber una pequeña zona de mucosa metaplásica que afecte sólo a la unión gastroesofágica (**mucosa de Barrett de segmento corto**). Microscópicamente, se observa un epitelio cilíndrico metaplásico que sustituye al epitelio pavimentoso esofágico y que posee glándulas mucosas. La mucosa metaplásica puede estar constituida tan sólo por epitelio superficial gástrico y células mucosectoras glandulares, lo que hace difícil el diagnóstico diferencial con la hernia de hiato. Este diagnóstico es más fácil cuando la mucosa cilíndrica contiene células calciformes de tipo intestinal (Fig. 18-6).

Para la valoración anatomopatológica de los pacientes con esófago de Barrett es fundamental investigar la presencia de displasia, supuesta pre-

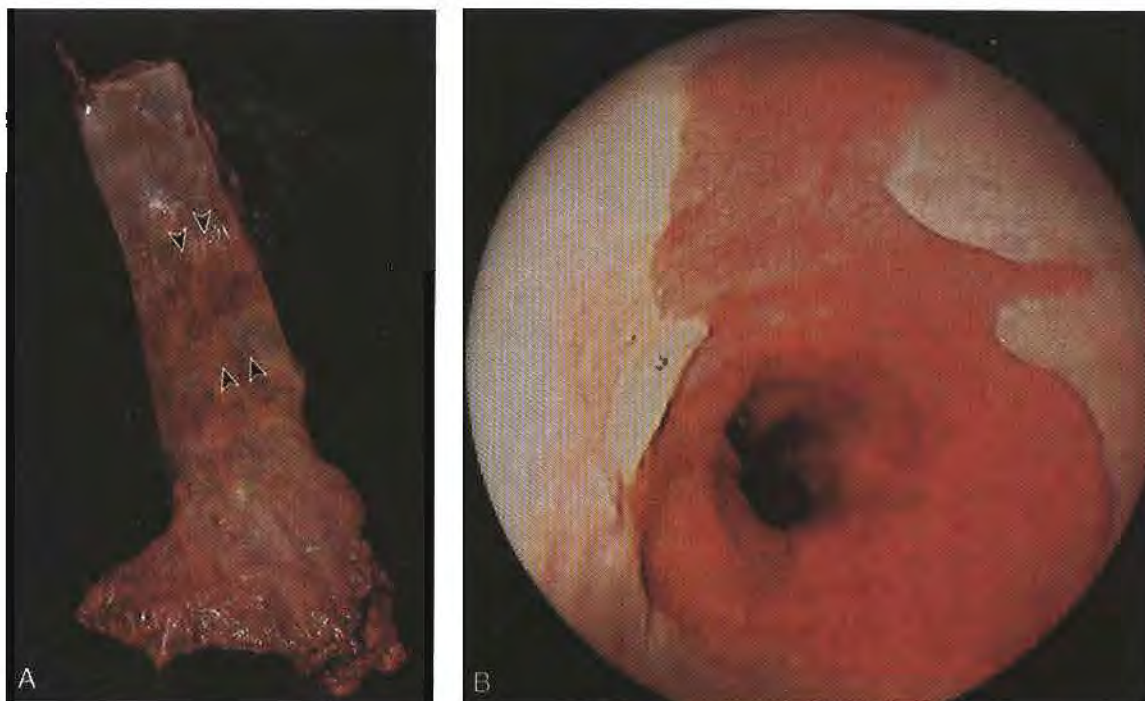


Figura 18-5

A. Aspecto macroscópico del esófago distal (arriba) y del estómago proximal (abajo), mostrando la zona granulosa del esófago de Barrett (puntas de flecha). B. Aspecto endoscópico del esófago de Barrett; puede verse una mucosa roja y aterciopelada, de tipo gastrointestinal, que se extiende desde el orificio gastroesofágico. La mucosa pavimentosa normal del esófago es más pálida. (B, cortesía del Dr. F. Farraye, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)



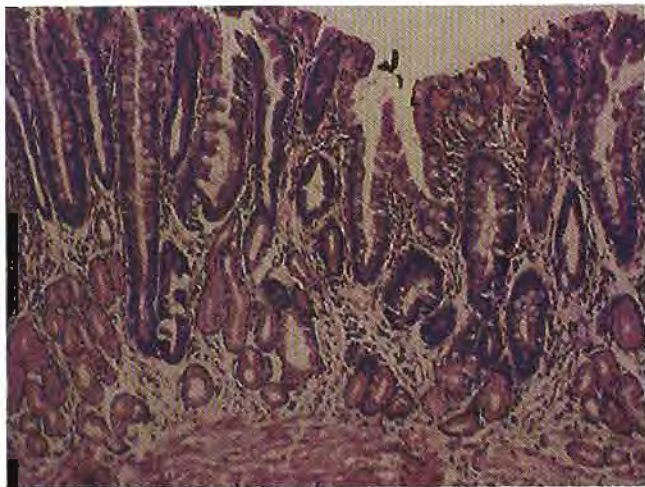


Figura 18-6

Esófago de Barrett. Imagen microscópica que muestra la mezcla de células cilíndricas de tipo gástrico e intestinal en la mucosa glandular.

cursora de la malignidad, en el epitelio cilíndrico con metaplasia intestinal. La displasia se reconoce por la presencia de alteraciones citológicas y arquitectónicas en la superficie luminal del epitelio cilíndrico. Estas alteraciones consisten en núcleos hiper cromáticos aumentados de tamaño, agrupados y estratificados, y en la pérdida del estroma que separa las estructuras glandulares adyacentes. Las displasias se clasifican como de **bajo grado** o **alto grado**; la diferencia fundamental entre ambos grados es la orientación basal de todos los núcleos del epitelio en la primera y la presencia de numerosos núcleos que alcanzan los vértices de las células epiteliales en la segunda. La persistencia de una displasia de alto grado obliga a la intervención clínica.

**Manifestaciones clínicas.** Además de los síntomas de la esofagitis por reflujo, la trascendencia clínica del esófago de Barrett guarda relación con las complicaciones secundarias a la ulceración local: la hemorragia y la estenosis. *La complicación más importante es el desarrollo de un adenocarcinoma, que en los pacientes con más de 2 cm de mucosa de Barrett aparece con una frecuencia 30 a 40 veces superior a la de la población general.* La presencia de un esófago de Barrett de segmento corto también parece conllevar un riesgo importante de adenocarcinoma, aunque la frecuencia de éste se desconoce (véase la exposición del carcinoma).

## ESOFAGITIS INFECCIOSAS Y QUÍMICAS

Además del reflujo gastroesofágico (que, de hecho, es una lesión química), la inflamación del esófago puede deberse a muchas causas:

- Ingestión de irritantes de la mucosa, como el alcohol, los ácidos o álcalis corrosivos (en los intentos de suicidio), o

líquidos demasiado calientes (p. ej., té caliente en Irán), así como fumar en exceso.

- Agentes antineoplásicos citotóxicos, con o sin infección sobreañadida.
- Infecciones asociadas a una viremia o bacteriemia. Los patógenos más frecuentes de los pacientes inmunodeprimidos son los virus del herpes simple y el citomegalovirus.
- Infecciones micóticas en pacientes debilitados o inmunodeprimidos o durante un tratamiento antimicrobiano de amplio espectro. La candidiasis es la más frecuente, con diferencia, pero también pueden producirse mucormicosis y aspergilosis.
- Hiperazoemia, como parte de una insuficiencia renal.

La inflamación del esófago también puede ser debida a la radioterapia, así como a la enfermedad de injerto contra huésped o a ciertos trastornos dermatológicos descamativos, como el penfigoide y la epidermolísis ampollosa.

**MORFOLOGÍA.** Las esofagitis de origen infeccioso o químico poseen sus propias características morfológicas, pero todas ellas evolucionan hacia una inflamación aguda grave con necrosis superficial y ulceración, formación de tejido de granulación y fibrosis eventual.

- En la candidiasis, se encuentran pseudomembranas de color blanco-grisáceo que producen parcelas irregulares o que afectan a la totalidad del esófago, y que están repletas de hifas micóticas.
- El herpes y el citomegalovirus causan úlceras en sacabocados de la mucosa esofágica; las inclusiones nucleares herpéticas se encuentran en una estrecha banda de células epiteliales degeneradas en los bordes de las úlceras, mientras que las del citomegalovirus suelen aparecer en el endotelio capilar y en las células del estroma del lecho ulceroso.
- Alrededor del 10-15 % de todas las esofagitis infecciosas son de origen bacteriano. Las bacterias invaden la lámina propia y provocan necrosis del epitelio pavimentoso.
- Las lesiones de origen químico (lejía, ácidos, detergentes) pueden causar tan sólo un eritema leve, con edema y desprendimiento del epitelio, o necrosis completa de la pared esofágica. Los comprimidos o cápsulas que se **adhieren** al esófago pueden producir úlceras esofágicas localizadas.
- La exposición a la radiación produce una gran proliferación de la íntima, con disminución del calibre de la luz, de los vasos submucosos e intraparietales del esófago. La submucosa desarrolla una gran fibrosis y la mucosa muestra atrofia, con aplanamiento de las papilas y adelgazamiento del epitelio.
- La enfermedad de injerto contra huésped del esófago comparte ciertas características con la forma cutánea, por ejemplo, cariorrexis de las células epiteliales de la capa basal, atrofia y fibrosis de la lámina propia, con un mínimo componente inflamatorio.

**Manifestaciones clínicas.** Las infecciones del esófago pueden afectar a personas sanas, pero en general se producen en pacientes debilitados o inmunodeprimidos. Las lesiones quínicas de los niños suelen ser de origen accidental, mientras que en los adultos se asocian sobre todo a los intentos de suicidio.

## Varices esofágicas

Cualquiera que sea su causa, una hipertensión portal de la magnitud o duración suficientes causará la formación de conductos colaterales de comunicación entre los sistemas de las venas cava y porta. La patogenia de la hipertensión portal y la posición de las anastomosis se exponen en el Capítulo 19. Aquí nos referiremos a las colaterales que aparecen en el tercio inferior del esófago, cuando el flujo sanguíneo portal se desvía, a través de las venas coronarias estomacicas, hacia el plexo de la mucosa y submucosa esofágica, de ahí a las venas álgicas y de éstas, hacia la circulación general. El aumento de la presión en el plexo venoso esofágico induce el desarrollo de vasos tortuosos y dilatados. Llamados *varices* (Fig. 18-7C). Se encuentran *varices esofágicas en el 90 % de los pacientes cirróticos, asociadas sobre todo a la cirrosis alcohólica*. En el mundo, la segunda causa más frecuente de hemorragias esofágicas es la esquistosomiasis hepática.

**MORFOLOGÍA.** Las varices son venas tortuosas y dilatadas que se encuentran sobre todo en la submucosa del esófago distal y del estómago proximal; las comunicaciones venosas situadas inmediatamente por debajo del epitelio esofágico también pueden sufrir una dilatación masiva. El efecto neto es la protrusión irregular hacia la luz de la mucosa, aunque los varices de las piezas quirúrgicas o necróticas están colapsadas (Fig. 18-7A). Cuando la variz está íntegra, la mucosa puede ser normal, pero a menudo se encuentra inflamada y erosionada como consecuencia de su posición más expuesta. **La rotura de las varices esofágicas provoca una hemorragia masiva hacia la luz del órgano, con sufusión hemática de la pared.** En este caso, la mucosa se encontrará ulcerada y necrótica (Fig. 18-7B). Las roturas antiguas pueden identificarse por la trombosis venosa y la inflamación sobreañadida.

**Manifestaciones clínicas.** Las varices no producen síntomas hasta que se rompen y dan lugar a una hematemesis masiva. La mitad de todas las muertes de pacientes con cirrosis hepática avanzada se deben a la rotura de una variz. Algunos fallecen como consecuencia directa de la hemorragia, y otros a causa del coma hepático provocado por la hemorragia. Incluso aunque existan varices, éstas producen menos de la mitad de todos los episodios de hematemesis. En conjunto, las causas más frecuentes son la gastritis concomitante, las laceraciones esofágicas y la úlcera péptica. No se conocen bien los factores que provocan la rotura de las varices: es muy probable que en ella influyan la erosión inflamatoria silente de la fina mucosa suprayacente, la tensión creciente en unas venas cada vez más dilatadas y los vómitos, con el consiguiente aumento de la presión hidrostática vascular. Una vez desencade-

nada, la hemorragia rara vez cede por sí sola, y su tratamiento suele consistir en la inyección endoscópica de agentes tromboticos (*escleroterapia*) o en el taponamiento con balón. El primer episodio de hemorragia asociada a las varices provoca la muerte del 40 % de los pacientes. De los que sobreviven, más de la mitad vuelven a sangrar en el plazo de un año, y cada episodio se asocia a una tasa de mortalidad equivalente.

## Tumores

### TUMORES BENIGNOS

La inmensa mayoría de los tumores benignos del esófago son mesenquimales y aparecen en la pared. Los más frecuentes son los de origen muscular liso, tradicionalmente llamados *leiomiomas* y considerados como el extremo benigno de un espectro de tumores del estroma gastrointestinal. También pueden producirse fibromas, lipomas, hemangiomas, neurofibromas y linfangiomas. Los pólipos de la mucosa suelen consistir en combinaciones de tejidos fibroso, vascular o adiposo cubiertos por una mucosa intacta, y reciben el descriptivo nombre de *pólipos fibrovasculares* o *lipomas pediculados*, dependiendo de su composición. Los *papilomas escamosos* son lesiones sésiles formadas por un eje de tejido conjuntivo y una mucosa pavimentosa hiperplásica papilomatosa. En casos raros, se desarrolla una masa mesenquimal de tejido de granulación inflamado, que puede simular una lesión maligna, por lo que también se conoce como *pseudotumor inflamatorio*.

### TUMORES MALIGNOS

En Estados Unidos, los carcinomas del esófago suponen alrededor del 6 % de todos los cánceres del aparato gastrointestinal, pero causan un número desproporcionadamente alto de muertes<sup>8</sup>. Permanecen asintomáticos durante una gran parte de su desarrollo y su identificación suele ser demasiado tardía como para permitir la curación. Con raras excepciones, los tumores malignos del esófago proceden del epitelio. Durante muchos años, casi todos los cánceres esofágicos eran de origen pavimentoso: en la actualidad, la incidencia de estos tumores ha disminuido, mientras que existe un aumento de la frecuencia de adenocarcinomas. En todo el mundo, el carcinoma epidermoide constituye el 90 % de todos los cánceres esofágicos, mientras que en Estados Unidos su incidencia es comparable a la del adenocarcinoma. En este capítulo, no se expondrán otros cánceres más raros (indiferenciado, carcinóide, melanoma maligno y adenocarcinomas de las glándulas submucosas).

#### *Carcinoma epidermoide*

Casi todos los carcinomas epidermoides afectan a adultos mayores de 50 años. El cociente varón:mujer varía desde 2:1 hasta incluso 20:1. Aunque estos tumores se encuentran en todo el mundo, su incidencia es muy variable en los distintos países y regiones. El área que se extiende desde el norte de Irán hasta el norte de China, atravesando el Asia Central, sufre una incidencia anual superior a 100 por 100 000 habitantes y las muertes por cáncer de esófago constituyen más del



Figura 18-7

Varices esofágicas. A. Aspecto del esófago y de la unión gastroesofágica evertidos para mostrar las venas submucosas dilatadas (varices). Las varices de esta muestra *postmortem*, de color azul, están colapsadas. B. Corte transversal a bajo aumento de una variz submucosa dilatada y rota que erosiona la mucosa. C. Venograma hepático tras la inyección de un colorante en el sistema porta (PV) para mostrar una variz gastroesofágica grande y tortuosa (flecha) que se extiende desde la vena porta permeable. (C, cortesía de la Dra. Emily Sedgwick, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

20 % de todos los fallecimientos por cáncer. Otras zonas de gran incidencia son Puerto Rico, África del Sur y la Europa del Este. En Estados Unidos, el carcinoma epidermoide esofágico afecta a 2-8 personas por 100 000 habitantes cada año y es, sobre todo, una enfermedad masculina (cociente varón:mujer igual a 4:1). En todo el mundo, las personas de raza negra corren mayor riesgo que las de raza blanca, y así los ciudadanos afroamericanos de EE.UU. presentan una incidencia 4 veces superior.

**Etiología y patogenia.** Las grandes diferencias epidemiológicas existentes hacen pensar en influencias dietéticas y ambientales (Tabla 18-1), con cierta contribución, mal definida, de los factores genéticos<sup>9</sup>. En Europa y Estados Unidos, casi todos los cánceres se atribuyen al consumo de

alcohol y tabaco. Algunas bebidas alcohólicas contienen cantidades importantes de carcinógenos, tales como los hidrocarburos policíclicos, carburantes y nitrosaminas, junto con otros compuestos mutágenos. Los déficit nutricionales asociados al alcoholismo podrían contribuir al proceso de carcinogénesis.

El alcohol y el tabaco no son factores de riesgo importantes en muchas de las regiones con mayor incidencia del mundo. En China, la presencia de carcinógenos en los alimentos, como la contaminación por hongos o las nitrosaminas, podría desempeñar un papel significativo en la extraordinaria incidencia de carcinoma en la región. En Sudáfrica, y también en China, se encuentran a menudo dietas pobres en vitaminas y metales esenciales. En estas regiones de elevada incidencia, es

**Tabla 18-1. FACTORES ASOCIADOS AL DESARROLLO DEL CARCINOMA EPIDERMÓIDE DEL ESÓFAGO**

**Dietéticos**

Déficit de vitaminas (A, C, riboflavina, tiamina, piridoxina)  
 Déficit de oligometales (cinc, molibdeno)  
 Contaminación por hongos de los alimentos  
 Elevado contenido de nitritos/nitrosaminas  
 Hábito de mascar semillas de betel

**Hábitos**

Consumo de alcohol  
 Consumo de tabaco  
 Entornos urbanos

**Trastornos esofágicos**

Esofagitis de larga duración  
 Acalasia  
 Síndrome de Plummer-Vinson

**Predisposición genética**

Enfermedad celíaca de larga duración  
 Displasia ectodérmica, epidermolísis ampollosa  
 Tifosis palmar y plantar  
 Origen racial

frecuente hallar el DNA del virus del papiloma humano en las células del carcinoma epidermoide. Por el contrario, su presencia es rara en los pacientes de Norteamérica<sup>10</sup>.

A partir de estas consideraciones, se han propuesto factores dietéticos y ambientales que aumentarían el riesgo, mientras que las deficiencias nutritivas actuarían como promotores o potenciadores de los efectos tumorigénicos de los carcinógenos ambientales. Por ejemplo, los compuestos nitroso metilantes contenidos en el humo del tabaco podrían explicar el amplio espectro de mutaciones puntuales de *p53* halladas en más de la mitad de los carcinomas esofágicos. Estos cánceres muestran también mutaciones en *p16* y pérdida de alelos (pérdida de la heterogeneidad) en otros cromosomas, confirmando el concepto de la adquisición escalonada y acumulación de alteraciones genéticas que produce, en última instancia, la aparición del cáncer<sup>11</sup>. En estas neoplasias destaca la ausencia de *K-ras* y de mutaciones del gen de la poliposis adenomatosa del colon (*APC*).

Por último, la esofagitis crónica, tan frecuente en las personas que habitan en las regiones de mayor incidencia, podría ser, a su vez, consecuencia de la exposición crónica a tales carcinógenos. Esta esofagitis provoca un aumento del recambio de las células epiteliales, lo que, a lo largo del tiempo y en un ambiente carcinógeno persistente, induce la aparición de displasia y, en último término, de carcinoma.

**MORFOLOGÍA.** Al igual que los carcinomas epidermoides de cualquier otra localización, los del esófago comienzan como lesiones *in situ*. Cuando se manifiestan, alrededor del 20 % lo hacen en el tercio superior, el 50 % afectan al tercio medio y el 30 % restante aparecen en el tercio inferior. Las lesiones precoces aparecen como engrosamientos o elevaciones pequeñas de la mucosa, en forma de placa y de color blanco grisáceo. A lo largo de meses o



Figura 18-8

Gran carcinoma epidermoide ulcerado del esófago.

años, estas lesiones se convierten en masas tumorales y pueden abarcar toda la circunferencia de la luz. Se describen tres patrones morfológicos: 1) **fungoide (60 %)**: lesión **exofítica polipoide** que protruye hacia la luz (Fig. 18-8); 2) **plano (15 %)**: **forma infiltrante difusa que tiende a extenderse por la pared del esófago, con engrosamiento y rigidez de la misma y estenosis de la luz**, y 3) **ulcerado (25 %)**: **ulceración neoplásica necrótica que penetra profundamente en las estructuras vecinas** y que puede invadir el árbol respiratorio (con formación de fístula y neumonía) o la aorta (con una hemorragia catastrófica), o penetrar en el mediastino y el pericardio. Los pacientes más afortunados son diagnosticados en el estadio de **carcinoma esofágico superficial**, en el que la lesión maligna se halla confinada al epitelio (*in situ*) o invade superficialmente la lámina propia o la submucosa (Fig. 18-9).



Figura 18-9

Carcinoma epidermoide del esófago. Imagen microscópica a bajo aumento que muestra la invasión de la submucosa.

Casi todos los carcinomas epidermoides están bien o moderadamente diferenciados. Cualquiera que sea su grado de diferenciación, los tumores sintomáticos suelen ser grandes en el momento del diagnóstico y suelen haberse extendido ya a través de la pared del órgano o más allá. La abundante red linfática de la submucosa favorece su diseminación circunferencial y longitudinal, por lo que a menudo se encuentran nidos tumorales intramurales a varios centímetros de la masa principal. La invasión local de las estructuras mediastínicas vecinas es precoz y frecuente. Los tumores del tercio superior del esófago metastatizan también a los ganglios linfáticos cervicales; los del tercio medio lo hacen a los ganglios mediastínicos, paratraqueales y traqueobronquiales, mientras que los del tercio inferior suelen infiltrar las cadenas gástricas y celíacas.

**Manifestaciones clínicas.** El carcinoma esofágico se insinúa de manera insidiosa, y la disfagia y la obstrucción que produce son progresivas y tardías. Los pacientes se adaptan inconscientemente a sus crecientes problemas de deglución, modificando poco a poco su dieta y tomando cada vez más alimentos líquidos en sustitución de los sólidos. Esta nutrición deficiente, junto a los efectos del propio tumor, producen un adelgazamiento y debilidad extremos. La ulceración del tumor puede causar hemorragia y sepsis. En ocasiones, el primer síntoma de alarma es la aspiración de alimento a través de una fístula traqueoesofágica neoplásica. Como son lesiones de crecimiento insidioso, su tamaño suele ser muy grande en el momento del diagnóstico, pero las tasas de reseccabilidad han experimentado un discreto aumento (de < 50 % a > 80 %) gracias a la detección, mediante endoscopia, de la población con riesgo. Las tasas de supervivencia a los 5 años de los pacientes

con carcinoma esofágico superficial oscilan en torno al 75 %, mientras que en los sometidos a cirugía *curativa* de tumores más avanzados son de sólo 25 % y las del conjunto de todos los pacientes con carcinoma de esófago son del 5 %. Las recidivas locales y a distancia después de la cirugía son frecuentes. La presencia de metástasis ganglionares en el momento de la intervención reduce significativamente la supervivencia a los 5 años.

### Adenocarcinoma

En años pasados, los adenocarcinomas esofágicos se confundían con los tumores de la unión gastroesofágica, de origen gástrico, por lo que se creían poco frecuentes. La identificación cada vez más frecuente de la mucosa de Barrett revela, sin embargo, que la mayor parte de los adenocarcinomas del tercio inferior del esófago son auténticos cánceres esofágicos, más que cánceres gástricos infiltrantes de la unión gastroesofágica<sup>12</sup>. En consecuencia, hoy se admite que el adenocarcinoma constituye la mitad de todos los cánceres de esófago diagnosticados en Estados Unidos.

**Etiología y patogenia.** Aunque la patogenia del esófago de Barrett no se conoce con seguridad, se ha demostrado la presencia de alteraciones genéticas en esta enfermedad<sup>7</sup>. En el epitelio metaplásico de Barrett se identifican a veces sobreexpresión de la proteína de *p53* y mayores proporciones de células con un DNA G1/S, probablemente como consecuencia de una lesión crónica celular y del DNA secundaria al reflujo. Las pérdidas de alelos de *17p* o las mutaciones puntuales de *p53* se encuentran sólo en los focos displásicos, y provocan la inactivación funcional del gen *p53* y la desaparición del control del ciclo celular en la transición G1/S. A continuación, tiene lugar la progresión clonal de las células displásicas hacia el adenocarcinoma franco, con acumulación de anomalías cromosómicas adicionales.

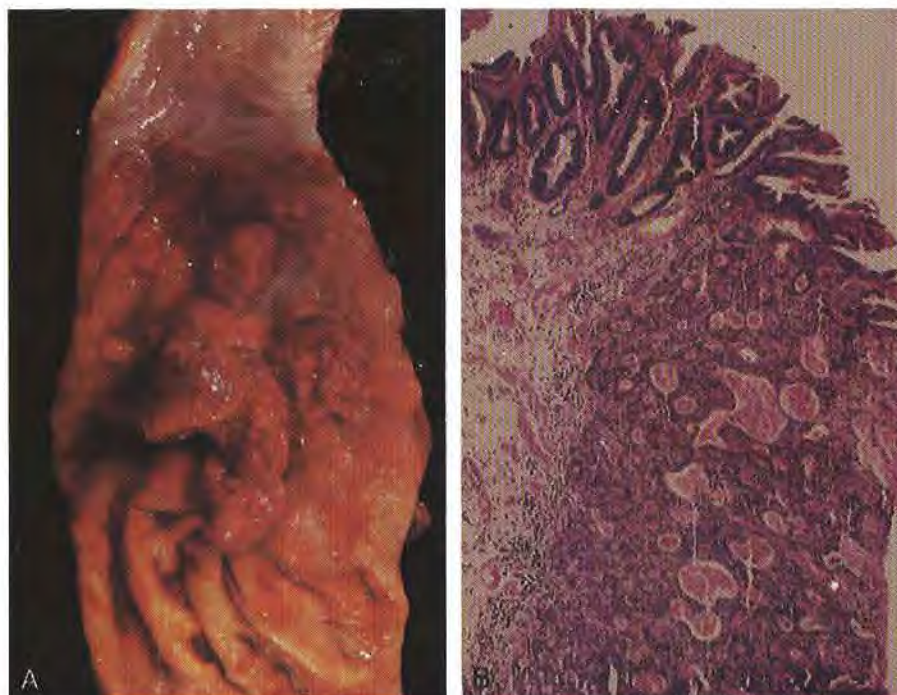


Figura 18-10

A. Aspecto macroscópico de un adenocarcinoma exofítico ulcerado de la unión gastroesofágica, originado en la mucosa de un esófago de Barrett. La mucosa pavimentosa normal del esófago, de color gris blanquecino, aparece en la parte superior, y los pliegues de la mucosa gástrica, en la inferior. En el centro del tumor persiste una pequeña zona de epitelio escamoso blanco. (A, cortesía del Dr. James Gulizia, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.) B. Imagen microscópica de las glándulas malignas de tipo intestinal de un adenocarcinoma desarrollado sobre un esófago de Barrett.

**MORFOLOGÍA.** El adenocarcinoma que aparece sobre un esófago de Barrett suele estar situado en la parte distal del órgano y puede invadir el cardias gástrico adyacente. Al principio, muestra el aspecto de placas planas o ligeramente elevadas de mucosa aparentemente normal, pero más tarde evoluciona hacia grandes masas nodulares de hasta 5 cm de diámetro o muestra características de infiltración difusa o de ulceración profunda (Fig. 18-10A). Microscópicamente, casi todos ellos son tumores glandulares productores de mucina, con rasgos de tipo intestinal (Fig. 18-10B) o, con menos frecuencia, tumores de células en anillo de sello de tipo gástrico, difusamente infiltrantes.

**Manifestaciones clínicas.** Los adenocarcinomas que proceden de una mucosa de Barrett suelen encontrarse en pacientes mayores de 40 años, estando la mediana de la edad situada

en los 50. Al igual que el esófago de Barrett, son más frecuentes en los varones que en las mujeres y también más en los pacientes blancos que en los de raza negra, al contrario que los carcinomas epidermoides. Como en otras formas de carcinoma esofágico, el síntoma más importante suele ser la disfagia, a menudo asociada a pérdida progresiva de peso, hemorragias, dolor torácico y vómitos.

El pronóstico del adenocarcinoma de esófago es tan malo como el de las restantes formas de cáncer esofágico, siendo la supervivencia a los 5 años inferior al 30%. La identificación y extirpación de los cánceres precoces, que sólo invaden la mucosa o la submucosa, mejora la supervivencia a los 5 años a más del 80%. Aunque la displasia parece ser un precursor del desarrollo del adenocarcinoma, los pacientes con displasias de bajo grado pueden no evolucionar al cáncer durante largos períodos de seguimiento y, aparentemente, también puede haber regresión.



## Estómago

### EL ESTÓMAGO NORMAL

El estómago es un órgano en forma de saco que suele contener un volumen de 1200-1500 mL, aunque tiene una capacidad superior a 3000 mL. Se extiende desde inmediatamente a la izquierda de la línea media, por arriba, donde se une al esófago, hasta inmediatamente a la derecha de la línea media, donde desemboca en el duodeno. Posee una curva interna cóncava hacia la derecha, llamada *curvatura menor*, y una convexidad externa hacia la izquierda, la *curvatura mayor*. Un ángulo existente en la curvatura menor, la *incisura angularis*, marca el lugar aproximado en que el órgano se estrecha antes de su unión con el duodeno.

El estómago se divide en cinco regiones anatómicas (Figura 18-11). El *cardias* es la porción cónica estrecha situada inmediatamente distal a la unión gastroesofágica. El *fondo* es la región en forma de cúpula del estómago proximal que se

extiende en sentido superolateral a la unión gastroesofágica. El *cuerpo* comprende el resto del estómago proximal a la incisura angularis. Más allá de este ángulo se sitúa el *antro*, separado del duodeno por el *píloro*, un esfínter muscular.

La pared gástrica está formada por mucosa, submucosa, muscular propia y serosa. La cara más interna del estómago muestra *pliegues gruesos*. Estos pliegues de la mucosa y la submucosa se extienden longitudinalmente, son muy marcados el estómago proximal y se aplanan cuando el órgano está distendido. La mucosa presenta también pequeños surcos que dibujan un patrón en mosaico, más fino. Por último, la delicada superficie mucosa está cubierta por millones de orificios o *fóveas gástricas*, en las que desembocan las glándulas mucosas.

*Toda la superficie mucosa, al igual que el revestimiento de las fóveas, está formada por células foveolares superficiales.* Se trata de células cilíndricas altas, secretoras de mucina, con núcleos en la base y cúmulos de gránulos pequeños y relativamente claros que contienen el moco, situados en la porción supranuclear. En la parte más profunda de las fóveas están las denominadas *células mucosas del cuello*, que poseen un contenido menor en mucina y que se cree son las progenitoras tanto de las células superficiales como de las que constituyen las glándulas. Las mitosis son muy frecuentes en esta región, ya que la totalidad de la mucosa gástrica sufre recambio cada 2 a 6 días.

Las glándulas del estómago varían con cada región anatómica, de la forma siguiente:

- Las *glándulas del cardias* contienen células secretoras de mucina.
- Las *glándulas gástricas u oxínticas* se encuentran en el fondo y en el cuerpo, y contienen células parietales, células principales y algunas células endocrinas.
- Las *glándulas antrales o pilóricas* contienen células secretoras de moco y endocrinas.

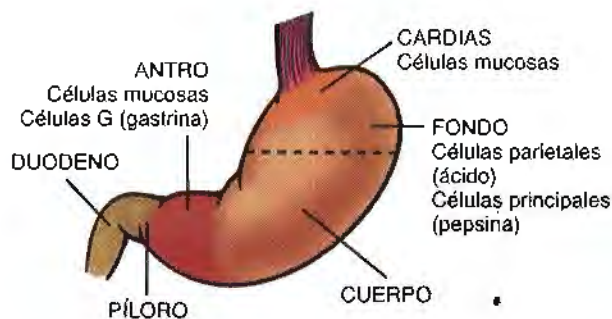


Figura 18-11

Anatomía del estómago.

Los tipos principales de células glandulares son:

- **Células mucosas**, que pueblan las glándulas del cardias y de la región antral, y que secretan moco y pepsinógeno II. Las células mucosas del cuello de las glándulas corporales y fúndicas secretan moco y pepsinógenos de los grupos I y II.
- **Células parietales**, situadas predominantemente en la parte superior de las glándulas gástricas del fondo y el cuerpo. Pueden identificarse por su eosinofilia brillante en las preparaciones teñidas con hematoxilina-eosina, debida a su riqueza en mitocondrias. La membrana apical de las células parietales está invaginada, formando una extensa red de canalículos con abundantes microvellosidades. Cuando están en reposo, las vesículas se hallan en la proximidad del sistema canalicular. Estas vesículas contienen la bomba de iones hidrógeno, una  $H^+,K^+$ -ATPasa especial que bombea el hidrógeno a través de las membranas, intercambiándolo por iones potasio. Pocos minutos después de recibir un estímulo, las vesículas se unen al sistema canalicular y crean una membrana dirigida hacia la punta, secretora de ácido, que ocupa una superficie enorme. Las células parietales también secretan **factor intrínseco**, que se une a la vitamina  $B_{12}$  presente en la luz del órgano y permite su absorción en el íleon.
- Las **células principales** tienden a concentrarse en la base de las glándulas fúndicas y corporales, y son las responsables de la secreción de las proenzimas proteolíticas **pepsinógeno I y II**. Se caracterizan por su citoplasma basófilo y, con el microscopio electrónico, son las clásicas células sintetizadoras de proteínas, con un extenso retículo endoplásmico rugoso subnuclear, un aparato de Golgi supranuclear prominente y numerosos gránulos de secreción apicales. Cuando son estimuladas, liberan por exocitosis los pepsinógenos contenidos en sus gránulos. Estos pepsinógenos se activan a **pepsina** en presencia del bajo pH de la luz y se inactivan cuando el pH sube a 6, al penetrar en el duodeno.
- Las **células endocrinas o enteroendocrinas** están diseminadas entre las células epiteliales de las glándulas del fondo, cuerpo y antro. Se trata de células triangulares que contienen pequeños gránulos eosinófilos brillantes, situados en la cara basal del citoplasma. Pueden actuar de forma endocrina, liberando sus productos hacia la circulación, o de forma paracrina, haciendo que su secreción pase al tejido local.

## Fisiología de la mucosa gástrica

### SECRECIÓN DE ÁCIDO

La característica esencial de la fisiología gástrica es la secreción de ácido clorhídrico, que se divide en las tres fases siguientes:

- La **fase cefálica** comienza al ver, saborear, oler, masticar y tragar un alimento apetitoso y está mediada por la actividad vagal.
- La **fase gástrica** comprende la estimulación de los receptores mecánicos por la distensión del estómago y está media-

da por los impulsos del vago y la liberación de gastrina a partir de las células endocrinas de las glándulas del antro, denominadas **células G**. La presencia de aminoácidos y péptidos en la luz del órgano también estimula la secreción de gastrina.

- La **fase intestinal** empieza cuando los alimentos, que contienen proteínas digeridas, penetran en la parte proximal del intestino delgado, y en ella participa un polipéptido diferente de la gastrina.

Todas las señales convergen en la célula parietal gástrica<sup>13</sup>:

- Las aferentes cefálico-vagales o gástrico-vagales estimulan directamente la célula parietal, a través de los receptores colinérgicos de tipo muscarínico para acetilcolina.
- Probablemente, la gastrina activa un receptor gástrico.
- Existe una **célula glandular oxíntica, denominada célula de tipo enterocromafín, que desempeña un papel esencial**: la gastrina y las aferentes vagales inducen la liberación de histamina por esta célula de tipo enterocromafín y estimulan los receptores de histamina<sub>2</sub> de las células parietales.

### PROTECCIÓN DE LA MUCOSA

Con una secreción máxima, la concentración intraluminal de iones hidrógeno es **3 millones de veces** mayor que la de la sangre o los tejidos. La **barrera mucosa** protege a la mucosa gástrica frente a la autodigestión y consta de<sup>14</sup>:

- **Secreción de moco**. Las superficies del estómago y del duodeno poseen una fina capa de moco, cuyo coeficiente de difusión para  $H^+$  es una cuarta parte del agua. El líquido rico en ácido y en pepsina sale de las glándulas gástricas en forma de **chorros** y atraviesa la capa de moco superficial, penetrando directamente en la luz sin entrar en contacto con las superficies epiteliales.
- **Secreción de bicarbonato**. Las células del epitelio de superficie del estómago y del duodeno secretan bicarbonato hacia la zona limítrofe de moco adherente, creando un microambiente de pH prácticamente neutro inmediatamente adyacente a la superficie celular.
- **Barrera epitelial**. Las uniones íntimas intercelulares proporcionan una barrera que se opone a la difusión retrógrada de los iones hidrógeno. Cualquier rotura de esta barrera va seguida de su **restitución** inmediata, durante la que las células existentes emigran a lo largo de la membrana basal expuesta para ocupar los defectos y restablecer la integridad.
- **Riego sanguíneo mucoso**. La rica vascularización de la mucosa proporciona oxígeno, bicarbonato y nutrientes a las células epiteliales y extrae el ácido que pueda haber difundido.

Cuando se produce una rotura de la barrera mucosa, la **muscularis mucosae** limita la lesión. Cuando ésta es superficial y afecta sólo a la mucosa, cura en el plazo de horas o días. Cuando se extiende a la submucosa, la curación completa requiere varias semanas. Aunque nuestros conocimientos sobre estos mecanismos de defensa son imperfectos, es fácil comprender que son una maravilla fisiológica, pues de lo contrario la pared gástrica sufriría el mismo destino de cualquier trozo de carne deglutido.

Las lesiones gástricas son una causa frecuente de enfermedad clínica. En los países occidentales industrializados, la úlcera péptica afecta en algún momento de la vida a porcentajes de la población general cercanos al 10 %. La infección crónica de la mucosa gástrica por la bacteria *Helicobacter pylori* es la infección más frecuente en todo el mundo. Por último, aunque su incidencia ha disminuido, el cáncer gástrico sigue siendo una de las primeras causas de muerte en Estados Unidos.

## Alteraciones congénitas

En cualquier localización del aparato gastrointestinal es posible encontrar restos heterotópicos de tejido normal, que suelen ser asintomáticos. En la *heterotopia pancreática*, existen nódulos de hasta 1 cm de diámetro de tejido pancreático prácticamente normal, localizados en la submucosa gástrica o intestinal, en la pared muscular o en una posición subserosa. Cuando se encuentran en el píloro, la inflamación localizada puede causar una obstrucción pilórica. En cuanto a la *heterotopia gástrica*, pueden encontrarse pequeñas placas de mucosa gástrica ectópica en el duodeno o en localizaciones más distales, que dan lugar a hemorragias desconcertantes, ya que producen úlceras pépticas en la mucosa adyacente.

Los defectos de cierre de los pilares del diafragma debilitan o producen la ausencia total o parcial de una región del diafragma, generalmente en el lado izquierdo. La herniación del contenido abdominal hacia el tórax del feto produce una *hernia diafragmática*. En general, el estómagu o una parte de él se insinúa en la bolsa, a veces acompañado del intestino delgado o incluso de una parte del hígado. La hernia puede ser asintomática o causar una alteración respiratoria potencialmente mortal en el recién nacido.

## ESTENOSIS PILÓRICA

La *estenosis hipertrofica congénita del píloro* es una alteración del lactante, tres a cuatro veces más frecuente en los niños que en las niñas, que afecta a 1 de cada 300 a 900 recién nacidos vivos. La incidencia familiar depende de un patrón de herencia multifactorial y la tasa de concordancia en gemelos monocigotos es elevada. La estenosis pilórica se asocia, además, al síndrome de Turner, a la trisomía 18 y a la atresia esofágica. Durante la segunda o tercera semanas de la vida, el niño presenta regurgitación y vómitos no biliosos, en proyectil y persistentes. La exploración física revela un peristaltismo visible en forma de masa ovoide, dura y palpable, en la región del píloro o en la parte distal del estómago, debida a la hipertrofia y, posiblemente, a la hiperplasia de la muscular propia del píloro. El edema y la inflamación de la mucosa y submucosa pueden agravar la estenosis. El tratamiento quirúrgico curativo consiste en cortar el músculo.

La *estenosis pilórica adquirida* de los adultos es uno de los riesgos a largo plazo de la gastritis antral o de las úlceras pépticas cercanas al píloro. Los carcinomas y linfomas de la región pilórica o los carcinomas pancreáticos adyacentes son sus causas más graves. En estos casos, la fibrosis inflamatoria o la infiltración maligna causan una estenosis del canal pilóri-

co, con obstrucción a su salida. En casos raros, la estenosis hipertrofica del píloro se debe a un espasmo pilórico prolongado o es una manifestación tardía del trastorno infantil.

## Gastritis

Paradójicamente, se hace un uso tanto excesivo como insuficiente del diagnóstico de gastritis; se usa en demasía cuando se aplica de manera fácil a cualquier molestia abdominal alta transitoria en ausencia de signos válidos, mientras que, por otro lado, muchos diagnósticos de la enfermedad no llegan a hacerse porque la mayoría de los pacientes con gastritis crónica son asintomáticos. *La gastritis se define simplemente como la inflamación de la mucosa gástrica*. La inflamación puede ser predominantemente *aguda*, con infiltración por neutrófilos, o *crónica*, con linfocitos, células plasmáticas o ambos, junto a metaplasia intestinal y atrofia.

## GASTRITIS AGUDA

*La gastritis aguda es un proceso inflamatorio agudo de la mucosa que suele ser de naturaleza transitoria*. La inflamación puede ir acompañada de hemorragia en la mucosa y, en los casos más graves, de necrosis de la capa superficial. La forma erosiva grave de la enfermedad es una causa importante de hemorragia gastrointestinal aguda.

**Patogenia.** La patogenia se conoce mal, lo que en parte se debe a que tampoco están claros los mecanismos normales de protección de la mucosa gástrica. La gastritis aguda se asocia a menudo a:

- Consumo importante de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), en especial aspirina.
- Consumo excesivo de alcohol.
- Consumo excesivo de tabaco.
- Tratamientos con quimioterápicos antineoplásicos.
- Hiperazoemia.
- Infecciones sistémicas (p. ej., salmonelosis).
- Estrés importante (p. ej., traumatismos, quemaduras, cirugía).
- Isquemia y shock.
- Intentos de suicidio con ácidos o álcalis.
- Irritación o congelación gástrica.
- Traumatismos mecánicos (p. ej., intubación nasogástrica).
- Tras la gastrectomía distal.

Se cree que en estos casos existen uno o varios factores que influyen en el desarrollo de la gastritis: aumento de la secreción de ácido con difusión retrógrada, disminución de la producción de amortiguador bicarbonato, reducción del flujo sanguíneo, interrupción de la capa adherente de moco y una lesión directa del epitelio. No es sorprendente que las agresiones a la mucosa puedan actuar de manera sinérgica. Así, la lesión isquémica empeoraría los efectos de la difusión retrógrada de los iones de hidrógeno. Se han identificado otras agresiones sobre la mucosa, como la regurgitación de ácidos biliares detergentes y lisolecitinas desde la porción proximal del duodeno, así como una síntesis insuficiente de prostaglandinas por la mucosa gástrica. La gastritis es idiopática en una proporción importante de pacientes, en los que no se encuentra ningún otro trastorno.



**MORFOLOGÍA.** En su forma más leve, la lámina propia muestra sólo un edema moderado y una ligera congestión vascular. El epitelio de superficie permanece intacto y entre las células epiteliales superficiales se encuentran neutrófilos diseminados, que también aparecen en el interior de la capa epitelial y en las luces de las glándulas mucosas. **La presencia de neutrófilos por encima de la membrana basal (en el propio epitelio superficial) es anormal y significa inflamación activa (actividad).** Cuando la lesión de la mucosa es más grave, aparecen erosiones y hemorragias. **La erosión significa pérdida del epitelio de superficie, con un defecto de la mucosa que no sobrepasa la *muscularis mucosae*. Va acompañada de un importante infiltrado inflamatorio agudo con salida de exudado purulento con fibrina hacia la luz.** La hemorragia puede ser independiente, dando lugar a manchas rojas puntiformes en una mucosa por lo demás hiperémica, o puede asociarse a la erosión. La combinación de erosión y hemorragia recibe el nombre de **gastritis aguda erosiva** (Fig. 18-12A). La pérdida del epitelio puede extenderse a grandes zonas de la mucosa gástrica, pero la lesión es superficial y rara vez afecta a la totalidad del grosor de la mucosa (Fig. 18-12B). Estas lesiones no son sino un paso anterior a las úlceras de estrés, que se describirán más adelante.

**Manifestaciones clínicas.** Dependiendo de la gravedad de las alteraciones anatómicas, la gastritis aguda puede ser totalmente asintomática, puede producir dolor epigástrico variable con náuseas y vómitos, o puede manifestarse con una hemorragia franca, potencialmente mortal, en forma de hematemesis masiva o melena. En conjunto, es una de las causas más importantes de hematemesis masiva, por ejemplo en los alcohólicos. En determinadas situaciones, este cuadro es muy frecuente. Hasta el 25 % de las personas que toman diariamente aspirina por artritis reumatoide desarrollan en algún momento una gastritis aguda, muchas veces con hemorragia.

## GASTRITIS CRÓNICA (INCLUIDA LA INFECCIÓN POR *HELICOBACTER*)

*La gastritis crónica se caracteriza por la presencia de alteraciones inflamatorias crónicas en la mucosa, que acaban por producir atrofia y metaplasia epitelial, generalmente sin erosiones. Las lesiones del epitelio pueden convertirse en displásicas, constituyendo un terreno abonado para el desarrollo del carcinoma.* La gastritis crónica es notable por sus distintos subgrupos causales y por los patrones de alteraciones histológicas, variables en distintas zonas del mundo. En los países occidentales, la prevalencia de las alteraciones histológicas indicativas de gastritis crónica supera el 50 % en los últimos decenios de la vida.

**Patogenia.** Las principales asociaciones etiológicas de la gastritis crónica son las siguientes:

- Infección crónica por *H. pylori* (Capítulo 9).
- Inmunológica (*autoinmunitaria*), en relación con la anemia perniciosa.
- Tóxica, como la asociada al consumo de alcohol y cigarrillos.
- Posquirúrgica, sobre todo después de una antrectomía con gastroenterostomía y reflujo de las secreciones duodenales que contienen bilis.
- Motora y mecánica, incluidas la obstrucción, los bezoares (concreciones intraluminales) y la atonía gástrica.
- Por radiación.
- Enfermedades granulomatosas.
- Otras: amiloidosis, enfermedad de injerto contra huésped.

***Helicobacter pylori.*** Con mucho, la asociación etiológica más importante es la infección crónica por el bacilo *H. pylori*. Como se verá en estos comentarios y en otros posteriores, este microorganismo desempeña un papel esencial en varias enfermedades gástricas importantes (Tabla 18-2). *H. pylori* se encuentra en el 90 % de los pacientes con gastritis crónica de localización antral. Las tasas de colonización aumentan con la edad, alcanzando al 50 % de adultos asintomáticos estadounidenses mayores de 50 años. La prevalencia de la infección en los adultos de Puerto Rico supera el 80 %. En ésta y otras



Figura 18-12

Gastritis aguda. A. Imagen macroscópica que muestra erosiones puntiformes en una mucosa por lo demás normal; la sangre adherida es oscura por exposición al ácido gástrico. B. Imagen microscópica a poco aumento de la pérdida focal de la mucosa con hemorragia; la mucosa adyacente es normal.

**Tabla 18-2. ENFERMEDADES ASOCIADAS A LA INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI***

Gastritis crónica	Fuente asociación causal
Enfermedad ulcerosa péptica	Fuerte asociación causal
Carcinoma gástrico	Posible papel etiológico
Linfoma gástrico	Posible papel etiológico

áreas en las que la infección es endémica, parece que el microorganismo se adquiere durante la infancia y persiste durante decenios. *La mayoría de las personas afectadas tienen también gastritis, pero ésta es asintomática.* No obstante, los pacientes infectados corren mayor riesgo de desarrollar úlcera péptica y, posiblemente, cáncer gástrico.

*H. pylori* es un bacilo gramnegativo, curvilíneo, que no forma esporas y que mide alrededor de  $3.5 \times 0.5 \mu\text{m}$ <sup>15</sup>. Forma parte de un género de bacterias que se han adaptado al nicho ecológico proporcionado por el moco gástrico. Los rasgos especiales que permiten el desarrollo de *H. pylori* son:

- Movilidad (por flagelos), que hace posible su desplazamiento por el moco viscoso.
- Elaboración de una *ureasa*, que produce amoníaco a partir de la urea endógena, amortiguando así el ácido gástrico en la vecindad inmediata del microorganismo.
- Unión de los microorganismos a las células epiteliales gástricas mediante una *adhesina* bacteriana; esta unión es más fácil con las células epiteliales con antígenos del grupo sanguíneo O.

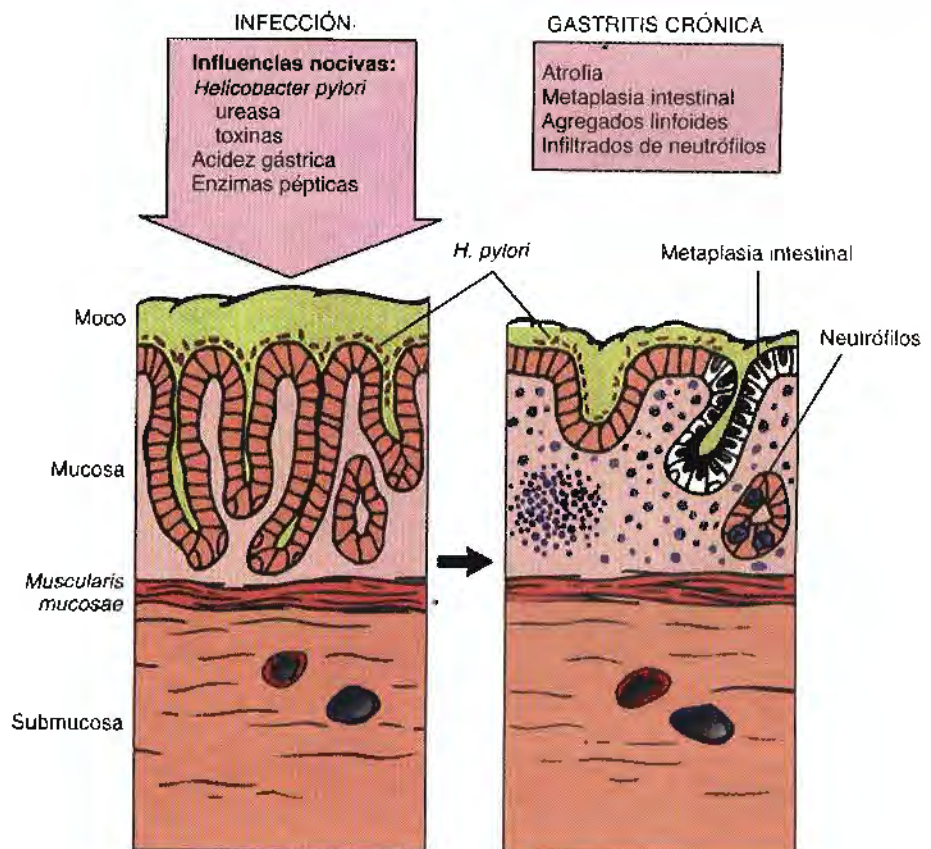
Las cepas de *H. pylori* que expresan el gen *cagA* son las que se asocian fundamentalmente con la úlcera duodenal; no obstante, no se sabe cuál es la función del producto del gen, una proteína de 120 a 140 kD. Dichas cepas suelen expresar también el gen *vacA*, que codifica una citotoxina vacuolizante de 87 kD. Parece que estas dos proteínas, junto a un lipopolisacárido bacteriano (endotoxina) y a otros diversos productos proteicos, actúan como sustancias proinflamatorias. Se cree que *H. pylori* puede iniciar y perpetuar un estado crónico de lesión de la mucosa gástrica (Fig. 18-13). Los pacientes con gastritis crónica y *H. pylori* suelen mejorar cuando reciben tratamiento con antimicrobianos, y las reactivaciones están relacionadas con la reaparición del microorganismo.

**Gastritis autoinmunitaria.** Esta forma de gastritis representa menos del 10 % de los casos de gastritis crónica. Se debe a la presencia de autoanticuerpos frente a las células parietales de las glándulas del estómago y al factor intrínseco, incluido un anticuerpo frente a la enzima productora de ácido, la  $\text{H}^+, \text{K}^+$ -ATPasa<sup>16</sup>. La destrucción de las glándulas y la atrofia de la mucosa causan la pérdida de producción de ácido. En los casos más graves, también se pierde la producción de factor intrínseco, lo que conduce a la anemia perniciosa (Capítulo 14). Esta forma relativamente rara de gastritis se asocia a otras enfermedades autoinmunitarias, como la tiroiditis de Hashimoto y la enfermedad de Addison.

**MORFOLOGÍA.** La gastritis crónica puede afectar a diversas regiones del estómago, produciendo grados variables de lesión de la mucosa<sup>17</sup>. **La gastritis**

**Figura 18-13**

Representación esquemática de la posible contribución de *Helicobacter pylori* en el desarrollo de la gastritis crónica. La infección por *H. pylori* hace que la mucosa gástrica resulte expuesta a la ureasa y a las toxinas producidas por la bacteria, entre ellas los lipopolisacáridos *cagA* y *vacA*, los cuales, en combinación con la acidez gástrica y las enzimas pépticas fabricadas por el propio huésped, inducen un estado crónico de lesión de la mucosa, con la consiguiente gastritis crónica. Obsérvese que *H. pylori* no coloniza las áreas de metaplasia intestinal.



autoinmunitaria se caracteriza por una lesión difusa de la mucosa de la región del fondo y del cuerpo, con afectación antral menos intensa o incluso ausente. La gastritis relacionada con causas ambientales (entre ellas la infección por *H. pylori*) tiende a afectar a la mucosa del antro, o a la del antro y del cuerpo y fondo. En la inspección visual, la mucosa suele estar enrojecida y muestra una textura más grosera de lo normal. El infiltrado inflamatorio puede hacer que la mucosa adopte un aspecto «encharcado», con engrosamiento de los pliegues, simulando una lesión infiltrante. En los casos de enfermedad atrófica de larga evolución, la mucosa se encuentra adelgazada y aplanada. Sea cual sea la causa o la localización, las alteraciones histológicas son similares. La lámina propia muestra un infiltrado inflamatorio formado por linfocitos y células plasmáticas (Fig. 18-14). La inflamación activa se identifica por la presencia de neutrófilos en las glándulas y en el epitelio de superficie. La inflamación activa puede ser importante o no existir en absoluto. A menudo, se observan en la mucosa agregados linfoides, algunos con centros germinales. Otras alteraciones histológicas características, son:

**Cambios regenerativos.** Una característica constante de la gastritis crónica en la respuesta proliferativa frente a la lesión epitelial. En la región del cuello de las glándulas gástricas hay un mayor número de mitosis. Los núcleos de las células epiteliales de la superficie y, en menor medida, los de las glándulas son grandes e hiperromáticos, con mayor relación núcleo:citoplasma. Las vacuolas de moco disminuyen o faltan por completo en las células superficiales. Cuando los cambios regenerativos son intensos, sobre todo en caso de inflamación activa asociada, puede resultar difícil distinguirlos de la displasia franca.

**Metaplasia.** Tanto la mucosa antral como la del cuerpo y fondo resultan sustituidas parcialmente por células de absorción cilíndricas metaplásicas y por



Figura 18-15

*H. pylori*. Una tinción de plata de Steiner muestra numerosos microorganismos teñidos de color oscuro, situados a lo largo de la superficie luminal de las células epiteliales y en el moco adherido. Obsérvese que las bacterias no invaden el tejido.

células caliciformes de morfología intestinal (**metaplasia intestinal**), que se disponen en el epitelio superficial y formando glándulas rudimentarias. En ocasiones, aparecen proyecciones parecidas a las vellosidades. Aunque predominan las características de intestino delgado, en algunos casos también pueden encontrarse células del tipo de las del colon.

**Atrofia.** La atrofia consiste en la pérdida importante de estructuras glandulares. En la forma autoinmunitaria, la falta de células parietales puede ser especialmente llamativa. Las glándulas persistentes suelen sufrir dilatación quística.

**Hiperplasia.** Una característica específica de la gastritis atrófica de origen autoinmunitario o de la gastritis crónica tratada con inhibidores de la secreción ácida es la hiperplasia de las células G productoras de gastrina de la mucosa antral. Esta hiperplasia se atribuye a la hipoclorhidria o aclorhidria secundaria a la gran pérdida de secreción ácida de las células parietales.

En los pacientes infectados por *H. pylori*, el microorganismo reside en la capa mucosa superficial y entre las microvellosidades de las células epiteliales. La distribución de los microorganismos puede ser parcheada e irregular, con áreas de intensa colonización adyacentes a otras donde no existen microorganismos. En casos extremos, éstos se disponen como una alfombra sobre las superficies luminales de las células epiteliales superficiales, las células de los cuellos mucosos y las células que revisten las criptas gástricas; sin embargo, no invaden la mucosa. La forma más fácil de detectarlos consiste en utilizar una tinción de plata (Fig. 18-15), aunque también se observan bien con la tinción de Giemsa y en el tejido teñido con la técnica habitual de hematoxilina-eosina. Incluso en estómagos muy colonizados, **no es posible encontrar microorganismos en las áreas de metaplasia intestinal**. Por el contrario, pueden

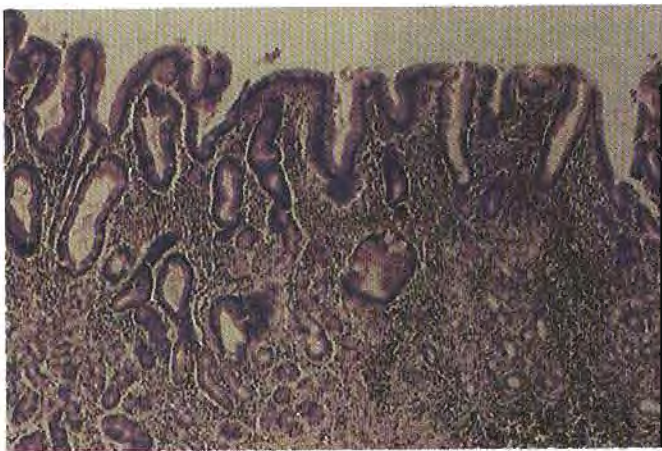


Figura 18-14

Gastritis crónica con sustitución parcial del epitelio de la mucosa gástrica por metaplasia intestinal (izquierda, arriba) y con inflamación de la lámina propia por linfocitos y células plasmáticas (derecha).

aparecer en focos de metaplasia pilórica y en el duodeno inflamado, así como en la mucosa de tipo gástrico del esófago de Barrett.

**Displasia.** En las gastritis crónicas de larga evolución, el epitelio desarrolla alteraciones citológicas, tales como variaciones del tamaño, forma y orientación de sus células y aumento del tamaño de los núcleos, con atipia. La atipia celular tiende a ser más intensa en la gastritis autoinmunitaria de larga evolución asociada a anemia perniciosa. **Las alteraciones displásicas pueden ser tan intensas que constituyan un verdadero carcinoma *in situ***, lo que probablemente justifica la mayor incidencia de cáncer gástrico en las formas atróficas de gastritis, en especial en la asociada a la anemia perniciosa.

**Manifestaciones clínicas.** En general, la gastritis crónica produce pocos síntomas. Puede haber náuseas, vómitos y malestar en la región abdominal superior. Los pacientes con gastritis avanzada por *H. pylori* u otras causas ambientales suelen tener hipoclorhidria, secundaria a la lesión de las células parietales y a la atrofia de la mucosa del cuerpo y fondo. Sin embargo, como las células parietales nunca llegan a destruirse por completo, estos pacientes no desarrollan aclorhidria ni anemia perniciosa. Los niveles séricos de gastrina suelen estar dentro de los límites normales o hallarse sólo ligeramente aumentados.

Cuando se produce una pérdida intensa de células parietales como parte de una gastritis autoinmunitaria, es característico que el enfermo sufra hipoclorhidria o aclorhidria con hipergastrinemia. Pueden detectarse anticuerpos circulantes frente a diversos antígenos de las células parietales. Un pequeño subgrupo de estos enfermos (10 %) pueden desarrollar, tras un intervalo de varios años, una anemia perniciosa franca. Se conoce bien la incidencia familiar de la anemia perniciosa y se sabe que hay una gran prevalencia de autoanticuerpos gástricos en los parientes asintomáticos de las personas con la enfermedad. La distribución sugiere que la gastritis autoinmunitaria se hereda según un patrón autosómico dominante.

La relación entre la gastritis crónica y el desarrollo de úlcera péptica y carcinoma gástrico (véase más adelante) es un aspecto muy importante. La mayoría de los enfermos con úlcera péptica, tanto duodenal como gástrica, tienen infección por *H. pylori*. El riesgo a largo plazo de cáncer gástrico de las personas con gastritis autoinmunitaria oscila entre el 2 y el 4 %, siendo, pues, considerablemente mayor que el de la población general. Existen pruebas que permiten relacionar la infección por *H. pylori* con la patogenia tanto del carcinoma como del linfoma gástricos.

### Formas especiales de gastritis

Existen varias enfermedades que merecen una mención especial. La *gastritis eosinófila* es un cuadro idiopático que se caracteriza por un importante infiltrado por polimorfonucleares eosinófilos de la mucosa, la pared muscular o todas las capas del estómago, generalmente en la región antral y pilórica. Es típico que afecte a mujeres de mediana edad y su primer síntoma es el dolor abdominal, aunque la tumefacción del píloro provoca a veces una obstrucción gástrica. Puede asociarse

a la *enteritis eosinófila* y suele ir acompañada de eosinofilia periférica. En general, la administración de esteroides resulta eficaz. La *gastroenteropatía alérgica* es una enfermedad de los niños que puede producir síntomas de diarrea, vómitos y retraso del crecimiento. En las biopsias del antro suele encontrarse un infiltrado de eosinófilos que se limita a la mucosa.

La *gastritis linfocitaria* es un cuadro caracterizado por una densa población de linfocitos en la capa epitelial superficial y las foveas de la mucosa. Los linfocitos intraepiteliales son exclusivamente linfocitos T, sobre todo células supresoras CD8+. Los síntomas son inespecíficos y consisten en dolor abdominal, náuseas y vómitos. Aunque es de naturaleza idiopática, se describe una asociación creciente con la enfermedad celíaca (véase más adelante).

La presencia de granulomas epitelioides intramucosos puede atribuirse habitualmente a enfermedad de Crohn, sarcoidosis, infección (tuberculosis, histoplasmosis, anisakiasis), una vasculitis sistémica o una reacción a materiales extraños. La *gastritis granulomatosa* es el término reservado para los pacientes que no tienen ninguno de estos cuadros; el trastorno idiopático es clínicamente benigno.

## Enfermedad ulcerosa péptica

*Una úlcera se define como una solución de continuidad de la mucosa del aparato digestivo que sobrepasa la muscularis mucosae y alcanza la submucosa o las capas más profundas.* Aunque las úlceras pueden encontrarse en cualquier localización del aparato digestivo, las más frecuentes son las gástricas y las duodenales. En situaciones de grave estrés sistémico, también pueden producirse úlceras gástricas agudas.

## ÚLCERAS PÉPTICAS

*Las úlceras pépticas son lesiones crónicas, casi siempre solitarias, que afectan a cualquier porción del aparato gastrointestinal expuesta a la acción agresiva de los jugos pépticos y ácidos.* Las úlceras pépticas suelen ser lesiones únicas, de diámetro inferior a 4 cm, localizadas, por orden decreciente de frecuencia, en las siguientes regiones:

- Duodeno, primera porción.
- Estómago, generalmente en el antro.
- Unión gastroesofágica, en casos de reflujo gastroesofágico.
- En los bordes de una gastroyeyunostomía.
- En el duodeno, estómago o yeyuno de los pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison.
- En o junto a un divertículo de Meckel que contenga mucosa gástrica ectópica.

**Epidemiología.** En Estados Unidos, alrededor de 4 millones de personas tienen úlceras pépticas (duodenales o gástricas) y cada año se diagnostican 350 000 casos nuevos. Unos 100 000 pacientes son hospitalizados anualmente y aproximadamente 3000 mueren a consecuencia de la enfermedad ulcerosa péptica. La probabilidad de desarrollar úlcera péptica a lo largo de la vida es del 10 % en los varones estadounidenses y del 4 % en las mujeres.

Las úlceras pépticas son lesiones que remiten y se reactivan y que se diagnostican sobre todo en adultos de edad madura,

aunque pueden manifestarse en adultos jóvenes. A menudo aparecen sin factores desencadenantes evidentes y después curan con o sin tratamiento, tras un período de semanas o meses de enfermedad activa. Sin embargo, aunque curen, el paciente sigue teniendo una tendencia a desarrollar nuevas úlceras pépticas, en parte debido a la propensión a sufrir nuevas infecciones por *H. pylori*. La relación varón:mujer es de alrededor de 3:1 para las úlceras duodenales y de 1.5:1 a 2:1 para las gástricas. En las mujeres, la enfermedad es más frecuente en el momento de la menopausia o una vez pasada ésta. Por razones desconocidas, en los últimos decenios se produjo una disminución significativa en la prevalencia de las úlceras duodenales, mientras que la prevalencia de las úlceras gástricas apenas experimentó modificaciones.

**Patogenia.** Parece que las úlceras pépticas se deben al desequilibrio entre los mecanismos de defensa de la mucosa gastroduodenal y las fuerzas nocivas (Fig. 18-16). La presencia de ácido y de pepsina gástricos es un requisito indispensable en todas las ulceraciones pépticas<sup>18</sup>. La hiperacidez no es imprescindible, ya que sólo una minoría de los pacientes con úlceras duodenales tienen hiperacidez y ésta es aún menos frecuente en los que sufren úlceras gástricas. Sin embargo, las úlceras gástricas aparecen fácilmente cuando se debilitan las defensas de la mucosa, cuando disminuye el flujo sanguíneo, se retrasa el vaciamiento gástrico o se altera la reparación del epitelio.

Es necesario insistir en el aparente papel que desempeña *H. pylori* en la ulceración péptica. Prácticamente todos los pacientes con úlcera duodenal y alrededor del 70 % de los que tienen úlceras gástricas están infectados por *H. pylori*. Ade-

más, el tratamiento con antibióticos de esa infección favorece la curación de las úlceras y tiende a evitar su recidiva. Por tanto, se ha prestado gran interés a los posibles mecanismos por los que este diminuto microorganismo espital rompe el equilibrio de las defensas de la mucosa. Entre las distintas propuestas se encuentran las siguientes:

- *H. pylori* secreta una *ureasa*, que genera amoníaco libre, y una *proteasa*, que degrada las glucoproteínas del moco gástrico. Además, estos microorganismos elaboran también *fosfolipasas*, que dañan a las células epiteliales superficiales y podrían liberar leucotrienos y eicosanoides bioactivos.
- Los neutrófilos atraídos por *H. pylori* liberan mieloperoxidasa, que produce ácido hipocloroso; éste, en presencia de amoníaco, genera monocloramina. Tanto uno como otra pueden destruir las células de los mamíferos.
- Tanto las células epiteliales de la mucosa como las endoteliales de la lámina propia son objetivos primarios de las acciones destructivas de la colonización por *H. pylori*. El factor de activación plaquetario de las bacterias favorece la oclusión trombótica de los capilares superficiales.
- Además de la elaboración de enzimas, los antígenos de *H. pylori* (ente ellos los lipopolisacáridos) atraen a las células inflamatorias hacia la mucosa. La inflamación crónica de ésta facilita la acción lesiva del ácido.
- Por último, parece que la lesión de la mucosa permite la salida de los elementos nutritivos del tejido hacia el microambiente superficial, manteniendo así el crecimiento de los bacilos.

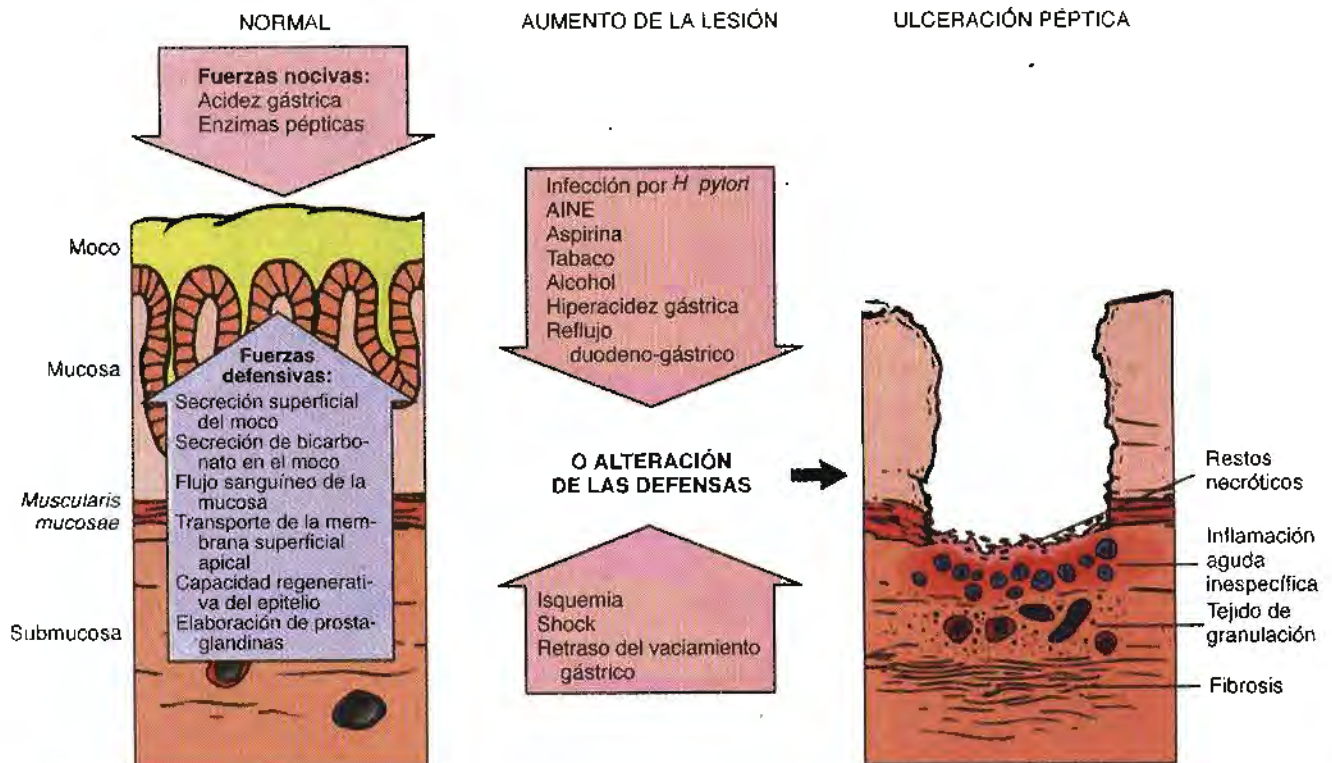


Figura 18-16

Diagrama de las causas que agravan la ulceración péptica y de los mecanismos de defensa contra ella.

En realidad, sólo 10-20 % de las personas infectadas por *H. pylori* en todo el mundo desarrollan una úlcera péptica. Por tanto, el enigma fundamental es por qué unas personas son susceptibles y otras no. Otra observación desconcertante es que, en los pacientes con úlcera duodenal, la infección por *H. pylori* se limita al estómago. Algunos estudios indican que la elaboración de amoníaco por el microorganismo estimularía la liberación de gastrina, con un aumento paradójico de la producción de ácido. Aunque se conoce la relación existente entre la infección por *H. pylori* y las úlceras gástricas y duodenales, las interacciones que conducen a la formación de dichas úlceras siguen siendo desconocidas.

Hay otros factores que pueden actuar solos o en combinación con *H. pylori* para favorecer la ulceración péptica. La hiperacidez gástrica, cuando existe, es sumamente ulcerogénica. La hiperacidez puede ser consecuencia de un aumento de la masa de células parietales, de una mayor sensibilidad a los estímulos secretores, de un incremento del impulso secretor basal de ácido o de una alteración de la inhibición de los mecanismos de estimulación, por ejemplo, de la liberación de gastrina. *En el síndrome de Zollinger-Ellison (Capítulo 20), se producen ulceraciones múltiples en el estómago, el duodeno e incluso el yeyuno, que se deben a un exceso de secreción de gastrina por el tumor y, por tanto, de la producción de ácido en el estómago.*

El consumo crónico de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) inhibe la síntesis de prostaglandinas en la mucosa; además, la aspirina es un irritante directo. El tabaco altera el flujo sanguíneo de la mucosa y la cicatrización. No se ha demostrado que el alcohol produzca directamente úlcera péptica, pero la cirrosis alcohólica se asocia a una mayor incidencia de esta enfermedad. Los corticoides en dosis altas o su uso repetido favorecen la formación de úlceras. *En algunos pacientes con úlcera duodenal, el vaciamiento gástrico es demasiado rápido, lo que expone a la mucosa duodenal a una carga excesiva de ácido.* Las úlceras duodenales son también más frecuentes en las personas con cirrosis alcohólica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal e hiperparatiroidismo. En estos dos últimos casos, la hipercalcemia, cualquiera que sea su causa, estimula la producción de gastrina y, por tanto, la secreción de ácido. No parece que las influencias genéticas intervengan en la úlcera péptica. Por último, existen argumentos convincentes a favor de la contribución de la personalidad y el estrés psicológico, aunque no se dispone de datos bien contrastados sobre la causa y el efecto.



Figura 18-17

Úlcera péptica duodenal perforada (flecha). Obsérvese que la úlcera es pequeña (2 cm) y tiene un aspecto nítido en sacabocados. A diferencia de las úlceras cancerosas, los bordes no están elevados. La base de la úlcera muestra una pequeña cantidad de sangre pero, por lo demás, está limpia. Compárese con el carcinoma ulcerado de la Figura 18-23.

Con independencia de su localización, las úlceras pépticas crónicas tienen un aspecto macroscópico bastante uniforme y prácticamente diagnóstico (Fig. 18-17). Las lesiones pequeñas (< 0.3 cm) tienen más probabilidades de ser erosiones planas; las mayores de 0.6 cm son las que probablemente corresponden a úlceras verdaderas. Aunque más del 50 % de las úlceras pépticas tienen diámetros inferiores a 2 cm, el 10 % de las úlceras benignas son mayores de 4 cm. Como las úlceras carcinomatosas pueden tener menos de 4 cm, **el tamaño no permite diferenciar una úlcera benigna de otra maligna.**

La úlcera péptica clásica consiste en un defecto nítido, en sacabocados, redondo u ovalado, con paredes relativamente rectas. El borde mucoso puede caer ligeramente sobre la base, sobre todo en la parte de la circunferencia situada a favor del peristaltismo. En las úlceras benignas, es raro encontrar excavación bajo los bordes sobreelevados, imagen característica de las malignas. La profundidad de las úlceras varía desde las lesiones superficiales, que afectan sólo a la mucosa y a la *muscularis mucosae*, a las más profundas, con la base situada en la muscular propia. Cuando atraviesa todo el grosor de la pared, la base de la úlcera puede estar formada por el páncreas, la grasa epiploica o el hígado, que se adhieren a la serosa gástrica. También puede producirse una perforación hacia la cavidad peritoneal libre.

La base de la úlcera péptica es lisa y limpia a causa de la digestión péptica de cualquier posible exudado. A veces, se observan vasos trombosados o incluso permeables (posibles focos de hemorragias potencialmente mortales) en el lecho ulceroso. La cicatrización puede afectar a la totalidad del grosor del estómago; la tensión de la mucosa adyacente produce pliegues que irradian desde el cráter, con un patrón en rueda de carro. La mucosa que rodea a la úlcera gástrica está algo edematosa y enrojecida, debido a una gastritis casi inevitable.

La imagen histológica varía desde una necrosis activa a una inflamación crónica con cicatrización

**MORFOLOGÍA.** Al menos el 98 % de las úlceras pépticas se localizan en la primera porción del duodeno o en el estómago, con una relación aproximada de 4:1. Casi todas las úlceras duodenales se encuentran en los centímetros siguientes al anillo pilórico y son más frecuentes en la pared duodenal anterior que en la posterior. Las úlceras gástricas tienen predilección por la curvatura menor y la zona situada en o alrededor del límite entre el cuerpo y el antrum. Con menor frecuencia, aparecen en las paredes anterior o posterior o a lo largo de la curvatura mayor. Aunque la gran mayoría de los pacientes sólo desarrollan una úlcera, entre el 10 % y el 20 % de las úlceras gástricas pueden coexistir con úlceras duodenales.

o a la de la curación (véase Fig. 3-33D). En las úlceras activas con necrosis en evolución pueden definirse cuatro zonas: 1) la base y los bordes, en las que hay una capa superficial de restos fibrinosos y necróticos no visibles a simple vista, 2) por debajo de esta capa está la zona de infiltración inflamatoria inespecífica, en la que predominan los neutrófilos, 3) en las capas más profundas, sobre todo en la base de la úlcera, existe un tejido de granulación activo infiltrado por leucocitos mononucleares y 4) restos de tejido de granulación sobre una cicatriz fibrosa o colagenizada más sólida. Es típico que los vasos sanguíneos de la zona cicatrizal estén engrosados, rodeados de inflamación y a veces trombosados.

En el 85 al 100 % de los pacientes con úlceras duodenales se encuentra gastritis crónica y lo mismo sucede en el 65 % de los que tienen úlceras gástricas. En estos pacientes con gastritis casi siempre puede demostrarse una infección por *H. pylori*. La gastritis permanece tras la curación de la úlcera y no parece existir relación alguna entre la recidiva de la úlcera y la progresión de la gastritis. Esta característica ayuda a distinguir las úlceras pépticas de las gastritis erosivas agudas o de las úlceras de estrés, ya que, en estos casos, la mucosa adyacente suele ser normal.

**Manifestaciones clínicas.** La inmensa mayoría de las úlceras pépticas producen un dolor constante, ardor o molestias sordas en el epigastrio. Una minoría significativa debuta con complicaciones como anemia, hemorragia franca o perforación. El dolor tiende a empeorar durante la noche, y en las horas diurnas suele aparecer entre 1 y 3 horas después de las comidas. Clásicamente, el dolor cede con alcalinos o alimentos, pero existen muchas excepciones. Otras manifestaciones adicionales son las náuseas, los vómitos, la flatulencia, los eructos y una pérdida importante de peso (que despierta el temor a una neoplasia oculta). A veces, en las úlceras penetrantes, el dolor irradia a la espalda, el hipocondrio izquierdo o el tórax. Al igual que sucede en el reflujo gastroesofágico, el dolor puede interpretarse erróneamente como de origen cardíaco.

Las úlceras pépticas son lesiones notablemente crónicas y recidivantes. Suelen reducir la calidad de la vida, pero sin acortarla. Si no se tratan, el individuo medio necesita 15 años para curar de una úlcera duodenal o gástrica<sup>19</sup>. Con el tratamiento actual dirigido a la neutralización del ácido gástrico, la estimulación de la secreción de moco y la inhibición de la secreción de ácido (antagonistas de los receptores  $H_2$  e inhibidores de la  $H^+, K^+$ -ATPasa de las células parietales), la mayoría de las úlceras curan en pocas semanas, evitando a los pacientes la cirugía.

En la Tabla 18-3 se recogen las complicaciones de la enfermedad ulcerosa péptica. Las úlceras duodenales nunca sufren transformación maligna, que también es extraordinariamente rara en las gástricas. Cuando ocurre, existe la posibilidad de que una lesión aparentemente benigna fuera, desde el principio, un carcinoma gástrico ulcerado. Además, la tendencia subyacente hacia la displasia y el carcinoma gástricos está relacionada fundamentalmente con la gastritis crónica asociada, más que con la úlcera propiamente dicha.

**Tabla 18-3. COMPLICACIONES DE LA ENFERMEDAD ÚLCEROSA PÉPTICA**

<b>Hemorragia</b>
Ocurre en el 15 % al 20 % de los pacientes
Es la complicación más frecuente
Puede ser mortal
Es la responsable del 25 % de las muertes por úlcera
Puede ser el primer indicio de una úlcera.
<b>Perforación</b>
Ocurre en alrededor del 5 % de los pacientes
Es la responsable de dos terceras partes de todas las muertes por úlcera
Rara vez es la primera manifestación de una úlcera
<b>Obstrucción por edema o cicatrización</b>
Ocurre en alrededor del 2 % de los pacientes
Es más frecuente en las úlceras del canal pilórico
Puede ocurrir también en las úlceras duodenales
Produce un dolor cólico abdominal incapacitante
Rara vez puede conducir a una obstrucción total con vómitos rebeldes al tratamiento
<b>Dolor rebelde al tratamiento</b>

## ÚLCERAS GÁSTRICAS AGUDAS

Los defectos focales y agudos que afectan a la mucosa gástrica constituyen una complicación bien conocida del tratamiento con AINE. También pueden aparecer tras un estrés psicológico de cualquier naturaleza (de ahí el término *úlceras de estrés*). En general, se encuentran lesiones múltiples localizadas fundamentalmente en el estómago y, a veces, en el duodeno. Su profundidad oscila entre una mera descamación del epitelio de superficie (*erosión*) a lesiones más profundas que afectan a todo el grosor de la mucosa (*ulceración*). Las lesiones más planas son, en esencia, una extensión de la gastritis aguda erosiva (véase anteriormente). Las más profundas son ulceraciones bien definidas, pero no precursoras de úlceras pépticas crónicas, con una anatomía patológica totalmente distinta.

*Las erosiones y las úlceras de estrés se encuentran normalmente en pacientes con shock, quemaduras extensas, sepsis o traumatismos graves, en los cuadros intracraneales asociados a aumento de la presión intracraneal (p. ej., traumatismos, cirugía encefálica) y tras la cirugía intracraneal.* Las que aparecen en la parte proximal del duodeno y se asocian a quemaduras o traumatismos graves reciben el nombre de *úlceras de Curling*. Las úlceras gástricas, duodenales y esofágicas que afectan a pacientes con lesiones, intervenciones o tumores intracraneales se denominan *úlceras de Cushing* y muestran una gran tendencia a la perforación.

No se conoce bien cuál es la génesis de los defectos agudos de la mucosa en estas situaciones clínicas tan variadas. Sin duda, son muchos los factores que pueden asociarse a la gastritis aguda menos intensa, como una alteración de la oxigenación. En el caso de las lesiones craneales, se ha propuesto que el aumento de la presión intracraneal estimularía los núcleos del vago ya que, en estos casos, es frecuente la hipersecreción de ácido gástrico. La acidosis sistémica, un hallazgo habitual en estas situaciones clínicas, también podría contribuir a la alteración de la mucosa, probablemente mediante una reducción del pH intracelular de las células mucosas ya hipóxicas por la vasoconstricción esplénica secundaria al estrés.

**MORFOLOGÍA.** Las úlceras agudas de estrés suelen ser menores de 1 cm de diámetro y de forma circular. La base tiene un color pardo oscuro, debido a la digestión por el ácido de la sangre extravasada. Al contrario que en las úlceras pépticas crónicas, las agudas pueden encontrarse en cualquier lugar del estómago. Pueden ser únicas, pero lo más frecuente es que sean múltiples y que se distribuyan por todo el estómago y el duodeno (Fig. 18-18). El patrón de los pliegues gástricos es esencialmente normal, y los bordes y la base de las úlceras no están indurados. Microscópicamente, son lesiones abruptas, rodeadas por una mucosa prácticamente normal. Dependiendo del tiempo de evolución, puede encontrarse sufusión hemática en la mucosa y submucosa, y cierta reacción inflamatoria. Es llamativa la ausencia de cicatrización y de engrosamiento de los vasos sanguíneos, características típicas de las úlceras pépticas. Cuando se elimina el factor causal, las úlceras curan con una reepitelización completa, en un intervalo que puede durar desde algunos días hasta varias semanas.

**Manifestaciones clínicas.** Alrededor del 5 a 10 % de los pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos de los hospitales desarrollan erosiones o úlceras gástricas agudas, que pueden ser asintomáticas o provocar cuadros de urgencia hemodinámica, como hemorragias potencialmente mortales. Aunque la profilaxis con antiácidos y las transfusiones de sangre reducen el impacto de las úlceras de estrés, *el factor más importante para el resultado clínico final es la posibilidad de corregir el cuadro subyacente.* Si el paciente no sucumbe a su enfermedad fundamental, la mucosa gástrica se recuperará por completo.

## Otros trastornos

La *dilatación gástrica* puede deberse a una obstrucción a la salida del estómago (p. ej., por estenosis pilórica) o a la atonía funcional de éste y del intestino (ileo paralítico), que puede

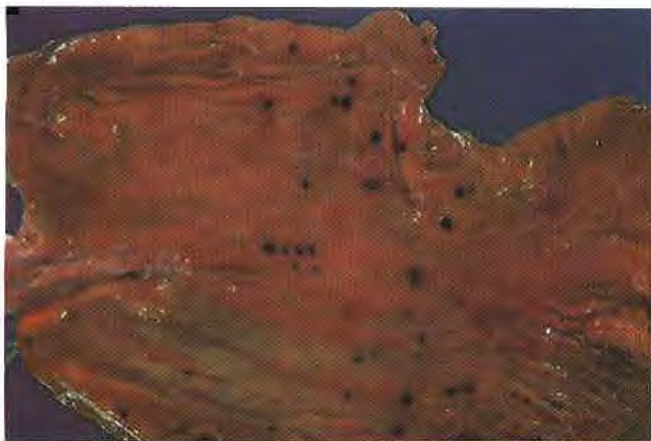


Figura 18-18

Múltiples úlceras de estrés del estómago, resaltadas por la sangre digerida negra que existe en su superficie.



Figura 18-19

Tricobezoar con una aglomeración de pelos, alimento y moco, situado en la luz gástrica.

aparecer en los pacientes con peritonitis generalizada. El estómago puede contener hasta 10 a 15 litros de líquido; en raras ocasiones, se produce la *rotura gástrica*. Ésta es un acontecimiento calamitoso que, si no se instaura un tratamiento inmediato, evoluciona rápidamente al shock o a la muerte. En casos raros, puede producirse una perforación gástrica en el recién nacido durante el parto, tras vómitos intensos o la reanimación cardiopulmonar; también se han descrito roturas tras la ingestión de cantidades exorbitantes de bebidas gaseosas.

El estómago es el lugar más importante para la formación de concreciones luminales de material ingerido no digerible. Los *fitobezoares* están formados por material vegetal, como fibras, hojas, raíces y cortezas de casi cualquier vegetal. Los *tricobezoares*, también conocidos como *bolas de pelo*, consisten en pelo ingerido rodeado por una cubierta mucosa en la que también existen restos alimenticios (Fig. 18-19). Las alteraciones de la motilidad tras una gastrectomía parcial o una obstrucción parcial a la salida del estómago favorecen la formación de bezoares de alimentos más convencionales. En los que comparten drogas ilegales, en los inhaladores de pegamento, y en los niños o pacientes con trastornos neuropsiquiátricos se han descrito bezoares de materiales sumamente extraños que contienen alfileres, uñas, hojas de afeitar, monedas, guantes e incluso carteras de cuero.

## GASTROPATÍA HIPERTRÓFICA

La *gastropatía hipertrófica* comprende un grupo de cuadros poco frecuentes caracterizados, todos ellos, por un aumento cerebriforme gigante de los pliegues de la mucosa gástrica (Fig. 18-20). Este aumento no se debe a inflamación, sino a hiperplasia de las células epiteliales mucosas. *Se describen tres variantes*<sup>20</sup>:

1. *Enfermedad de Ménétrier*, debida a una intensa hiperplasia de las células de la superficie de la mucosa, con atrofia de las glándulas.
2. *Gastropatía hipertrófica-hipersecretora*, asociada a hiperplasia de las células parietales y principales en las glándulas gástricas.





Figura 18-20

Gastropatía hipertrófica con pliegues gástricos notablemente engrosados.

3. *Hiperplasia de glándulas gástricas secundaria a una secreción excesiva de gastrina*, en el contexto de un gastrinoma (síndrome de Zollinger-Ellison).

Las tres entidades son clínicamente importantes por dos razones: 1) pueden simular un carcinoma infiltrante o un linfoma gástrico en los estudios radiográficos del estómago, y 2) el enorme aumento de las secreciones ácidas en los dos últimos cuadros coloca al paciente ante el riesgo de desarrollar úlceras pépticas. En las personas que toman inhibidores de la secreción ácida durante mucho tiempo puede encontrarse una forma pura de hipertrofia de células parietales sin hiperacidez. La interrupción del tratamiento produce un rebote transitorio, con secreción excesiva de ácido.

La enfermedad de Ménétrier, un cuadro idiopático, es más frecuente en varones (relación 3:1) y en el cuarto o quinto decenios de la vida, aunque a veces se encuentra en niños. El trastorno puede ser asintomático, pero lo más frecuente es que vaya acompañado de malestar epigástrico, diarrea, pérdida de peso y, a veces, hemorragias a partir de erosiones superficiales. Las alteraciones hipertróficas afectan predominantemente al cuerpo-fondo o al antro, o pueden encontrarse en todo el estómago. Las secreciones gástricas contienen una cantidad excesiva de moco y, en muchos casos, muy poco o ningún ácido clorhídrico, debido a la atrofia glandular. Algunos pacientes pierden cantidades de proteínas suficientes como para producir hipoalbuminemia y edema periférico, lo que constituye una forma de *gastroenteropatía con pérdida de proteínas*. En casos raros, la mucosa hiperplásica se hace metaplásica, lo que facilita el desarrollo del carcinoma gástrico.

## Tumores

Como sucede en el esófago y en el intestino, son más frecuentes los tumores originados en la mucosa que los mesenquimales y del estroma. Todos pueden ser clasificados como benignos o malignos.

### TUMORES BENIGNOS

En el aparato digestivo, el término *pólipo* se aplica a cualquier nódulo o masa que se proyecte por encima del nivel de la mucosa adyacente. En general, el uso de este término se limita a las lesiones que nacen de la mucosa, aunque, en ocasiones, los leiomiomas o los lipomas de la submucosa pueden protruir y dar lugar a una lesión polipoide. Los pólipos gástricos son raros y se encuentran en alrededor del 0.4 % de las necropsias de adultos y en el 3-5 % de los japoneses adultos<sup>21</sup>. Aunque suelen ser hallazgos incidentales, la dispepsia o la anemia debida a la pérdida de sangre pueden hacer que se inicie la búsqueda de una lesión gastrointestinal.

**MORFOLOGÍA.** La inmensa mayoría de los pólipos gástricos (> 90 %) **no son neoplásicos**, sino de naturaleza **hiperplásica**. Estos pólipos están formados por una cantidad variable de epitelio de superficie hiperplásico y tejido glandular con dilataciones quísticas, con una lámina propia que contiene mayor número de células inflamatorias y musculares lisas. El epitelio de superficie puede ser regenerativo, como respuesta a una erosión superficial y a la inflamación, pero no muestra una displasia verdadera. La mayoría de los pólipos hiperplásicos son pequeños y sésiles, aunque algunos miden varios centímetros de diámetro y tienen un tallo evidente. En el 20-25 % de los casos se encuentran pólipos múltiples, a veces por decenas.

**El adenoma del estómago es una verdadera neoplasia** y constituye el 5-10 % de todas las lesiones polipoideas. **Por definición, un adenoma está formado por un epitelio displásico proliferativo y, por tanto, con potencial maligno.** Los pólipos adenomatosos son mucho más frecuentes en el colon (véase más adelante). Los adenomas gástricos pueden ser **sésiles** (sin tallo) o **pediculados** (con tallo). Su localización más frecuente es el antro. Suelen ser lesiones únicas y pueden alcanzar diámetros de 3 ó 4 cm antes de ser detectados (Fig. 18-21). Al contrario que en el colon, la lesión adenomatosa puede cubrir una gran región de mucosa gástrica plana sin formar una masa.

**Manifestaciones clínicas.** Los pólipos hiperplásicos son más frecuentes en la gastritis crónica. Se admite que carecen de potencial maligno pero, no obstante, se encuentran en alrededor del 20 % de los estómagos extirpados por carcinomas. Este fenómeno se atribuye a la tendencia de la mucosa gástrica con inflamación crónica tanto a formar pólipos hiperplásicos como a sufrir degeneración maligna. Al igual que en su contrapartida en el colon, la incidencia de adenomas gástricos aumenta con la edad, sobre todo a partir del séptimo decenio de la vida. La relación varón:mujer es 2:1. En el momento en que son diagnosticados, hasta el 40 % de los adenomas gástricos contienen un foco de carcinoma, sobre todo las lesiones



Figura 18-21

Pólipo adenomatoso del estómago. Obsérvense su gran tamaño y su aspecto lobulado. En su superficie puede identificarse una pequeña ulceración (*flecha*). (Tomado de Kasimer W. Dayal Y: Gastritis, gastric atrophy, and gastric neoplasia. En Chopra S, May RJ (eds.): Pathophysiology of Gastrointestinal Disorders, Boston, Little, Brown, 1989.)

de mayor tamaño<sup>22</sup>. El riesgo de cáncer en la mucosa gástrica adyacente puede ser incluso del 30 %. La gastritis autoinmunitaria y los síndromes de poliposis de colon (véase más adelante) también se asocian a una tendencia al desarrollo de adenomas gástricos.

En ocasiones, los inocuos pólipos hiperplásicos pueden tener focos de epitelio adenomatoso. *Como en la endoscopia no es posible distinguir con exactitud los pólipos hiperplásicos de los adenomatosos, es imprescindible realizar el estudio histológico de todos ellos.*

## CARCINOMA GÁSTRICO

De los tumores malignos que afectan al estómago, el más importante y frecuente es, con mucho, el carcinoma (90-95 %). A continuación, y por orden de frecuencia, se encuentran los linfomas (4 %), los carcinoides (3 %) y los tumores malignos de células del estroma (2 %).

**Epidemiología.** El carcinoma gástrico es una enfermedad extendida por todo el mundo. Sin embargo, su incidencia es muy variable, observándose tasas especialmente altas en países como Japón, China, Portugal y Rusia, en donde es de cuatro a seis veces más frecuente que en Estados Unidos, Gran Bretaña, Canadá, Australia y Francia. Es más frecuente en los grupos de menor nivel socioeconómico, y la relación entre varones y mujeres es de alrededor de 2:1. En la mayor parte de las regiones, se ha observado una disminución progresiva tanto de la incidencia como de la mortalidad por cáncer gástrico durante los últimos seis decenios. En 1930, el cáncer gástrico fue la causa más frecuente de muerte por cáncer en Estados Unidos. Desde entonces, la tasa anual de mortalidad cayó desde alrededor de 38 por 100 000 a 7 por 100 000, en los varones, y de 28 a 4 por 100 000, en las mujeres<sup>6</sup>. Pese a ello, sigue formando parte de las primeras causas de muerte por cáncer, siendo el responsable de alrededor del 2.5 % de todas

las muertes por neoplasias malignas en Estados Unidos, mientras que en el conjunto del mundo aún supera al cáncer de pulmón como primera causa de muerte por cáncer<sup>23</sup>. Aunque las tasas de supervivencia a los 5 años han mejorado desde la introducción de la endoscopia, en los años 1960, siguen siendo malas e inferiores, en conjunto, al 20 %.

El carcinoma gástrico puede dividirse en dos grandes subtipos histológicos: 1) los que muestran una morfología *intestinal*, con formación de tumores voluminosos compuestos por estructuras glandulares, y 2) los *difusos*, con un patrón de crecimiento infiltrante y formados por células poco diferenciadas y no cohesivas. La edad media de los pacientes con el tipo intestinal es de 55 años y la relación varón:mujer, 2:1. El tipo difuso afecta a personas algo más jóvenes (edad media, 48 años), con una relación varón:mujer aproximadamente similar. La caída de la incidencia del cáncer gástrico sólo ha ocurrido en el tipo intestinal, de manera que, en la actualidad, la incidencia de ambos tipos es similar.

**Patogenia.** Los principales factores que influyen en la génesis del cáncer se resumen en la Tabla 18-4. Sin embargo, dichos factores están más relacionados con el tipo intestinal, ya que los factores de riesgo del tipo difuso no han sido aún bien definidos.

**Ambiente.** Se cree que las influencias más importantes son las ambientales<sup>24</sup>. Cuando las familias emigran desde un área de alto riesgo a otra de bajo riesgo (o a la inversa), las generaciones siguientes adquieren el nivel de riesgo que prevalece en la nueva localización. Se sospecha que la *dieta* es el factor principal y que el seguimiento de ciertas prácticas culinarias se asocia a un riesgo elevado de desarrollo de carcinoma gástrico. La presencia de carcinógenos, como los compuestos *N*-nitroso y los benzopirenos, en los alimentos parece ser la más

Tabla 18-4. FACTORES ASOCIADOS A UNA INCIDENCIA MAYOR DE CARCINOMA GÁSTRICO

### Ambientales

#### Dieta

- Nitritos derivados de los nitratos (agua, conservas alimenticias)
- Alimentos ahumados y salados, vegetales encurtidos
- Escasez de frutas y vegetales frescos

- Bajo nivel socioeconómico
- Tabaquismo

### Factores del huésped

#### Gastritis crónica

- Hipoclorhidria: favorece la colonización por *Helicobacter pylori*
- La metaplasia intestinal es una lesión precursora

#### Infección por *H. pylori*

- Presente en la mayoría de los carcinomas de tipo intestinal

#### Gastrectomía parcial

- Favorece el reflujo del jugo biliar y alcalino intestinal

#### Adenomas gástricos

- 40% tienen cáncer en el momento del diagnóstico
- 30% tienen cáncer adyacente en el momento del diagnóstico

#### Esófago de Barrett

- Mayor riesgo de tumores de la unión gastroesofágica

### Genéticos

- Ligero aumento del riesgo en las personas del grupo sanguíneo A
- Antecedentes familiares de cáncer gástrico
- Síndrome de cáncer hereditario de colon sin poliposis

importante. Por tanto, la falta de frigoríficos, el consumo de alimentos conservados, ahumados, curados y salados, el uso de agua con nitratos, y la carencia de frutas y verduras frescas en la dieta son aspectos comunes a todas las zonas de alto riesgo. Por el contrario, la ingestión de vegetales verdes y frescos y de cítricos, que contienen antioxidantes, como el ácido ascórbico (vitamina C),  $\alpha$ -tocoferol (vitamina E) y  $\beta$ -caroteno, es inversamente proporcional a la incidencia de cáncer gástrico<sup>23</sup>.

No se ha demostrado que el consumo de alcohol conlleve un aumento del riesgo. El consumo de cigarrillos supone un aumento de riesgo de 1.5 a 3.0, aunque sin una relación clara con la dosis. A pesar de los temores iniciales, *hasta el momento no se ha demostrado que los tratamientos con fármacos antiácidos supongan aumento alguno del riesgo de cáncer de estómago*. Tampoco se ha demostrado una relación directa con la exposición profesional.

**Huésped.** Los factores del huésped constituyen el segundo campo importante de la investigación. Parece que la infección por *H. pylori*, con las consiguientes gastritis crónica y metaplasia intestinal, pueden ser factores que contribuyan, pero no lo suficiente como para ser considerados factores de la carcinogénesis gástrica. La *gastritis autoinmunitaria* también supone un aumento del riesgo, probablemente debido al mismo proceso de gastritis crónica y metaplasia intestinal. El riesgo relativo de cáncer gástrico en estos dos cuadros es aproximadamente triple que en la población general (teniendo en cuenta que las personas infectadas por *H. pylori* componen más del 50 % de la población adulta en muchos lugares). *La mayoría de las personas infectadas por H. pylori nunca llegan a desarrollar cáncer gástrico*. También parece que la gastritis crónica es el sustrato sobre el que surgen los cánceres gástricos difusos.

Una úlcera péptica previa no supone un aumento del riesgo. Sólo alrededor del 4 % de los pacientes con cáncer gástrico tienen antecedentes familiares de esta neoplasia y es poco probable que los factores genéticos influyan de manera importante.

*La displasia de la mucosa gástrica representa la vía común final a través de la cual se originan los cánceres gástricos de tipo intestinal*. Se sabe que los adenomas gástricos se malignizan y éstos son lesiones que contienen mucosa displásica. *Parece que el tipo difuso del cáncer surge de novo, es decir, sin evolucionar a partir de una displasia*. No se han definido los mecanismos moleculares que subyacen al cáncer de estómago, aunque sí se han descrito muchas alteraciones moleculares. *En el cáncer gástrico de tipo intestinal, el patrón global de pérdidas alélicas es parecido al del cáncer de colon, con una serie acumulativa de alteraciones de los genes*<sup>25</sup>. También se encuentran anomalías en varios sistemas de receptores de factores de crecimiento, como *c-met*, *K-sam* y *erb*, con notables diferencias entre ambos tipos histológicos. Al contrario que en los cánceres de colon y de páncreas, en el de estómago es raro encontrar mutaciones del oncogén *ras*. Baste decir que las diferencias en las mutaciones significa que existen vías patogénicas peculiares, aunque aún desconocidas, para el desarrollo de los tipos intestinal y difuso de cáncer gástrico.

**MORFOLOGÍA.** La localización del carcinoma gástrico en el estómago es la siguiente: píloro y antro, 50-60 %, y cardias, 25 %; el resto corresponde a las zonas de cuerpo y fondo. La curvatura menor se halla

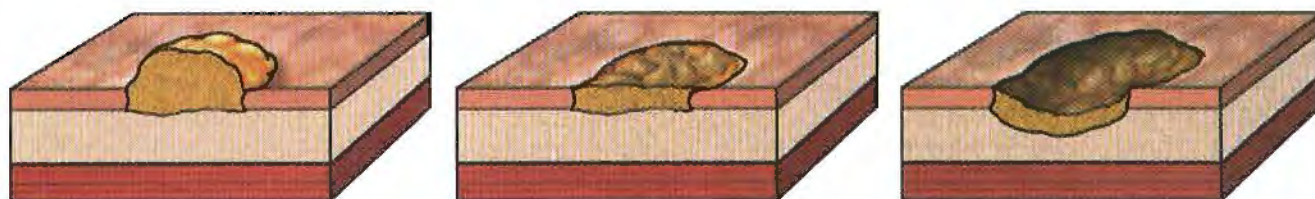
afectada en alrededor del 40 % de los casos y la curvatura mayor, en el 12 %. **Por tanto, la localización preferente es la curvatura menor de la región antropilórica**. Aunque menos común, una lesión ulcerada en la curvatura mayor tiene mayores probabilidades de ser maligna.

El carcinoma gástrico se clasifica según 1) la profundidad de la infiltración, 2) el patrón de crecimiento macroscópico y 3) el subtipo histológico. La característica morfológica que ejerce mayor impacto en el pronóstico final es la **profundidad de la infiltración**. **El carcinoma precoz se define como una lesión limitada a la mucosa y a la submucosa, con independencia de que existan o no metástasis en los ganglios linfáticos perigástricos**. Algunos tumores precoces cubren grandes zonas de mucosa gástrica (con diámetros de hasta 10 cm) sin infiltrar la pared muscular. **El carcinoma gástrico precoz no es sinónimo de carcinoma *in situ***, ya que este último se limita a la capa epitelial superficial. **El carcinoma gástrico avanzado es una neoplasia que se extiende por debajo de la submucosa hacia la pared muscular y quizá más ampliamente**. Es probable que todos los cánceres se inicien como lesiones **precoces** que, con el tiempo, progresan hacia lesiones **avanzadas**.

Los tres patrones de crecimiento macroscópico de carcinoma gástrico, que pueden ser evidentes tanto en estadios precoces como avanzados, son: 1) **exofítico**, con protrusión de una masa tumoral hacia la luz, 2) **plano o deprimido**, en el que no existe una masa tumoral evidente en la mucosa y 3) **excavado**, en el que se observa un cráter erosivo de profundidad variable en la superficie del estómago (Fig. 18-22). Los tumores exofíticos son fáciles de identificar con técnicas radiológicas y, en la endoscopia, pueden contener porciones de un adenoma. Por el contrario, **las neoplasias planas o deprimidas pueden pasar inadvertidas incluso para un explorador experto** y sólo aparecen como borramientos regionales del patrón superficial normal de la mucosa. Los cánceres excavados pueden ser muy parecidos, tanto en tamaño como en aspecto, a una úlcera péptica crónica. En los casos avanzados, los cráteres cancerosos se identifican por sus bordes sobre-elevados y perlados, y por sus bases necróticas sucias, así como por el tejido claramente neoplásico que se extiende por la mucosa adyacente y la pared (Fig. 18-23). En raras ocasiones, puede encontrarse una amplia región de la pared gástrica, o incluso todo el órgano, ampliamente infiltrada por la neoplasia, lo que hace que el estómago aparezca rígido, engrosado, similar a una bota de cuero: estos casos reciben el nombre de **linitis plástica**. Los carcinomas metastásicos, de mama o pulmón, pueden dar lugar a cuadros similares de linitis plástica.

Los subtipos histológicos de cáncer gástrico han sido objeto de varias subclasificaciones, pero **los dos tipos más importantes son, como se señaló anteriormente, el intestinal y el difuso de la clasificación de Lauren** (Fig. 18-24). **La variante intestinal está formada por glándulas intestinales neoplásicas, que se parecen a las del adenocarcinoma de colon, que infiltran la pared gástrica pero que tienden a crecer a lo largo de frentes cohesivos amplios con un patrón de infiltración expansivo**<sup>26</sup>. Es frecuente que las

## Carcinoma gástrico precoz



Exofítico

Plano o deprimido

Excavado

## Carcinoma gástrico avanzado



Exofítico

Linitis plástica

Excavado

Figura 18-22

Diagrama de los patrones de crecimiento y propagación del carcinoma gástrico. En el carcinoma precoz, el tumor está limitado a la mucosa y submucosa, y puede mostrar una configuración exofítica, plana o deprimida, o excavada. El carcinoma gástrico avanzado penetra en la *muscularis mucosae*, sobrepasándola. La linitis plástica es una forma extrema de carcinoma gástrico avanzado plano o deprimido.

células neoplásicas contengan vacuolas apicales de mucina, sustancia que también puede encontrarse en cantidad abundante en las luces glandulares. La variante difusa está formada por células mucosas de tipo gástrico que no suelen formar glándulas, sino que invaden la mucosa y la pared de manera individual o en pequeños grupos, según un patrón de crecimiento infiltrante. Parece que estas células proceden de la capa media de la mucosa, sin necesidad de que exista metaplasia intestinal previa. En este tipo, la formación de mucina expande a las células malignas y empuja su núcleo hacia la periferia, dando lugar a

una imagen en anillo de sello (Fig. 18-24B). La cantidad de mucina es variable en ambos tipos y en las partes peor diferenciadas puede faltar por completo.

Sea cual sea el tipo, todos los cánceres gástricos terminan por infiltrar la pared y alcanzar la serosa, propagándose hacia los ganglios linfáticos regionales y a los situados a mayor distancia. Por razones desconocidas, es frecuente que los carcinomas gástricos metastaticen en el ganglio centinela supraclavicular (de Virchow), lo que puede ser la primera manifestación clínica de una neoplasia oculta. Es característica la infiltración local del duodeno, el páncreas y el retroperitoneo. Cuando el paciente muere, se encuentra a menudo una extensa siembra peritoneal y metástasis en el hígado y los pulmones. Una localización notable de las metástasis viscerales es uno o ambos ovarios (tumor de Krukenberg; Capítulo 24).



Figura 18-23

Carcinoma gástrico ulcerado. La úlcera es grande e irregular.

**Manifestaciones clínicas.** El carcinoma gástrico es una enfermedad insidiosa que suele permanecer asintomática hasta que se encuentra en estadios avanzados. Los síntomas consisten en pérdida de peso, dolor abdominal, anorexia, vómitos, alteración del hábito intestinal y, con menos frecuencia, disfagia, síntomas de anemia y hemorragia. Como todos estos síntomas son esencialmente inespecíficos, la detección precoz resulta difícil. En Japón, donde funcionan programas de detección selectiva con endoscopia, el cáncer gástrico precoz constituye alrededor del 35 % de todos los cánceres gástricos de nuevo diagnóstico. En Europa y Estados Unidos, esta cifra permanece desde hace decenios en 10-15 %.

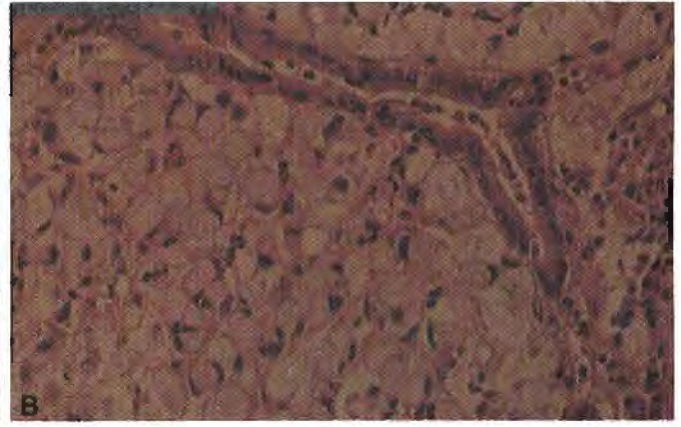


Figura 18-24

Cáncer gástrico. A, Adenocarcinoma de tipo intestinal escasamente diferenciado. Las glándulas son pequeñas. B, Carcinoma difuso, con células en anillo de sello, que rodean a una glándula gástrica benigna residual en la mucosa. (Cortesía del Dr. Robert Odze, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

El pronóstico del cáncer gástrico depende fundamentalmente de la profundidad de la infiltración y de la extensión de las metástasis ganglionares y a distancia en el momento del diagnóstico; la importancia independiente del tipo histológico es mínima. La tasa de supervivencia a los 5 años de los cánceres gástricos precoces tratados con cirugía es del 90-95 %, con un pequeño incremento negativo en caso de que existan metástasis ganglionares<sup>27</sup>. Por el contrario, la tasa de supervivencia a los 5 años del cáncer gástrico avanzado sigue siendo inferior al 15 %.

### TUMORES GÁSTRICOS MENOS FRECUENTES

Los linfomas gástricos constituyen el 5 % de todas las neoplasias gástricas malignas y son similares a los intestinales, por lo que se considerarán junto a ellos más adelante. Los *tumores gástricos de células neuroendocrinas (carcinoides)*, son extraordinariamente raros y tienden a ser infiltrantes, metastatizando en un tercera parte de los casos. Estos tumores también se describirán con detalle más adelante. Los lipomas son neoplasias benignas del tejido adiposo que suelen nacer en la submucosa.

En el estómago pueden producirse numerosas y distintas neoplasias mesenquimales. Una gran parte proceden del músculo liso, por lo que se denomina *leiomiomas* en su forma benigna y *leiomiomas* en la maligna. Sin embargo, pueden conte-

ner elementos nerviosos y fibroblásticos, y, en conjunto, forman un espectro de características benignas a malignas que incluye la tendencia a la recidiva y a las metástasis. Por tanto, se clasifican bajo el término de *tumores del estroma gastrointestinal*. Estas lesiones se estudiarán en la sección de tumores intestinales.

El *pólipo fibroide inflamatorio* es una lesión llamativa, consistente en un crecimiento submucoso voluminoso, formado por tejido fibromuscular inflamado y vascularizado con una importante infiltración por eosinófilos y una mucosa delgada, distendida, sobre la superficie. Aunque crecen en cualquier localización del aparato digestivo, son más frecuentes en el estómago. Cuando protruyen hacia la luz, pueden ocluir el canal pilórico y manifestarse de manera brusca como una obstrucción gástrica aguda. Su origen se desconoce, aunque se ha propuesto que serían crecimientos polipoides benignos del endotelio y del músculo liso.

La afectación metastásica del estómago es rara. Los tumores primarios de otras localizaciones que con mayor frecuencia afectan al estómago son las leucemias y los linfomas generalizados. Las metástasis de melanomas y de carcinomas tienden a ser múltiples y pueden desarrollar una úlcera central. Los carcinomas de mama y pulmón pueden simular un carcinoma gástrico difuso si infiltran ampliamente la pared del estómago y dan lugar a una *linitis plástica*.



## Intestino delgado y grueso

### INTESTINO DELGADO Y GRUESO NORMALES

#### Anatomía

En el adulto, el *intestino delgado* mide aproximadamente 6 metros de longitud, mientras que el *colon* (intestino grueso) mide unos 1.5 metros. Los primeros 25 cm del intestino delga-

do, el duodeno, son retroperitoneales; el yeyuno marca la entrada del intestino delgado en la cavidad peritoneal y termina cuando el íleon penetra en el colon a nivel de la válvula ileocecal. El límite entre el yeyuno y el íleon no está claramente definido, de manera que, arbitrariamente, se considera que el yeyuno constituye alrededor del tercio proximal de la porción intraperitoneal del intestino delgado y el íleon forma el resto.

El colon se divide en ciego y colon ascendente, transverso, descendente y sigma. Esta última porción comienza en el extremo superior de la pelvis y forma asas en el interior de la cavidad peritoneal, acabando en el recto a nivel de la tercera vértebra sacra. A mitad de sus 15 cm de longitud, el recto atraviesa las inserciones de los músculos perineales para convertirse en extraperitoneal. El retorno del peritoneo desde el ciego sobre el suelo de la pelvis crea un fondo de saco conocido como *fondo de saco de Douglas*.

## Vascularización

La irrigación del intestino, desde la porción proximal del yeyuno a la proximal del colon transverso, procede de la arteria mesentérica superior. La arteria mesentérica inferior irriga el resto del colon hasta el recto. Cada arteria va dando ramas a medida que se acerca al intestino, estableciéndose una rica comunicación arterial a través de las arcadas mesentéricas. Numerosas colaterales conectan la circulación mesentérica con el eje arterial cefálico, en sentido proximal, y de la circulación pudenda, en la región distal. El drenaje linfático es prácticamente paralelo a la irrigación, pero no posee el intrincado patrón de las arcadas.

La parte superior del recto está irrigada por la rama hemorroidal superior de la arteria mesentérica inferior. La porción inferior recibe irrigación de las ramas hemorroidales de las arterias íliaca interna y pudenda interna. El drenaje venoso sigue una distribución prácticamente idéntica y contiene comunicaciones a través de un lecho capilar anastomótico entre las venas hemorroidales superior e inferior, proporcionando conexión entre los sistemas portal y sistémico. Como el colon es un órgano retroperitoneal en sus porciones ascendente y descendente, obtiene una irrigación arterial accesoria y un drenaje linfático considerables a partir de un área amplia de la pared abdominal posterior.

## Mucosa del intestino delgado

La característica más importante del intestino delgado es su revestimiento mucoso, que está plagado de innumerables *vellosidades* (Fig. 18-25A). Éstas se extienden hacia la luz en forma de proyecciones digitiformes cubiertas por células epiteliales. El eje central de lámina propia contiene vasos sanguíneos, linfáticos, una proporción mínima de linfocitos, eosinófilos y mastocitos, así como algunos fibroblastos diseminados y células musculares lisas orientadas verticalmente. Entre las bases de las vellosidades se encuentran criptas en forma de pozos, que se extienden hasta la *muscularis mucosae*. Esta última forma una capa lisa y continua, que actúa como punto de anclaje para las vellosidades y las criptas. En las personas normales, la relación entre la altura de las vellosidades y las criptas es de 4-5:1. En el interior del duodeno se encuentran abundantes glándulas submucosas, denominadas *glándulas de Brunner*, que secretan iones de bicarbonato, glucoproteínas y pepsinógeno II, y que son prácticamente indistinguibles de las glándulas mucosas del píloro.

El epitelio de superficie de las vellosidades está formado por tres tipos de células. Las *células absortivas cilíndricas* se reconocen por las densas *microvellosidades* existentes en su superficie luminal (*el borde en cepillo*) y el tapete subyacente de microfilamentos (la *red terminal*). A intervalos regulares entre las células absortivas, existen *células caliciformes* secretoras de mucina y algunas *células endocrinas*, que se describirán posteriormente. En el interior de las criptas, se encuentran *células cripticas indiferenciadas*, células caliciformes, mayor abundancia de células endocrinas y algunas *células de Paneth*. Estas últimas contienen gránulos muy eosinófilos orientados en sentido apical y constituidos por diversas proteínas antimicrobianas que intervienen en las funciones inmunitarias de la mucosa<sup>28</sup>.

En las vellosidades de la mucosa del intestino delgado, tienen lugar la última fase de la digestión y la absorción de los elementos a través de las células cilíndricas absortivas. Las



Figura 18-25

A. Histología normal del intestino delgado: se observan vellosidades y criptas, revestidas por células cilíndricas. B. Histología normal del colon, con una mucosa de superficie plana y abundantes criptas verticales.

criptas secretan iones y agua, liberan inmunoglobulina A y péptidos antimicrobianos hacia la luz y son el lugar donde se producen la división y la renovación celulares. Las células mucosas, tanto de las criptas como de las vellosidades, generan una capa de moco adherente que protege al epitelio de superficie, al mismo tiempo que proporciona un medio local ideal para la captación de nutrientes. Las células epiteliales superficiales poseen receptores que les permiten captar macromoléculas, por ejemplo, las de los complejos formados por el factor intrínseco y la vitamina B<sub>12</sub> presentes en el íleon.

## Mucosa del colon

El intestino delgado lleva a cabo su función absorbiva en un contenido luminal muy líquido. La función del colon consiste en extraer agua y electrolitos del contenido luminal. Al contrario que la mucosa del intestino delgado, la del colon no tiene vellosidades y es plana. Contiene numerosas criptas rectas y tubulares, que se extienden en profundidad hasta la *muscularis mucosae* (Fig. 18-25B). El epitelio de superficie está formado por células cilíndricas absorbivas, con menos vellosidades y más cortas que las del intestino delgado, y por células caliciformes. Las criptas poseen abundantes células caliciformes, células endocrinas y células indiferenciadas de las criptas. En el ciego y el colon ascendente existen también algunas células de Paneth en la base de las criptas.

La capacidad regenerativa del epitelio intestinal es notable. La proliferación celular se limita a las criptas; la diferenciación y la emigración luminal permiten sustituir a las células superficiales que se pierden por envejecimiento y abrasión superficial. En el intestino delgado, las células emigran hacia el exterior desde las criptas y ascienden hacia el extremo de las vellosidades, desde donde se descaman a la luz. Este viaje suele durar entre 96 y 144 horas, lo que hace que el revestimiento epitelial se renueve cada 4 a 6 días. El recambio del epitelio de la superficie del colon dura de 3 a 8 días. La rápida renovación del epitelio intestinal hace que su capacidad de reparación sea notable, pero también permite que el intestino sea especialmente vulnerable a los agentes que interfieren con la replicación celular, como son la radiación y la quimioterapia antineoplásica.

## Células endocrinas

Entre las células epiteliales que revisten las glándulas gástricas, las vellosidades del intestino delgado y las criptas del intestino grueso existe una población diversa de *células endocrinas*. Células similares se encuentran en los epitelios del páncreas, el árbol biliar, el pulmón, el tiroides y la uretra. En conjunto, las células endocrinas intestinales poseen ciertas características morfológicas peculiares. El citoplasma de la mayoría de ellas contiene gránulos eosinófilos abundantes y finos, en los que se encuentran los productos de secreción. La porción del citoplasma celular se halla en la base del epitelio, mientras que el núcleo reside en el lado luminal de los gránulos citoplasmáticos.

Estas células contienen una variedad notable de péptidos secretorios y la distribución de los subtipos celulares es muy grande. Los gránulos de secreción son liberados en la superficie basal de las células endocrinas o a lo largo de la parte basal de su superficie lateral: nunca se ha observado secreción apical (hacia la luz). Los distintos productos de secreción, algunos de los cuales sólo se encuentran en el plexo nervioso autónomo de la pared intestinal, actúan como mensajeros químicos y modulan las funciones digestivas normales mediante una combinación de mecanismos endocrinos, paracrinos y neurocrinos. Por tanto, la distribución de cada tipo de células endocrinas se adapta a las necesidades fisiológicas del segmento intestinal de que se trate.

## Sistema inmunitario intestinal

En todo el intestino delgado y el colon existen nódulos de *tejido linfoide*, situados bien en la mucosa, bien entre la mucosa y una parte de la submucosa. Producen distorsión del epitelio de superficie, en el que sustituyen a las vellosidades por cúpulas; en el íleon, la confluencia de los focos de tejido linfoide se hace macroscópicamente visible en las *placas de Peyer*. El epitelio de superficie que reviste los nódulos linfoides contiene tanto células absorbivas cilíndricas como *células M (membranosas)*, que sólo se encuentran en las localizaciones linfoides del intestino delgado y grueso. Las células M pueden hacer pasar a través de ellas macromoléculas antigénicas intactas desde la luz hasta los linfocitos subyacentes, actuando como miembros aferentes importantes del *sistema inmunitario intestinal*. En todo el intestino, los linfocitos T, generalmente citotóxicos (CD8+), se encuentran dispersos en el interior del epitelio de superficie (*linfocitos intraepiteliales*). En la lámina propia existen células T colaboradoras (CD4+) y células B preparadas. Los nódulos linfoides, los linfocitos de la mucosa, los folículos linfoides aislados del apéndice y los ganglios linfáticos mesentéricos constituyen el tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT, *mucosa-associated lymphoid tissue*)<sup>29</sup>.

## Función neuromuscular

El peristaltismo del intestino delgado, tanto *anterógrado* como *retrógrado*, mezcla el contenido alimenticio y favorece el contacto máximo entre los elementos nutritivos y la mucosa. El peristaltismo del colon prolonga el contacto del contenido luminal con la mucosa. Aunque las células musculares lisas intestinales pueden iniciar las contracciones, *tanto el peristaltismo del intestino delgado como el del grueso dependen del control nervioso intrínseco (plexo mientérico) y extrínseco (inervación autónoma)*. El plexo mientérico está formado por dos redes nerviosas: el *plexo de Meissner*, situado en la base de la submucosa, y el *plexo de Auerbach*, entre las capas musculares circunferenciales interna y longitudinal externa de la pared intestinal; entre las células musculares lisas se extienden prolongaciones neuronales menores que se ramifican en el interior de la submucosa.

## PATOLOGÍA

Muchas enfermedades, sean infecciones, trastornos inflamatorios o tumores, afectan tanto al intestino delgado como al grueso, por lo que ambos órganos se considerarán al mismo tiempo. En conjunto, las alteraciones intestinales representan una gran proporción de la enfermedad humana.

### Alteraciones congénitas

Las alteraciones de la formación del intestino son raras, pero pueden encontrarse las siguientes:

- **Duplicación** del intestino delgado o del colon, generalmente en forma de estructuras saculares o quistes alargados.
- **Malrotación** de la totalidad del intestino, debida a una rotación embrionaria incorrecta.
- **Onfalocele**, en el que no se forma la musculatura de la pared abdominal, por lo que, al nacer, el niño presenta herniación del contenido abdominal en un saco membranoso ventral.
- **Gastroquisis**, en la que un fallo parcial de formación de la pared abdominal permite la salida del intestino.

Las alteraciones enumeradas pueden no dar manifestaciones clínicas (malrotación) o resultar catastróficas (gastroquisis). Otra anomalía, mucho más frecuente e inocua, es la *heterotopia*, generalmente de tejido pancreático normal y en ocasiones de mucosa gástrica, que aparece en forma de pequeños nódulos de 1 a 2 cm de diámetro en una localización intestinal aberrante.

### ATRESIA Y ESTENOSIS

La obstrucción intestinal congénita es una lesión rara y espectacular que puede afectar a cualquier segmento del intestino. La más frecuente es la atresia duodenal; la incidencia es similar en el yeyuno y en el íleon, mientras que prácticamente nunca afecta al colon. La obstrucción puede ser completa (*atresia*) o incompleta (*estenosis*). La primera puede adoptar la forma de un diafragma de mucosa no perforada o de un segmento de intestino en forma de cuerda, que conecta en ambos extremos con un intestino intacto. La estenosis es menos frecuente y se debe al estrechamiento de un segmento intestinal o a un diafragma, con una abertura central de diámetro inferior al de la luz normal. Parece que estas lesiones, únicas o múltiples, son consecuencia de alteraciones del desarrollo, accidentes vasculares intrauterinos o *invaginaciones* (introducción de un segmento intestinal en otro) producidas después de que el intestino se haya desarrollado. La falta de rotura del diafragma de la cloaca da lugar al *ano imperforado*.

### DIVERTÍCULO DE MECKEL

El fallo de la involución del conducto vitelino, que comunica la luz del intestino en desarrollo con el saco vitelino, produce un *divertículo de Meckel*. Este divertículo solitario se encuentra en el borde antimesentérico del intestino, generalmente en los últimos 85 cm del íleon anteriores de la válvula ileocecal (Fig. 18-26). *Se trata de un divertículo verdadero, ya*

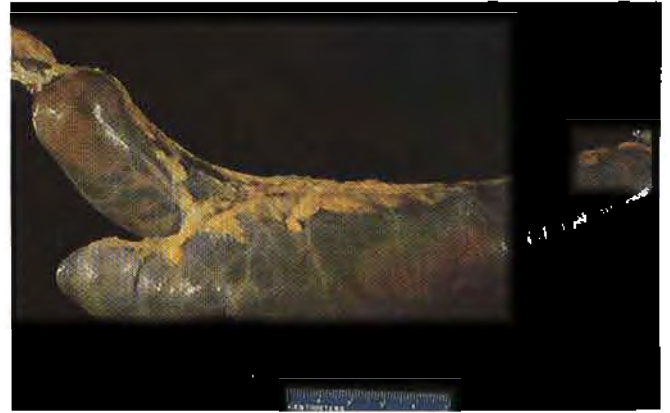


Figura 18-26

Divertículo de Meckel. La bolsa ciega se encuentra en el lado antimesentérico del intestino delgado.

que posee las tres capas de la pared intestinal normal, es decir, mucosa, submucosa y muscular propia. Los divertículos de Meckel pueden consistir en tan sólo una pequeña bolsa o en un segmento ciego con una luz de diámetro mayor que el del íleon y una longitud que puede llegar a 6 cm. Aunque la mucosa puede ser la del intestino delgado normal, en la mitad de los casos se encuentran restos heterotópicos de mucosa gástrica o de tejido pancreático. Se calcula que alrededor del 2 % de la población normal tiene divertículos de Meckel, aunque la mayoría de ellos nunca llegan a dar síntomas o se descubren de manera incidental. Cuando la mucosa del intestino delgado adyacente a la mucosa gástrica desarrolla una úlcera péptica, pueden aparecer hemorragias intestinales misteriosas o síntomas similares de los de una apendicitis aguda. Otra posibilidad es que los síntomas iniciales se deban a invaginación, incarceration o perforación.

### MEGACOLON AGANGLIÓNICO CONGÉNITO: ENFERMEDAD DE HIRSCHSPRUNG

Esta enfermedad se caracteriza por la ausencia de neuronas (células ganglionares) en el intestino grueso, lo que conlleva una obstrucción funcional con dilatación del segmento de colon proximal al afectado. Casi todos los casos son esporádicos, pero existen también formas familiares. Hay que recordar que el plexo neuronal intestinal procede de las células de la cresta neural que emigran hacia el intestino durante el desarrollo. Los estudios de las formas familiares y de modelos en ratones revelan que el aganglionismo se debe a defectos heterogéneos de los genes que regulan la emigración y la supervivencia de los neuroblastos (p. ej., endotelina 3 y sus receptores), la neurogénesis (p. ej., el factor de crecimiento derivado de las células gliales, GDNF) y la actividad tirosina cinasa de los receptores<sup>30</sup>.

**MORFOLOGÍA.** En el segmento afectado, la ausencia de células ganglionares afecta al plexo de la pared muscular (Auerbach) y al de la submucosa (Meissner). La alteración es constante en el recto y



variable en los segmentos más proximales del colon. En la mayor parte de los casos, la lesión se limita al recto y al sigma; en el 20 % de los pacientes, los segmentos afectados son más largos y la ausencia de neuronas en la totalidad del colon es muy rara. A veces se encuentran también engrosamiento e hipertrofia de las fibras nerviosas no mielinizadas. **El colon proximal al segmento aganglionar desarrolla una dilatación e hipertrofia progresivas, que comienzan en el colon descendente. Con el tiempo, el colon proximal innervado puede sufrir una distensión masiva de hasta 15 a 20 cm de diámetro (megacolon).** Cuando la distensión supera a la hipertrofia, la pared del colon adelgaza notablemente pudiendo llegar a romperse, generalmente en las proximidades del ciego. Otra posibilidad es que se produzcan inflamación o úlceras planas (**úlceras estercoráceas**) en la mucosa.

**Manifestaciones clínicas.** La enfermedad de Hirschsprung afecta aproximadamente a 1 de cada 5000 a 8000 recién nacidos vivos, siendo mayor su frecuencia en los hermanos de los pacientes (3.6 %). Predomina en los varones, con una relación 4:1 con respecto a las mujeres. El aganglionismo de segmento corto con megacolon es más frecuente en los niños, mientras que en las niñas lo es la afectación de segmentos largos. El 10 % de los casos de enfermedad de Hirschsprung afecta a niños con síndrome de Down y en otro 5 % se encuentran otras alteraciones neurológicas importantes, lo que hace pensar que esta enfermedad es sólo una de las manifestaciones de un desarrollo anormal más generalizado de la cresta neural.

La enfermedad suele manifestarse en el período neonatal inmediato, con ausencia de expulsión de meconio, seguida por un cuadro de estreñimiento obstructivo. Cuando sólo afecta a algunos centímetros del recto, la presión ejercida por el resto del intestino puede permitir la expulsión ocasional de heces e incluso brotes intermitentes de diarrea. Si el segmento afectado es lo suficientemente largo, se producirá distensión abdominal. Las complicaciones más peligrosas son la enterocolitis superpuesta, con alteraciones de los líquidos y electrolitos, y la perforación del colon o del apéndice, con peritonitis.

El *megacolon adquirido* es un cuadro que puede encontrarse a cualquier edad y que se debe a 1) *enfermedad de Chagas* (Capítulo 8), en la que los tripanosomas invaden directamente la pared intestinal y destruyen los plexos entéricos, 2) obstrucción orgánica del intestino por una neoplasia o una estenosis inflamatoria, 3) *megacolon tóxico*, una complicación de la colitis ulcerosa o de la enfermedad de Crohn (véase más adelante) o 4) trastornos psicossomáticos funcionales. Salvo en la enfermedad de Chagas, en la que existe una evidente afectación inflamatoria de los plexos nerviosos, las otras formas de megacolon no se asocian a deficiencia alguna de las neuronas parietales.

## Enterocolitis

Las enfermedades intestinales diarreicas constituyen verdaderos establos de Augías de entidades. Muchas se deben a agentes microbianos, mientras que otras aparecen en el con-

texto de trastornos de malabsorción o de la enfermedad inflamatoria intestinal idiopática, estudiados más adelante en este capítulo. Se abordarán primero los cuadros conocidos como *diarrea y disentería*.

## DIARREA Y DISENTERÍA

Un adulto estadounidense típico bebe 2 litros de líquido al día, a lo que hay que añadir 1 litro de saliva, 2 litros de jugo gástrico, 1 litro de bilis, 2 litros de jugo pancreático y 1 litro de secreciones intestinales. Estos 9 litros existentes en el intestino a lo largo del día se convierten en menos de 200 gramos de heces excretadas a diario, el 65-85 % de las cuales corresponde a agua. La absorción yeyunal de agua supone 3 a 5 litros/día; la ileal es de 2 a 4 litros/día<sup>31</sup>. En situaciones normales, el colon absorbe 1 a 2 litros diarios, pero es capaz de absorber casi 6 litros.

*Dadas las considerables variaciones de los hábitos intestinales humanos normales, resulta difícil definir con precisión lo que constituye una diarrea. La mayoría de los pacientes perciben como diarrea un aumento de la cantidad de heces, de su fluidez o de la frecuencia de las deposiciones.* Para la mayoría de las personas, la diarrea supone una producción de heces superior a 250 gramos al día, con un contenido en agua del 70 al 95 %. En las diarreas graves, la cantidad de líquido que se pierde al día puede superar los 14 litros (es decir, el equivalente del volumen sanguíneo circulante). A menudo, la diarrea va acompañada de dolor, imperiosidad, malestar perianal e incontinencia. La diarrea sanguinolenta, dolorosa y poco voluminosa constituye una *disentería*. En la Tabla 18-5, se presentan las causas más importantes de diarrea. Ésta obedece a uno o varios de los mecanismos siguientes:

- **Diarrea secretora:** la secreción neta de líquido intestinal conduce a la expulsión de más de 500 mL de heces líquidas al día, que son isotónicas en relación con el plasma y que persisten incluso en ayunas.
- **Diarrea osmótica:** la fuerza osmótica excesiva ejercida por los solutos intraluminales provoca la expulsión de más de 500 mL de heces al día, cantidad que disminuye con el ayuno. Las heces muestran un intervalo osmótico (es decir, la osmolalidad supera a la concentración de electrolitos en al menos 50 mOsm).
- **Enfermedades exudativas:** la destrucción de la mucosa produce la expulsión de heces purulentas y sanguinolentas, que persisten durante el ayuno; las deposiciones son frecuentes, pero su volumen puede ser grande o pequeño.
- **Malabsorción:** absorción inadecuada de los elementos nutritivos en el intestino, que se traduce en heces voluminosas con aumento de la osmolaridad y de su contenido en grasas (esteatorrea). La diarrea suele ceder con el ayuno.
- **Alteración de la motilidad:** una función neuromuscular intestinal incorrecta puede provocar patrones muy variables de aumento del volumen de las heces; hay que excluir las demás formas de diarrea.

## ENTEROCOLITIS INFECCIOSA

(véase también el Capítulo 9)

Las enfermedades intestinales de origen microbiano se manifiestan principalmente por diarrea y, a veces, por alteracio-

**Tabla 18-5. PRINCIPALES CAUSAS DE ENFERMEDAD DIARREICA**
**Diarrea secretora**

Infecciosa: lesión viral del epitelio de la mucosa

- Rotavirus
- Virus Norwalk
- Adenovirus intestinales

Infecciosa: mediada por enterotoxinas

- Vibrio cholerae*
- Escherichia coli*
- Clostridium perfringens*

Neoplásica

- Péptidos, serotonina o prostaglandinas elaboradas por el tumor
- Adenoma vellosa del colon distal (no mediada por hormonas)

Uso excesivo de laxantes

**Diarrea osmótica**

Déficit de disacaridasas (lactasa)

Tratamiento con lactulosa (por encefalopatía hepática, estreñimiento)

Lavado intestinal con fines diagnósticos

 Antiácidos (MgSO<sub>4</sub> y otras sales de magnesio)

Malabsorción primaria de ácidos biliares

**Enfermedades exudativas**

Infecciosas: lesión bacteriana del epitelio de la mucosa

- Shigella*
- Salmonella*
- Campylobacter*
- Entamoeba histolytica*

Enfermedad inflamatoria intestinal idiopática

Tiflitis (colitis neutropénica en inmunodeprimidos)

**Malabsorción**

Defectos de la digestión intraluminal

Anomalías primarias de las células de la mucosa

Reducción de la superficie absorptiva del intestino delgado

Obstrucción linfática

Infecciosa: alteración de la absorción por las células de la mucosa

- Giardia lamblia*

**Alteración de la motilidad**

Disminución del tiempo de tránsito intestinal

- Reducción quirúrgica de la longitud intestinal
- Disfunción nerviosa, incluido el síndrome del colon irritable
- Hipertiroidismo
- Neuropatía diabética
- Síndrome carcinoide

Disminución de la motilidad (aumento del tiempo de tránsito intestinal)

- Divertículos del intestino delgado
- Creación quirúrgica de un asa intestinal ciega
- Sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado

nes ulceroinflamatorias del intestino grueso y delgado. *La enterocolitis infecciosa es un problema mundial de proporciones abrumadoras, que provoca más de 12 000 muertes al día por deshidratación en los niños de los países en vías de desarrollo y es la responsable de la mitad de todas las muertes de niños menores de 5 años en todo el mundo*<sup>37</sup>. Aunque su prevalencia es mucho menor en los países desarrollados, estas infecciones siguen provocando una a dos enfermedades por persona y año, tasas sólo superadas en frecuencia por el resfriado común. Se calcula que estas tasas de incidencia se traducen en 99 millones de casos agudos de vómitos o diarrea al año en Estados Unidos, lo que equivale a la afectación del 40 % de la población<sup>33</sup>.

Entre los microorganismos causales más frecuentes se encuentran los rotavirus y el virus de Norwalk y *Escherichia coli* enterotoxigénica. Sin embargo, son muchos los patógenos que pueden provocar diarrea: los principales varían según la edad, el estado nutricional y el estado inmunitario del huésped, los factores ambientales (condiciones de vida, medidas de salud pública) y circunstancias especiales, como hospitalización, situaciones de guerra o viajes a otros países. En el 40-50 % de los casos, resulta imposible aislar el patógeno responsable.

En el Capítulo 9, se comentaron los diversos microorganismos que producen enterocolitis infecciosa y sus principales mecanismos patogénicos. Aquí se considerarán las características clínicas y anatomopatológicas más importantes de las manifestaciones gastrointestinales.

**Gastroenteritis viral**

La infección sintomática humana se debe a varios grupos distintos de virus (Tabla 18-6), de los que los más frecuentes son los rotavirus, que producen alrededor de 140 millones de casos y 1 millón de muertes anuales en todo el mundo. La población más afectada son los niños de 6 a 24 meses, aunque también los lactantes pequeños y los adultos debilitados son propensos a la infección sintomática. *El inóculo infeccioso mínimo es de aproximadamente 10 partículas, y lo típico es que una persona con gastroenteritis por rotavirus expulsa hasta 10<sup>12</sup> partículas por mL de heces*. Por tanto, los brotes que se suceden en las poblaciones pediátricas de hospitales y guarderías forman verdaderas legiones. El síndrome clínico consiste en un período de incubación de unos dos días, al que siguen vómitos y diarrea acuosa de varios días de duración.

Los virus pequeños y estructuralmente redondeados, de los que el prototipo es el virus Norwalk, son los responsables de la mayor parte de los casos de gastroenteritis epidémica no bacteriana transmitida por los alimentos en niños mayores y adultos; estos virus se clasifican en la familia *Caliciviridae*<sup>34</sup>. Los brotes se producen tras la exposición de varios individuos a un foco común. El síndrome clínico consiste en un período de incubación de 1 a 2 días, al que sigue un período de 12 a 60 horas de náuseas, vómitos, diarrea acuosa y dolor abdominal.

Las alteraciones morfológicas características son el acortamiento y aplanamiento de las vellosidades y la infiltración de la lámina propia por linfocitos. Estas lesiones se describen en el Capítulo 9. En los lactantes, los rotavirus pueden causar un aplanamiento de la mucosa similar al de la enfermedad celíaca (véase más adelante).

**Enterocolitis bacteriana**

Las enfermedades diarreicas causadas por bacterias se deben a diversas especies (Tabla 18-7) y obedecen a diversos mecanismos patogénicos:

- *Ingestión de una toxina preformada*, existente en alimentos contaminados (los principales responsables son *Staphylococcus aureus*, *Vibrios* y *Clostridium perfringens*).
- *Infección por microorganismos toxigénicos*, que proliferan en el interior de la luz intestinal y elaboran una enterotoxina.
- *Infección por microorganismos enteroinvasores*, que proliferan y penetran en la mucosa, destruyendo las células epiteliales.

Tabla 18-6. VIRUS GASTROINTESTINALES FRECUENTES

Virus	Genoma	Tamaño (nm)	Porcentaje de hospitalizaciones pediátricas en EE. UU. (%)	Edad del huésped	Modo de transmisión	Pródromos/duración de la enfermedad
Rotavirus (grupo A)	dsRNA	70	35-40	6-24 meses	Persona-persona, alimentos, agua	2 días/3-8 días
Adenovirus intestinales	dsDNA	80	5-20	Niños < 2 años	Persona-persona	3-10 días/7+ días
Calicivirus	ssRNA	35-40	3-5	Niños	Persona-persona, agua, alimentos fríos, mariscos crudos	1-3 días/4 días
Astrovirus	ssRNA	28	3-5	Niños	Persona-persona, agua, mariscos crudos	24-36 horas/1-4 días
Virus Norwalk/ virus pequeños redondos estructurados (SRSV)	ssRNA*	27	No procede	Escolares, adultos	Persona-persona, agua, alimentos fríos, mariscos crudos	1-3 días/12-60 horas

\* Clasificados en la familia *Caliciviridae*.

Adaptado de Taterka JA y cols.: Viral gastrointestinal infections. *Gastroenterol Clin North Amer* 21:303-330, 1992.

En caso de infección, las propiedades más importantes de las bacterias son: 1) la capacidad para adherirse a las células epiteliales mucosas y replicarse, 2) la capacidad para elaborar enterotoxinas y 3) la capacidad para invadir (Capítulo 9).

Para producir enfermedad, los microorganismos ingeridos han de adherirse a la mucosa ya que, de lo contrario, son barridos por el líquido contenido en el intestino. La adherencia de microorganismos enterotoxigénicos como *E. coli* y *Vibrio cholerae* depende de adhesinas codificadas por plásmidos. Estas proteínas se expresan sobre la superficie del microorganis-

mo, a veces en forma de fimbrias o *pili*. Además, la adherencia también depende de otras proteínas codificadas por plásmidos, aunque aún no se conoce su forma. La adherencia produce el desprendimiento de la membrana apical del enterocito, con destrucción del borde en cepillo y alteraciones del citoplasma subyacente<sup>35</sup>.

Las enterotoxinas bacterianas son polipéptidos que producen diarrea. Algunas enterotoxinas inducen una secreción intestinal de líquidos y electrolitos que no va acompañada de lesión del tejido y que se debe a la unión de la toxina a la

Tabla 18-7. CAUSAS PRINCIPALES DE ENTEROCOLITIS BACTERIANA

Microorganismo	Mecanismo patógeno	Procedencia	Características clínicas
<i>Escherichia coli</i>			
ETEC	Toxina de tipo cólera, no invasión.	Agua, alimentos	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Diarrea del viajero, incluyendo: Diarrea acuosa</li> <li>Colitis hemorrágica, SHU*</li> <li>Diarrea, lactantes y niños pequeños</li> <li>Fiebre, dolor, diarrea</li> </ul>
EHEC	Toxina de tipo Shiga, no invasión.	Derivados vacunos poco cocinados	
EPEC	Fijación, borramiento de enterocitos, no invasión.	Alimentos de destete, agua	
EIEC	Invasión, diseminación local.	Queso, agua, persona-persona	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Fiebre, dolor, diarrea, disentería, bacteriemia, infección extraintestinal, brotes epidémicos frecuentes</li> <li>■ Fiebre, diarrea, disentería, extensión epidémica</li> <li>■ Fiebre, dolor, diarrea, disentería, alimentos, reservorios animales</li> <li>■ Fiebre, dolor, diarrea, linfadenitis, infección extraintestinal, alimentos</li> <li>■ Diarrea acuosa, cólera, diseminación pandémica</li> <li>■ Fiebre, dolor, diarrea sanguinolenta, después de antibióticos, nosocomial</li> <li>■ Diarrea acuosa, alimentos, enteritis necrotizante</li> <li>■ Dolor abdominal, malabsorción, estenosis, perforación, fistulas, hemorragia</li> </ul>
<i>Salmonella</i>	Invasión, translocación, inflamación linfóide, diseminación.	Leche, vacuno, huevos, aves de corral	
<i>Shigella</i>	Invasión, diseminación local.	Persona-persona, inóculo pequeño	
<i>Campylobacter</i>	Toxinas, invasión.	Leche, aves de corral, contactos animales	
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Invasión, translocación, inflamación linfóide, diseminación.	Leche, cerdo	
<i>Vibrio cholerae</i> , otras especies <i>Vibrio</i>	Enterotoxina, no invasión.	Agua, mariscos, extensión persona-persona	
<i>Clostridium difficile</i>	Citotoxina, invasión local.	Diseminación en entornos nosocomiales	
<i>Clostridium perfringens</i>	Entotoxina, no invasión.	Carnes, aves de corral, pescados	
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Invasión, focos inflamatorios murales con necrosis y cicatrización.	Leche contaminada, deglución de gérmenes expectorados	

\* Síndrome hemolítico urémico, ver Capítulo 21.

ETEC, *E. coli* enterotoxigénica; EHEC, *E. coli* enterohemorrágica; EPEC, *E. coli* enteropatógena; EIEC, *E. coli* enteroinvasora.

membrana de la célula epitelial, con penetración de aquélla en la célula y activación masiva de la secreción de electrólitos y consiguiente arrastre de agua. *La toxina del cólera, elaborada por V. cholerae, es el prototipo de toxina secretagoga*<sup>36</sup> (véase Fig. 9-25). *Las cepas de E. coli que producen toxinas secretagogas termolábiles o termoestables son la causa más importante de diarrea del viajero.* En las heces de estos pacientes no se encuentran leucocitos. Un segundo grupo de enterotoxinas son las *citotoxinas*, de las que son ejemplos la toxina Shiga y las elaboradas por *E. coli* enterohemorrágica.

**Invasión bacteriana.** Tanto *E. coli* enteroinvasora como *Shigella* poseen una gran variedad de plásmidos, que les confieren capacidad para invadir las células epiteliales, aparentemente mediante endocitosis estimulada por los propios microorganismos. A la invasión bacteriana siguen la proliferación intracelular, la lisis y la propagación de célula a célula. *Salmonella* pasa rápidamente a través de las células epiteliales intestinales mediante una transcitosis con mínima lesión epitelial; la entrada en la lámina propia causa una incidencia de bacteriemia del 5 al 10 %. *Yersinia enterocolitica* penetra en la mucosa ileal y se multiplica en el interior de las placas de Peyer y en los ganglios linfáticos regionales.

**MORFOLOGÍA.** Dada la variedad de patógenos bacterianos, las manifestaciones anatomopatológicas de la enfermedad bacteriana intestinal son muy diversas. Puede producirse una diarrea espectacular, incluso letal, sin lesiones anatomopatológicas importantes, tal como sucede en el cólera, debido a la infección por *V. cholerae*. Otra posibilidad es que una histología característica permita establecer un diagnóstico con una certeza razonable, como es el caso de la colitis pseudomembranosa inducida por *Clostridium difficile* (véase más adelante). **El patrón morfológico de la mayoría de las infecciones bacterianas muestra un carácter general inespecífico, con lesión del epitelio de superficie, disminución de la maduración de las células epiteliales, aumento del índice mitótico (cambio regenerativo), hiperemia y edema de la lámina propia e infiltración variable por neutrófilos en la lámina propia y la capa epitelial.** En el intestino delgado, puede encontrarse cierta aplanamiento de las vellosidades; en el colon, la arquitectura de la mucosa suele estar conservada. Tras la recuperación, la lesión epitelial y la inflamación neutrófila ceden, dejando residuos de un cambio regenerativo y una infiltración linfoplasmocitaria de la lámina propia. También puede encontrarse una destrucción progresiva de la mucosa con erosiones, ulceraciones y una intensa inflamación de la submucosa. Las características más notables de algunas infecciones concretas pueden resumirse de la forma siguiente:

- *Shigella*: afecta fundamentalmente a la parte distal del colon, con inflamación aguda, erosión de la mucosa y exudado purulento (Fig. 18-27).
- *Campylobacter jejuni* y otras especies: intestino delgado, apéndice y colon; aplanamiento de las vellosidades, múltiples úlceras superficiales, inflamación de la mucosa con exudado purulento.
- *Y. enterocolitica* y *Y. pseudotuberculosis*: ileon, apéndice y colon; hemorragias y ulceraciones

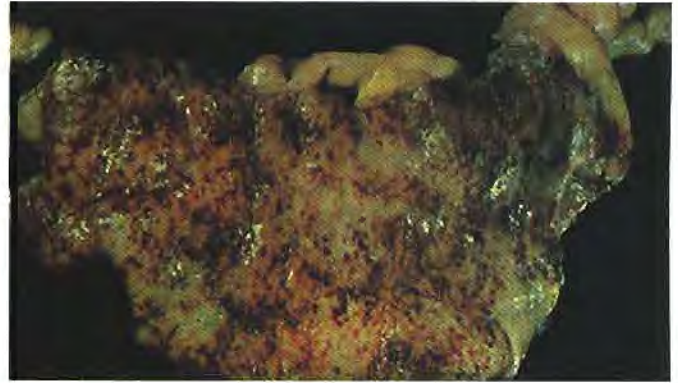


Figura 18-27

Enterocolitis infecciosa por *Shigella*. Segmento del colon que muestra una mucosa pálida, granulosa e inflamada con parcelas de exudado coagulado.

mucosas; engrosamiento de la pared intestinal; hipertrofia de las placas de Peyer y de los ganglios linfáticos mesentéricos con granulomas necrotizantes; propagación sistémica con peritonitis, faringitis y pericarditis.

- *Salmonella* (múltiples especies, entre ellas *S. typhimurium* y *S. paratyphi*): sobre todo íleon y colon; aplanamiento de las vellosidades, congestión vascular, inflamación mononuclear; afectación de las placas de Peyer con tumefacción, congestión y erosión, que se traduce en úlceras lineales. En el caso de *S. typhimurium*, la bacteriemia, la fiebre y la diseminación sistémica constituyen la **fiebre tifoidea**, que puede causar una infección crónica del árbol biliar, las articulaciones, los huesos o las meninges.
- *V. cholerae*: intestino delgado, sobre todo la porción más proximal; mucosa esencialmente intacta, con depleción del moco de las criptas.
- *Clostridium perfringens*: suele ser similar a la producida por *V. cholerae* pero con cierta lesión epitelial; algunas cepas producen una enterocolitis necrotizante más grave, con perforación.

**Manifestaciones clínicas.** Aunque con riesgo de caer en una simplificación excesiva, puede decirse que la enterocolitis bacteriana adopta una de las formas siguientes:

- **Ingestión de toxinas bacterianas preformadas:** los síntomas se desarrollan en cuestión de horas; la enfermedad comienza con una diarrea explosiva y malestar abdominal agudo, y evoluciona a lo largo de algunos días. Las neurotoxinas sistémicas ingeridas, como las de *Clostridium botulinum*, pueden provocar una insuficiencia respiratoria rápida y mortal.
- **Infección por virus enteropatógenos:** en el caso de la ingestión de virus enteropatógenos, si el mecanismo fundamental es una enterotoxina secretora, el periodo de incubación de varias horas o días irá seguido de **diarrea y deshidratación**; si el mecanismo es una citotoxina o un proceso enteroinvasor, la enfermedad será una **disentería**. *La diarrea del viajero* (venganza de Montezuma, diarrea del turista) suele pro-

ducirse tras la ingestión de alimentos o agua contaminada por heces; comienza de forma brusca y cede en 2 a 3 días.

- **Infección insidiosa:** *Yersinia* y *Mycobacterium tuberculosis* también pueden dar lugar a enfermedades diarreicas subagudas. La tuberculosis se estudió con detalle en el Capítulo 9.

Las complicaciones de la enterocolitis bacteriana grave son las consecuencias lógicas de la pérdida masiva de líquidos o de la destrucción de la barrera mucosa intestinal, y consisten en deshidratación, sepsis y perforación. Sin una intervención precoz, la muerte puede producirse rápidamente, sobre todo en los niños muy pequeños. Otra posibilidad es que la infección produzca un intenso malestar pero sin riesgo para la vida. Todos los microorganismos enteroinvasores pueden simular el comienzo agudo de una enfermedad inflamatoria intestinal idiopática (véase más adelante).

### Enterocolitis necrotizante

La enterocolitis necrotizante es una inflamación aguda necrotizante del intestino delgado y grueso, y es la urgencia gastrointestinal adquirida más frecuente de los recién nacidos, sobre todo de los prematuros y de bajo peso al nacer<sup>37</sup>. Puede producirse en cualquier momento durante los 3 primeros meses de vida, pero su incidencia máxima se sitúa alrededor del momento en que los lactantes comienzan a recibir alimentación oral (2 a 4 días de edad). Se cree que la enterocolitis necrotizante se debe a una combinación de factores:

- Inmadurez del sistema inmunitario intestinal.
- Inicio de la alimentación oral, que pone en marcha la liberación de una amplia variedad de citocinas por la mucosa intestinal, entre ellas factores proinflamatorios.
- Colonización intestinal por bacterias al iniciarse la alimentación oral, con exposición de la mucosa a las endotoxinas y nueva liberación de citocinas proinflamatorias.
- Lesión de la mucosa.
- Alteración del flujo sanguíneo intestinal como acontecimiento secundario o, en algunos casos, como acontecimiento primario, que incrementa aún más la lesión de la mucosa intestinal.

El efecto neto es una espiral de lesiones rápidamente progresiva que afecta a la mayor parte del intestino.

**MORFOLOGÍA.** La enfermedad afecta fundamentalmente al ileon terminal y al colon ascendente, aunque en los casos graves puede extenderse a todo el intestino delgado y grueso. En las primeras fases, la mucosa muestra edema, hemorragia y necrosis. Cuando la enfermedad progresa, la hemorragia, la inflamación y la gangrena se extienden a todo el espesor de la pared intestinal. Los restos inflamatorios necróticos pueden adherirse a la superficie de la mucosa y suele encontrarse una clara hemorragia intraluminal. Otras características más inconstantes son el sobrecrecimiento bacteriano y la formación de gas en la pared. Los cambios reparadores (regeneración epitelial, formación de tejido de granulación y fibrosis) pueden ser importantes e indican que la enfermedad ha evolucionado durante varios días antes de manifestarse clínicamente.

**Manifestaciones clínicas.** La enfermedad puede presentarse como un trastorno gastrointestinal leve o como una enfermedad fulminante con gangrena intestinal, perforación, sepsis y shock. El paciente típico muestra distensión abdominal, sensibilidad a la palpación, ileo y diarrea con sangre oculta o franca. En los primeros estadios, el tratamiento consiste en mantener el equilibrio hidroelectrolítico y la presión arterial, pero si aparecen gangrena y perforación, será necesario proceder rápidamente a la intervención quirúrgica, que suele consistir en la extirpación masiva. Las secuelas a largo plazo consisten en síndrome del intestino corto, malabsorción debida a la resección ileal, estenosis o recidiva de la enfermedad.

### Colitis asociada a antibióticos (colitis pseudomembranosa)

La colitis asociada a los antibióticos (colitis pseudomembranosa) es una colitis aguda caracterizada por la formación de un exudado inflamatorio adherente (pseudomembrana) sobre las zonas de lesión de la mucosa. Suele deberse a dos exotoxinas proteicas (A y B) de *C. difficile*, un comensal intestinal normal<sup>38</sup>. La enfermedad es más frecuente en pacientes sin antecedentes de enfermedad intestinal crónica que reciben un ciclo de tratamiento con antibióticos de amplio espectro. Se ha descrito asociada a casi todos los agentes antibacterianos y es probable que las cepas productoras de toxina proliferen cuando se altera la flora intestinal normal. Las toxinas se unen a los receptores de las células epiteliales e inactivan a la familia de proteínas citoplasmáticas Rho, provocando la disgregación de los microfilamentos de actina y retracción celular. La toxina produce también secreción intestinal e inflamación aguda<sup>38a</sup>. En raras ocasiones, el cuadro aparece en ausencia de tratamiento antibiótico previo, sobre todo tras una intervención quirúrgica o sobreañadido a una enfermedad crónica debilitante. En algunos casos se ha descrito afectación del intestino delgado.

**MORFOLOGÍA.** El nombre de colitis pseudomembranosa procede de la adherencia en forma de placas de los restos fibrinopurulentos-necróticos y de moco a la mucosa del colon alterada (Fig. 18-28A); sin embargo, no son membranas verdaderas, ya que el cólono no es una capa epitelial. La formación de pseudomembranas no se limita a la colitis inducida por *C. difficile*, sino que también puede encontrarse tras cualquier lesión grave de la mucosa, como sucede con la colitis isquémica o el vólvulo o en las infecciones necrotizantes (estafilococos, *Shigella*, *Candida*, enterocolitis necrotizante). Lo más llamativo en relación con la colitis inducida por *C. difficile* es la lesión microscópica (Fig. 18-28B). El epitelio superficial está denudado y la parte más superficial de la lámina propia contiene un denso infiltrado de neutrófilos y algunos trombos de fibrina en los capilares. Las criptas dañadas aparecen distendidas por un exudado mucopurulento, que surge de ellas para formar una nube fungosa que se adhiere a la superficie lesionada; es la coalescencia de estas nubes la que constituye la pseudomembrana.

**Manifestaciones clínicas.** La colitis asociada a los antibióticos afecta fundamentalmente a los adultos como una enfermedad diarreica aguda o crónica, aunque se ha descrito co-

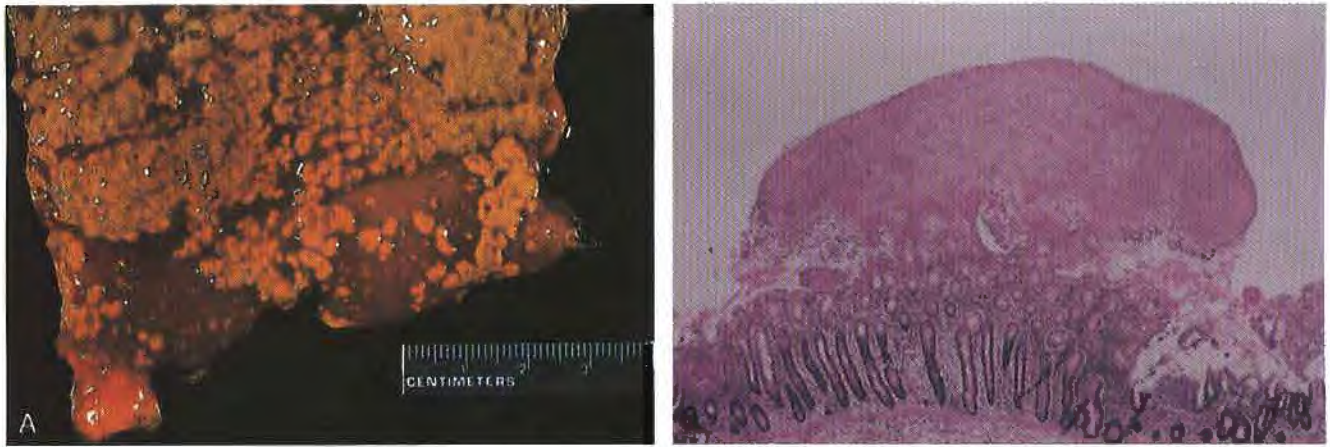


Figura 18-28

Colitis pseudomembranosa debida a infección por *Clostridium difficile*. A, Imagen macroscópica. Aproximación de la superficie mucosa que muestra placas de fibrina amarillentas y restos inflamatorios adheridos a una mucosa del colon enrojecida. B, Fotografía microscópica con bajo aumento de la erosión superficial de la mucosa, con una «pseudomembrana» adherida formada por fibrina, moco y restos inflamatorios.

mo infección espontánea en adultos jóvenes sin factores predisponentes. El diagnóstico se confirma al detectar la citotoxina de *C. difficile* en las heces. La respuesta al tratamiento suele ser rápida, pero hasta el 25 % de los pacientes desarrollan recidivas.

### Colitis colágena y linfocitaria

La colitis colágena es un trastorno peculiar del colon que se caracteriza por diarrea acuosa y depósitos parcheados de colágeno, en forma de banda, situados directamente bajo el epitelio de superficie. La colitis linfocitaria consiste en una diarrea acuosa con importante infiltración linfocitaria intraepitelial. La colitis colágena afecta sobre todo a mujeres de edad media o avanzada, mientras que la linfocitaria afecta por igual a ambos sexos. Los dos tipos de pacientes pueden tener de 3 a 20 deposiciones acuosas no sanguinolentas al día, acompañadas de dolor abdominal cólico. Los estudios radiológicos son anodinos y es típico que la mucosa aparezca normal en la endoscopia. La patogenia de estos dos cuadros sigue siendo poco clara, aunque parecen constituir dos entidades distintas. Existe una fuerte asociación entre la colitis linfocitaria y las enfermedades autoinmunitarias, como la enfermedad celíaca, la tiroiditis, la artritis y la gastritis autoinmunitaria. Las dos enfermedades son de naturaleza benigna y no producen pérdida de peso debilitante ni se asocian a neoplasias malignas. Aunque son entidades poco frecuentes, debe pensarse en ellas ante todo paciente con diarrea no inflamatoria.

## OTROS TRASTORNOS INFLAMATORIOS INTESTINALES

### Parásitos y protozoos

Aunque en Estados Unidos los patógenos intestinales predominantes son virus o bacterias, las enfermedades producidas por parásitos y protozoos afectan en conjunto a más de la mitad de la población mundial, con cuadros crónicos o recidivantes. Las infecciones abordadas en el Capítulo 9 son: 1) ne-

matodos, como *Strongyloides*, *Ascaris* y *Ancilostoma*, 2) gusanos planos, como tenias y lombrices, y 3) protozoos, como microsporidiosis, criptosporidiosis e *Isoospora belli*. Entre los protozoos hay dos que merecen comentario.

*Entamoeba histolytica* es un protozoo parásito causante de disentería que se propaga por vía fecal-oral. Las amebas invaden las criptas de las glándulas del colon desde donde pasan a la lámina propia; a continuación, se abren lateralmente para crear una úlcera en forma de matraz con un cuello estrecho y una base ancha. En el 40 % de los pacientes con disentería amebiana, los parásitos penetran en los vasos del sistema porta y embolizan al hígado, donde provocan abscesos hepáticos solitarios o, con menos frecuencia, múltiples, que pueden llegar a tener diámetros de 10 cm. En ocasiones, se encuentran abscesos amebianos en otros órganos, como los pulmones, el corazón, los riñones e incluso el encéfalo. Estos abscesos permanecen durante mucho tiempo después de que la enfermedad intestinal aguda haya cedido.

*Giardia lamblia* es un protozoo intestinal que se propaga a través del agua contaminada con heces. Se une a la mucosa del intestino delgado aunque, al parecer, no la invade (Fig. 18-29). Las alteraciones del intestino delgado oscilan entre una imagen prácticamente normal a un aplanamiento importante de las vellosidades, con un infiltrado inflamatorio mixto de la lámina propia. La diarrea por malabsorción parece consecuencia de la lesión de las células de la mucosa por mecanismos aún no conocidos.

### Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

La enfermedad diarreica afecta al 30-60 % de los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)<sup>39</sup>. Algunos de ellos desarrollan un síndrome de malabsorción con atrofia de las vellosidades o un síndrome colítico similar a una colitis ulcerosa (véase más adelante), sin patógenos demostrables. Aunque la mayor parte de los casos se deben probablemente a microorganismos no cultivados o que aún no han sido identificados como patógenos, el concepto de enteropatía del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA),

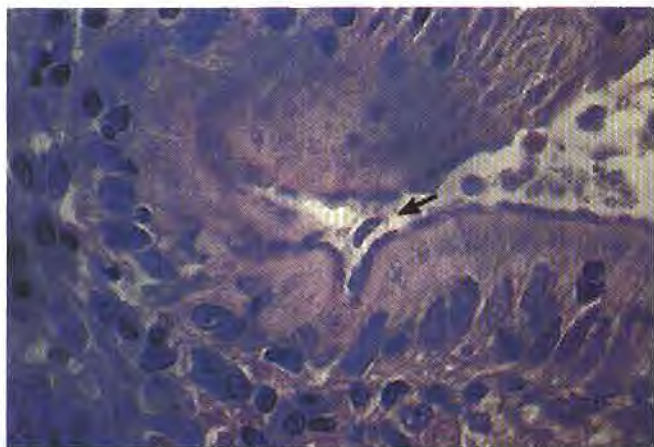


Figura 18-29

*Giardia lamblia*. Trofozoíto (flecha) del microorganismo inmediatamente sobre la superficie del epitelio duodenal; obsérvese su núcleo doble. El resto del material luminal es moco (azulado) y un eritrocito arrastrado al tomar la biopsia.

atribuible a una lesión directa de la mucosa por el VIH, constituye un mecanismo patogénico atractivo pero todavía no demostrado. El espectro de las infecciones que se producen en el seno del SIDA se estudia en el Capítulo 7.

### Complicaciones de los trasplantes

La diarrea es una complicación importante del *trasplante de médula ósea*. La preparación previa a la intervención puede causar una *lesión tóxica* de la mucosa del intestino delgado, que se manifiesta por disminución de la altura de las vellosidades, degeneración y aplanamiento de las células epiteliales de las criptas, descenso del número de mitosis y atipia de los núcleos celulares. La manifestación más importante de la *enfermedad de injerto contra huésped* aguda es una intensa diarrea acuosa de comienzo brusco. La lesión histológica característica es la necrosis focal de las células de las criptas, en la que los restos de las células apoptóticas ocupan lagunas en el interior de la capa epitelial, con mínima o nula respuesta inflamatoria en la lámina propia<sup>40</sup>. En las etapas más avanzadas de la enfermedad de injerto contra huésped, la necrosis puede ser tan intensa que se asocie a la pérdida total de la mucosa. Además de las alteraciones hidroelectrolíticas, pueden producirse otras complicaciones potencialmente mortales, como la sepsis o la hemorragia intestinal. Los síntomas digestivos son menos evidentes en la enfermedad de injerto contra huésped crónica, aunque puede encontrarse disfagia secundaria a la afectación esofágica y, a veces, malabsorción debida a la lesión intestinal crónica. El *trasplante de intestino delgado* puede dar lugar también a diversas complicaciones, entre ellas el rechazo y la malabsorción<sup>41</sup>. Cualquier paciente que haya recibido un trasplante puede sufrir una infección intestinal por citomegalovirus.

### Lesión intestinal por fármacos

Cuando se piensa en la enorme cantidad de fármacos y drogas, tanto legales como ilegales, que ingiere el ser humano, resulta sorprendente que el aparato digestivo escape de ellos relativamente ileso. Cuando un comprimido se adhiere a la muco-

sa y libera localmente todos sus componentes, puede provocar una *ulceración local*, y lo mismo sucede en el esófago por *degluciones en seco*. Ya se mencionó anteriormente la gastritis erosiva aguda de origen farmacológico. *El intestino delgado y el colon pueden sufrir colitis provocadas por fármacos*, que en su mayor parte se asocian al consumo de AINE<sup>42</sup>. Un patrón inespecífico de inflamación del intestino delgado puede producir malabsorción. La inflamación del colon puede dar lugar a una diarrea aguda o crónica; también pueden desarrollarse úlceras o estenosis. *Ante toda enfermedad abdominal, debe pensarse en la posibilidad de una lesión gastrointestinal por fármacos*. En ocasiones, la consideración de esta posibilidad evita que los pacientes sean diagnosticados erróneamente de otras enfermedades.

### Enterocolitis por radiación

La radiación abdominal puede alterar gravemente la actividad proliferativa normal del epitelio de las mucosas del intestino delgado y el colon. La *enteritis aguda por radiación* se manifiesta con anorexia, cólicos abdominales y diarrea malabsortiva, atribuibles a la lesión aguda de la mucosa. Los síntomas de la *enteritis o colitis crónica por radiación* pueden ser menos llamativos que los de la forma aguda o similares a los de una colitis inflamatoria. La lesión vascular provocada por la radiación, acompañada de fibrosis isquémica y estenosis, tiende a perpetuar la lesión de la mucosa.

### Colitis neutropénica (tiflitis)

*Tiflitis* fue el término acuñado en el siglo XIX para definir la inflamación grave, aguda o crónica, de la región cecal y apendicular, que probablemente era el resultado final de una apendicitis aguda no tratada. En la actualidad, el término se usa para aludir a la destrucción inflamatoria aguda, potencialmente mortal, de la mucosa de la región cecal en pacientes con neutropenia. La patogenia probable consiste en una alteración de la inmunidad de la mucosa combinada con un compromiso de la irrigación de dicha región.

### Colitis por derivación

Los enterocitos del colon obtienen una parte importante de su aporte calórico de los ácidos grasos de cadena corta existentes en el contenido luminal. La derivación quirúrgica del paso normal de los alimentos, tal como sucede en la ileostomía, hace que la mucosa del colon se vea expuesta a una privación de elementos nutritivos. Las alteraciones que ello produce oscilan desde un leve aumento de los linfocitos en la lámina propia a una enfermedad diarrea exudativa grave, similar a la colitis ulcerosa. El restablecimiento del flujo fecal por el colon o la administración de enemas con ácidos grasos de cadena corta permiten la recuperación de la mucosa.

## Síndromes de malabsorción

*La malabsorción se caracteriza por una absorción deficiente de las grasas, las vitaminas tanto liposolubles como no liposolubles, las proteínas, los carbohidratos, los electrolitos y minerales, y el agua*. En su nivel más básico, es el resultado de la alteración de al menos una de las siguientes funciones digestivas.

1. **Digestión intraluminal**, por la que las proteínas, los carbohidratos y las grasas son degradados a formas asimilables. El proceso comienza en la boca con la saliva, recibe un impulso importante gracias a la digestión péptica gástrica y continúa en el intestino delgado donde recibe, además, la ayuda de la acción detergente de las sales biliares (Capítulo 19).
2. **Digestión terminal**, que implica la hidrólisis de los carbohidratos y los péptidos por disacaridasas y peptidasas en el borde en cepillo de la mucosa del intestino delgado.
3. **Transporte transepitelial**, en el que los elementos nutritivos, los líquidos y los electrolitos pasan a través del epitelio del intestino delgado hasta los vasos intestinales. Los ácidos grasos absorbidos se convierten en triglicéridos y unen al colesterol para formar quilomicrones, que pasan al sistema linfático intestinal.

Las enfermedades y trastornos más importantes causantes de malabsorción se muestran en la Tabla 18-8. La utilidad de esta clasificación es mayor para las enfermedades en las que sólo existe una alteración clara y distintiva. Sin embargo, en muchos trastornos de malabsorción predomina un defecto en un proceso fisiopatológico, pero junto a él existen otros que tam-

bién contribuyen a la alteración. Aunque son muchas las causas de malabsorción que pueden establecerse en la clínica, para el diagnóstico puede bastar una biopsia de intestino delgado que permita excluir de manera satisfactoria la enfermedad celíaca.

Clínicamente, en los síndromes de malabsorción son más las similitudes que las diferencias y sus consecuencias afectan a muchos órganos distintos:

- **Aparato digestivo:** diarrea (tanto por la malabsorción de los elementos nutritivos como por una pérdida excesiva de secreciones intestinales), flatulencia, dolor abdominal, pérdida de peso y mucositis secundaria a los déficit vitamínicos.
- **Sistema hematopoyético:** anemia por déficit de hierro, piridoxina, folato o vitamina B<sub>12</sub>, y hemorragias por déficit de vitamina K.
- **Sistema musculoesquelético:** osteopenia y tetania debidas a la malabsorción de calcio, magnesio, vitamina D y proteínas.
- **Sistema endocrino:** amenorrea, impotencia e infertilidad por malnutrición generalizada, e hiperparatiroidismo, por déficit prolongado de calcio y vitamina D.
- **Piel:** púrpura y petequias por déficit de vitamina K; edema por déficit de proteínas; dermatitis e hiperqueratosis por déficit de vitamina A, cinc, ácidos grasos esenciales y niacina.
- **Sistema nervioso:** neuropatía periférica por déficit de vitaminas A y B<sub>12</sub>.

La expulsión de heces anormalmente voluminosas, espumosas, grasientas, amarillas o grises (*esteatorrea*) es una característica importante de la malabsorción, que va acompañada de pérdida de peso, anorexia, distensión abdominal, borborignos y emaciación muscular. *Los trastornos de malabsorción más frecuentes en Estados Unidos son la enfermedad celíaca, la insuficiencia pancreática y la enfermedad de Crohn* (véase más adelante).

La *insuficiencia pancreática*, debida fundamentalmente a pancreatitis crónica o a fibrosis quística (Capítulo 20), es una causa importante de *digestión intraluminal defectuosa*. El crecimiento excesivo de bacterias normales en el intestino delgado proximal (*sobrecrecimiento bacteriano*) también altera la digestión intraluminal y puede dañar a las células epiteliales de la mucosa. Las inmunodeficiencias, una acidez gástrica insuficiente y la estasis intestinal, como la que aparece cuando la cirugía modifica la anatomía del intestino delgado, son situaciones que predisponen al *sobrecrecimiento bacteriano*. Las manifestaciones típicas de los defectos de la digestión intraluminal son una diarrea osmótica provocada por los elementos nutritivos no digeridos y la *esteatorrea*, con expulsión del exceso de grasas no digeridas en las heces. En el *sobrecrecimiento bacteriano*, la mucosa intestinal es normal o presenta muy pocas alteraciones.

## ENFERMEDAD CELÍACA

*La enfermedad celíaca es una enfermedad crónica, relativamente rara, que produce una lesión característica de la mucosa del intestino delgado y una alteración de la absorción de nutrientes; la enfermedad mejora al retirar de la dieta las gliadinas del trigo y las proteínas similares de otros cereales*<sup>43</sup>. Es-

**Tabla 18-8. PRINCIPALES SÍNDROMES DE MALABSORCIÓN**

### Defectos de la digestión intraluminal

- Digestión de las grasas y las proteínas
  - Insuficiencia pancreática por pancreatitis o fibrosis quística
  - Síndrome de Zollinger-Ellison, con inactivación de las zimazas pancreáticas por exceso de secreción de ácido gástrico
- Solubilización de la grasa por alteraciones de la secreción biliar
  - Disfunción o extirpación ileal, con disminución de la captación de sales biliares
  - Interrupción del flujo biliar por obstrucción, disfunción hepática
- Malabsorción o modificación de los nutrientes por *sobrecrecimiento bacteriano*

### Alteraciones primarias de las células de la mucosa

- Alteración de la digestión terminal
  - Déficit de disacaridasas (intolerancia a la lactosa)
  - Sobrecrecimiento bacteriano*, con alteración del borde en cepillo
- Defectos del transporte epitelial
  - Abetalipoproteinemia
  - Malabsorción primaria de ácidos biliares debida a mutaciones de su transportador

### Reducción de la superficie de absorción del intestino delgado

- Enteropatía por sensibilidad al gluten (enfermedad celíaca)
- Enfermedad de Crohn

### Obstrucción linfática

- Linfoma
- Tuberculosis y *linfadenitis tuberculosa*

### Infección

- Enteritis infecciosa aguda
- Infestación por parásitos
- Espruc tropical
- Enfermedad de Whipple (*Tropheryma whipplei*)

### Iatrogénicas

- Gastrectomía subtotal o total
- Síndrome de intestino corto tras una extirpación quirúrgica amplia
- Extirpación o derivación del ileon distal



ta entidad ha recibido diversos nombres, como *enteropatía sensible al gluten*, *esprue no tropical* y *esprue celiaco*. Afecta sobre todo a personas de raza blanca y es rara o inexistente en los nativos africanos, japoneses y chinos.

**Patogenia.** *El trastorno fundamental de la enfermedad celiaca es la sensibilidad al gluten, un componente proteico (gliadina) soluble en alcohol e insoluble en agua que se encuentra en el trigo y en otros cereales similares (avena, cebada y centeno)*<sup>44</sup>. Parece que la inmunidad celular es importante en la patogenia de la enfermedad. Cuando sufre una exposición al gluten, la mucosa del intestino delgado acumula células T citotóxicas intraepiteliales y un gran número de células T colaboradoras sensibilizadas frente a la gliadina en la lámina propia. Se cree que la alteración de los enterocitos se debe a las citocinas liberadas por esas células T.

Aunque los rasgos genéticos de la enfermedad son variables, parece que un heterodímero  $\alpha\beta$  HLA DQ específico es el que confiere la susceptibilidad, mediante su interacción con la gliadina. El 90-95 % de los pacientes expresan el antígeno de histocompatibilidad DQw2, sobre todo el heterodímero DQ  $\alpha\beta$ , en el cromosoma 6; además, es bien conocida la agrupación familiar de casos de la enfermedad. Como el locus DQ está relacionado con HLA B8, hasta el 80 % de los pacientes expresan también este último antígeno. Una interesante hipótesis defiende una reactividad cruzada de la gliadina con un fragmento de la proteína E1b del adenovirus tipo 12, lo que plantea la posibilidad de que la enfermedad celiaca sea debida, al menos en parte, a la exposición ambiental a este virus.



Figura 18-30

Enfermedad celiaca (enteropatía por sensibilidad al gluten) (abajo) comparada con un yeyuno normal (arriba). En la enfermedad celiaca se produce una intensa atrofia difusa, con desaparición de las vellosidades y un denso infiltrado inflamatorio crónico en la lámina propia. (Cortesía del Dr. James Gulizia, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

**MORFOLOGÍA.** La mucosa aparece plana u ondulada, aunque puede ser normal a simple vista. Las biopsias revelan una **enteritis difusa**, con una atrofia importante o desaparición total de las vellosidades. El epitelio de superficie muestra degeneración vacuolar, pérdida de las microvellosidades que forman el borde en cepillo y aumento del número de linfocitos intraepiteliales (Fig. 18-30). Las criptas presentan un incremento de la actividad mitótica y aparecen alargadas, hiperplásicas y tortuosas, lo que hace que **el grosor global de la mucosa siga siendo el mismo**. En la lámina propia se encuentra aumento de células plasmáticas, linfocitos, macrófagos, eosinófilos y mastocitos. Todas estas alteraciones estructurales suelen ser más marcadas en la porción proximal del intestino delgado que en la parte distal, ya que son el duodeno y el yeyuno los que se encuentran expuestos a las mayores concentraciones de gluten. Aunque estas lesiones son características de la enfermedad celiaca, pueden encontrarse alteraciones similares en otros procesos, sobre todo en el *esprue tropical*. Cuando los pacientes pasan un tiempo sin tomar gluten en la dieta, la histología de la mucosa recupera una imagen normal o casi normal.

**Manifestaciones clínicas.** Los síntomas de la enfermedad celiaca son variables de unos pacientes a otros. Durante la lactancia, pueden encontrarse diarrea sintomática y fallo de medro, pero es posible que incluso adultos en el quinto decenio de la vida acudan por primera vez a la consulta a causa de la enfermedad. La presentación clásica consiste en diarrea, flatulencia, pérdida de peso y fatiga. Las manifestaciones extraintestinales de la malabsorción pueden enmascarar los síntomas

intestinales. La detección de anticuerpos antigliadina o *antiendomesiales* circulantes es un dato que apoya claramente el diagnóstico. *El diagnóstico definitivo se establece: 1) mediante la confirmación clínica de la malabsorción, 2) la demostración de la lesión intestinal en la biopsia del intestino delgado y 3) una mejora inequívoca, tanto de los síntomas como de la histología de la mucosa, cuando se retira el gluten de la dieta.* Cuando existen dudas sobre el diagnóstico, suele efectuarse una prueba de sobrecarga con gluten y una nueva biopsia.

Casi todos los pacientes con enfermedad celiaca que siguen una dieta sin gluten permanecen normales de manera indefinida y acaban muriendo por otras causas. Existe un riesgo a largo plazo de enfermedad maligna, pero el aumento de la tasa de neoplasias es inferior al doble de la que afecta a la población general. Más de la mitad de estos tumores son linfomas intestinales, con un número desproporcionadamente elevado de linfomas de células T. Otras neoplasias que pueden encontrarse son carcinomas gastrointestinales y de mama.

## ESPRUE TROPICAL (ESPRUE POSTINFECCIOSO)

Esta enfermedad, que muestra similitudes con la enfermedad celiaca, afecta casi exclusivamente a personas que viven o que visitan los trópicos<sup>46</sup>. Su distribución resulta curiosa: es frecuente en el área del Caribe (pero no en Jamaica), África Central y del Sur, y partes de América Central y del Sur. La enfermedad puede ser endémica y se han descrito brotes epidémicos. Aunque no se ha encontrado una clara relación causal con agente alguno, sí se ha defendido la importancia del sobrecrecimiento bacteriano de microorganismos enterotoxigénicos (p. ej., *E. coli* y *Haemophilus*).

**MORFOLOGÍA.** Las alteraciones intestinales son extraordinariamente variables y oscilan desde una mucosa casi normal a una enteritis difusa e intensa. Al contrario que en la enfermedad celíaca, la lesión afecta a todas las regiones del intestino delgado. Los pacientes suelen sufrir además déficit de folato y vitamina B<sub>12</sub>, lo que da lugar a un aumento de tamaño notablemente afónico de los núcleos de las células epiteliales (cambios megaloblásticos), similares a los observados en la anemia perniciosa.

**Manifestaciones clínicas.** La malabsorción suele manifestarse en visitantes de las zonas endémicas días o pocas semanas después de una infección intestinal diarreica; si no se trata, puede prolongarse. La clave del tratamiento son los antibióticos de amplio espectro, lo que apoya la teoría de una causa infecciosa. No parece asociarse a un aumento del riesgo de desarrollo de un linfoma intestinal.

## ENFERMEDAD DE WHIPPLE

La enfermedad de Whipple es un cuadro generalizado raro, que puede afectar a cualquier órgano de la economía, aunque lo hace principalmente en el intestino, el sistema nervioso central y las articulaciones. El microorganismo causal es un actinomiceto grampositivo, denominado en la actualidad y gracias a análisis filogenéticos recientes, *Tropheryma whippelii*<sup>47</sup>.

**MORFOLOGÍA.** La clave de la enfermedad de Whipple es la ocupación y distensión de la mucosa del intestino delgado por macrófagos que ocupan la lámina propia; estos macrófagos contienen gránulos positivos con la tinción de ácido peryódico de Schiff (PAS) y bacilos alargados demostrables con microscopía electrónica (Fig. 18-31). En los casos no tratados, pueden encontrarse bacilos en los neutrófilos, el espacio extracelular de la lámina propia e incluso las células epiteliales. La ampliación de las vellosidades confiere un aspecto macroscópico irregular a la superficie de la mucosa intestinal. El mismo proceso afecta a los ganglios linfáticos mesentéricos, en los que se observa una dilatación linfática indicativa de obstrucción. Los macrófagos llenos de bacilos pueden identificarse también en las membranas sinoviales de las articulaciones afectadas, en el encéfalo, las válvulas cardíacas y en muchos otros lugares, **en ninguno de los cuales existe prácticamente inflamación.**

**Manifestaciones clínicas.** La enfermedad de Whipple afecta principalmente a pacientes de raza blanca en el tercer o cuarto decenios de sus vidas, con un fuerte predominio en los varones (10:1). En general, se manifiesta por malabsorción, diarrea y pérdida de peso, a veces de años de evolución. Son frecuentes las presentaciones atípicas, con poliartritis, molestias vagas del sistema nervioso central y otros síntomas complejos. Más de la mitad de los pacientes tienen adenopatías e hiperpigmentación. El diagnóstico se establece por la presencia microscópica de macrófagos PAS positivos que, con el microscopio electrónico, contienen microorganismos bacilares. La respuesta al tratamiento antibiótico suele ser rápida, aunque en algunos pacientes la evolución es larga y la enfermedad se muestra rebelde al tratamiento.

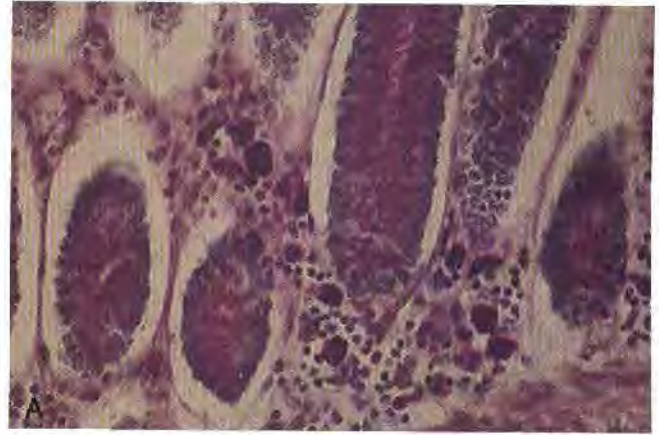


Figura 18-31

Enfermedad de Whipple. A. Tinción con PAS que muestra la positividad del material contenido en los grandes macrófagos de la lámina propia. B. Microfotografía electrónica de un macrófago de la lámina propia y del espacio extracelular contiguo (arriba), en una biopsia de yeyuno. Se observan muchos bacilos (puntas de flecha) y varios microorganismos en fase de desintegración, situados en el interior del macrófago (flecha), que contribuyen a la formación del material membranosos y al aspecto de los gránulos intracelulares. (B. Tomada de Trier JS y cols: Whipple's disease: light and electron microscope correlation of jejunal mucosal histology with antibiotic treatment and clinical status. *Gastroenterology* 48:648-707, 1965.)

## DÉFICIT DE DISACARIDASAS (LACTASA)

Las disacaridasas, de las que la más importante es la lactasa, se encuentran en la zona apical de la membrana de las células epiteliales absorbivas de las vellosidades. El déficit congénito de lactasa es un cuadro raro, pero el déficit adquirido es

frecuente, sobre todo en los norteamericanos de origen africano. La degradación incompleta del disacárido lactosa en sus monosacáridos, glucosa y galactosa, provoca una diarrea osmótica debida a la lactosa no absorbida. La fermentación bacteriana de los azúcares no absorbidos conlleva un aumento de la producción de hidrógeno, fácil de medir con una cromatografía gaseosa del aire exhalado.

En los casos de déficit enzimático hereditario, la malabsorción se manifiesta cuando se inicia la alimentación con leche. Los lactantes expulsan heces acuosas y espumosas, y presentan distensión abdominal. La malabsorción se corrige rápidamente al interrumpir la exposición a la leche y sus derivados. En el adulto, la insuficiencia de lactasa se desarrolla, aparentemente, como un trastorno adquirido, a veces asociado a infecciones virales o bacterianas o a otras alteraciones intestinales. Ni la microscopía óptica ni la electrónica revelan alteración alguna de las células de la mucosa intestinal en ninguna de las dos formas de la enfermedad.

## ABETALIPOPROTEINEMIA

La incapacidad para sintetizar apolipoproteína B es una rara alteración congénita del metabolismo que se transmite de forma autosómica recesiva<sup>48</sup>. Se caracteriza por un defecto de la síntesis y de la liberación de lipoproteínas en las células de la mucosa intestinal. Los ácidos grasos libres y los monoglicéridos resultantes de la hidrólisis de la grasa de la dieta penetran en las células epiteliales absorptivas y son reesterificados de la manera habitual, pero no pueden reunirse en quilomicrones. En consecuencia, los triglicéridos se almacenan en el interior de las células, creando una vacuolización lipídica fácilmente visible con microscopía óptica, sobre todo con tinciones especiales para las grasas. Al mismo tiempo, en el plasma no se encuentran ninguna de las lipoproteínas que contienen apolipoproteína B (quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad y lipoproteínas de baja densidad). La falta de absorción de determinados ácidos grasos libres produce alteraciones sistémicas, entre ellas alteraciones de la membrana lipídica, fácilmente evidentes en los característicos acantocitos. La enfermedad se manifiesta durante la lactancia por retraso del crecimiento, diarrea y esteatorrea.

## Enfermedad inflamatoria intestinal idiopática

Existen dos enfermedades inflamatorias de causa desconocida que afectan al intestino: la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. Ambas comparten muchas características comunes y se reúnen bajo el nombre de *enfermedad inflamatoria intestinal*. Tanto la enfermedad de Crohn como la colitis ulcerosa son trastornos inflamatorios crónicos y recidivantes de origen poco claro. La primera es una enfermedad granulomatosa que puede afectar a cualquier porción del aparato digestivo, desde el esófago al ano, aunque lo más frecuente es que lo haga en el intestino delgado y el colon. La colitis ulcerosa es una enfermedad no granulomatosa que se limita al colon. Ambas producen también manifestaciones inflamatorias extraintestinales. Antes de tratar por separado estas dos entidades, se considerará la patogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal en su conjunto.

## ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

El intestino normal se encuentra en una situación estable de inflamación fisiológica, que representa el equilibrio entre: 1) los factores que activan el sistema inmunitario del huésped (es decir, los microbios intraluminales, los antígenos de la dieta, los estímulos inflamatorios endógenos) y 2) las defensas que mantienen la integridad de la mucosa y que tienden a reducir la inflamación<sup>49</sup>. La búsqueda de la causa que determina la pérdida de este equilibrio en la enfermedad de Crohn y en la colitis ulcerosa revela muchos paralelismos, de los cuales no es el menos importante que *ambas enfermedades sigan sin tener explicación*, por lo que reciben el nombre de *idiopáticas*. Aunque las dos comparten muchas características patogénicas importantes, ambas podrían ser parcial o totalmente distintas en cuando a su patogenia inicial.

**Predisposición genética.** Las concentraciones familiares de la enfermedad inflamatoria intestinal han sido objeto de múltiples descripciones, pero no resulta evidente que exista un patrón de herencia mendeliana. El 15 % de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tienen parientes de primer grado que también sufren la enfermedad y el riesgo de los hijos o hermanos de los enfermos de desarrollar el proceso a lo largo de su vida es del 9 %. Las tasas de concordancia en los gemelos dicigotos son las previsibles entre hermanos, mientras que en los gemelos homocigotos son de 30-50 % en la enfermedad de Crohn. Con excepción de los gemelos homocigotos, tanto en la enfermedad de Crohn como en la colitis ulcerosa puede manifestarse una incidencia familiar. El riesgo no aumenta en los cónyuges de los pacientes, lo que es un argumento en contra de la influencia de un factor ambiental puro.

Las asociaciones diferenciales de la enfermedad de Crohn y de la colitis ulcerosa con el *locus* clase II del HLA en el cromosoma 6 indica que se trata de trastornos claramente genéticos. En el 27 % de los pacientes norteamericanos blancos con enfermedad de Crohn se encuentra la combinación alélica HL-DRI/DQw5, mientras que en el porcentaje de HLA-DR2 está aumentado en los pacientes con colitis ulcerosa<sup>50</sup>. En las personas con enfermedad inflamatoria intestinal y espondilitis anquilosante hay una alta frecuencia de HLA-B27. Aunque las moléculas HLA de clase II son esenciales para la presentación de antígenos durante la respuesta inmunitaria, es posible que la predisposición genética se deba a su relación con otros genes de riesgo existentes en el cromosoma 6, posiblemente el gen TNF- $\beta$ <sup>51</sup>. En familias francesas con varios miembros afectados por la enfermedad de Crohn se describió un *locus* de susceptibilidad en el cromosoma 6<sup>52</sup>.

**Causas infecciosas.** La historia de la investigación de la enfermedad inflamatoria intestinal está sembrada de candidatos a patógenos, entre ellos virus, *Chlamydia*, bacterias atípicas y micobacterias. Actualmente se está prestando atención a *Mycobacterium paratuberculosis* y al virus del sarampión<sup>53</sup>. En este último caso, se propone que la infección persistente incitaría una vasculitis granulomatosa crónica<sup>54</sup>. Teniendo en cuenta el éxito obtenido al explicar la gastritis crónica por una infección bacteriana, en la enfermedad inflamatoria intestinal la investigación también se dirige a patógenos bacterianos y, a este respecto, es importante reconocer que muchas bacterias (*Campylobacter*, *E. coli*, *Yersinia*, *Plesiomonas*, *Aeromonas*, *C. difficile*) producen enfermedades diarreicas fáciles de confundir con aquella.

**Inmunorreactividad anormal del huésped.** *Un concepto fundamental emergente explica la enfermedad por una estimulación de la inmunidad de la mucosa del huésped, que después no responde a la inhibición, probablemente a causa de una exposición incorrecta a los antígenos lumenales, sobre todo a los productos de la pared de las bacterias ubicuas y a las toxinas que secretan. Esta idea surge de observaciones realizadas en animales transgénicos que desarrollan enfermedad inflamatoria intestinal como consecuencia de déficit o sobreexpresiones de diversas moléculas inmunorreguladoras. Estos modelos sugieren que: 1) el defecto de la inmunorregulación basta para producir enterocolitis crónica, 2) son los linfocitos T inmunorreguladores los que intervienen en esta entidad, 3) las alteraciones genéticas en algunas de las diversas citocinas inmunorreguladoras y moléculas de procesamiento de las señales pueden producir una inflamación intestinal crónica, y 4) los antecedentes genéticos del huésped determinan la incidencia y la agresividad de la enfermedad<sup>36</sup>. El hecho de que el tratamiento inmunosupresor, por ejemplo con corticosteroides, logre una importante mejoría clínica apunta hacia un proceso de tipo inmunitario. No se dispone de ninguna explicación satisfactoria para la formación de granulomas en la enfermedad de Crohn.*

**La inflamación como vía final común.** *Tanto las manifestaciones clínicas de la enfermedad inflamatoria intestinal como su diagnóstico anatomopatológico se basan, en último término, en el resultado de la activación de las células inflamatorias, cuyos productos producen una lesión inespecífica del tejido. Los neutrófilos son una de las fuentes celulares más importantes de estos mediadores, a los que también contribuyen en menor medida los eosinófilos, los mastocitos y los fibroblastos. Las células mononucleares (linfocitos y macrófagos) aportan sus citocinas inflamatorias<sup>49</sup>. La mayoría de los agentes terapéuticos utilizados en la actualidad actúan inhibiendo de manera inespecífica el sistema inmunitario.*

## ENFERMEDAD DE CROHN

Cuando se describió por primera vez, en 1932, se pensaba que esta enfermedad se limitaba al íleon terminal; de ahí que recibiera el nombre de *ileítis terminal*. El reconocimiento de que puede afectar a segmentos nítidamente delimitados de intestino que alternan con áreas normales (*saltos*), dio origen al nombre de *enteritis regional*. La afectación predominante del colon se denominó *colitis granulomatosa*. En la actualidad, se sabe que la enfermedad puede aparecer en cualquier región del aparato digestivo y que produce también manifestaciones generales; todo ello hace preferible recurrir al nombre eponímico de *enfermedad de Crohn*. *En los casos completamente desarrollados, la enfermedad se caracteriza anatomopatológicamente por: 1) una afectación nítidamente delimitada y típicamente transmural del intestino por un proceso inflamatorio con lesión de la mucosa, 2) presencia de granulomas no caseificantes y 3) formación de fisuras y de fistulas.*

**Epidemiología.** Aunque la enfermedad de Crohn ocurre en todo el mundo, es más frecuente en los países occidentales desarrollados. En Estados Unidos, su incidencia anual es de 3 por 100 000<sup>57</sup>. Afecta a personas de todas las edades, desde niños pequeños o ancianos, aunque las edades de máxima frecuencia son los decenios segundo y tercero de la vida, con otro pico menor en los decenios sexto y séptimo. Es algo más

frecuente en las mujeres que en los varones y parece que su incidencia es dos a cinco veces mayor en los blancos que en el resto de la población. En Estados Unidos, la enfermedad de Crohn es 3 veces más frecuente en los judíos que en los no judíos. El tabaco es un importante factor de riesgo exógeno.

**MORFOLOGÍA.** En el 40 % de los casos de enfermedad de Crohn, la afectación macroscópica se limita al intestino delgado, en el 30 % se afectan éste y el colon y en otro 30 %, el único órgano afectado es el colon. Las lesiones de la enfermedad pueden encontrarse en el duodeno, el estómago, el esófago e incluso en la boca, aunque todas estas localizaciones son claramente raras. En el segmento intestinal enfermo, la serosa tiene un aspecto granuloso y gris oscuro, y es frecuente encontrar bandas de grasa mesentérica adheridas a la superficie intestinal. El mesenterio del segmento afectado también aparece engrosado, edematoso y, a veces, fibroso. **A consecuencia del edema, la inflamación, la fibrosis y la hipertrofia de la muscular propia, la pared intestinal está engrosada y su aspecto es parecido al caucho** lo que, además, produce un estrechamiento casi sistemático de la luz; en el intestino delgado, la estenosis se manifiesta radiológicamente como el **signo de la cuerda**, con un delgado chorro de bario que pasa a través del segmento afectado. Las estenosis también pueden encontrarse en el colon, donde, sin embargo, suelen ser menos intensas. **Una característica clásica de la enfermedad de Crohn es la neta delimitación entre los segmentos intestinales enfermos y el intestino indemne. Cuando son varios los segmentos intestinales afectados, los intermedios son esencialmente normales (lesiones en salto).**

Un signo característico de las primeras fases de la enfermedad es la formación de úlceras focales en la mucosa similares a las aftas bucales (**úlceras aftosas**), con edema y pérdida de la textura normal de la mucosa. En estadios más avanzados, las erosiones de la mucosa confluyen en largas **úlceras lineales** serpiginosas, que tienden a alargarse a lo largo del eje mayor del intestino (Fig. 18-32). Como la mucosa interpuesta suele estar respetada, su textura es gruesa y tiende a adoptar un aspecto en **mosaico. Entre los pliegues de la mucosa se desarrollan fisuras estrechas**, que a menudo penetran profundamente en la pared intestinal (Fig. 18-33) provocando adherencias intestinales. Cuando las fisuras siguen evolucionando, pueden producir **fistulas**, que comunican con una viscera adyacente, la piel o una cavidad ciega. Además, también pueden dar lugar a perforaciones libres o a abscesos localizados. Las características histológicas de la enfermedad de Crohn son las siguientes.

**Inflamación de la mucosa.** La primera lesión histológica de la enfermedad de Crohn consiste en una infiltración neutrófila focal de la pared epitelial, que tiende a predominar sobre los agregados linfoides existentes en la mucosa. A medida que la enfermedad se desarrolla, **los neutrófilos infiltran criptas aisladas; cuando el número de neutrófilos que atraviesan el epitelio de una cripta (tanto del intestino delgado como del grueso) es suficiente, se forma un absceso críptico**, que generalmente acaba por destruirla.



Figura 18-32

Enfermedad de Crohn del íleon con estrechamiento de la luz, engrosamiento de la pared intestinal, extensión a la serosa de la grasa mesentérica y úlceras lineales de la superficie mucosa (flechas).

**Lesión crónica de la mucosa.** La característica de la enfermedad inflamatoria intestinal, tanto de la enfermedad de Crohn como de la colitis ulcerosa, es la **lesión crónica de la mucosa**. En el intestino delgado, la **distorsión de la arquitectura** se manifiesta por un ensanchamiento variable de las vellosidades; en el colon, se encuentran criptas irregulares y ramificadas. La destrucción de las criptas conduce a una **atrofia** progresiva, sobre todo en el colon. La mucosa también puede sufrir **metaplasia**, con glándulas de tipo gástrico antral (**metaplasia pseudopilórica**) o con células de Paneth en la región distal del colon, donde normalmente no existen (**metaplasia de células de Paneth**).

**Ulceración.** La ulceración puede ser superficial, minar la mucosa adyacente en sentido lateral o penetrar profundamente en las capas de tejido subyacentes. A menudo, se observa una transición brusca entre la mucosa ulcerada y la normal adyacente.

**Inflamación transmural que afecta a todas las capas.** Las células inflamatorias crónicas infiltran la mucosa y, en menor medida, las capas de tejido subyacentes. A menudo se encuentran **agregados linfocitarios** esparcidos por la pared intestinal.

**Granulomas no caseificantes.** En alrededor de la mitad de los casos, se encuentran granulomas de tipo sarcóide que pueden situarse en cualquiera de las

capas de la pared intestinal, tanto en áreas de enfermedad activa como en regiones no afectadas (Fig. 18-34). En los pacientes con enfermedad de Crohn limitada a un segmento intestinal se han encontrado granulomas por todo el tubo digestivo, desde la boca hasta el recto. Sin embargo, también es cierto que la **ausencia de granulomas no excluye el diagnóstico de enfermedad de Crohn**.

**Otras alteraciones parietales.** En los segmentos afectados, la *muscularis mucosae* suele aparecer duplicada, engrosada e irregular. La fibrosis de la submucosa, la muscular propia y la mucosa acaban por producir estenosis.

**Manifestaciones clínicas.** Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Crohn son extraordinariamente variables. En principio, la enfermedad suele manifestarse por brotes intermitentes de diarrea relativamente leve, con fiebre y dolor abdominal, que alternan con períodos asintomáticos que duran desde semanas a muchos meses. A menudo, los episodios aparecen después de períodos de estrés físico o emocional. Cuan-

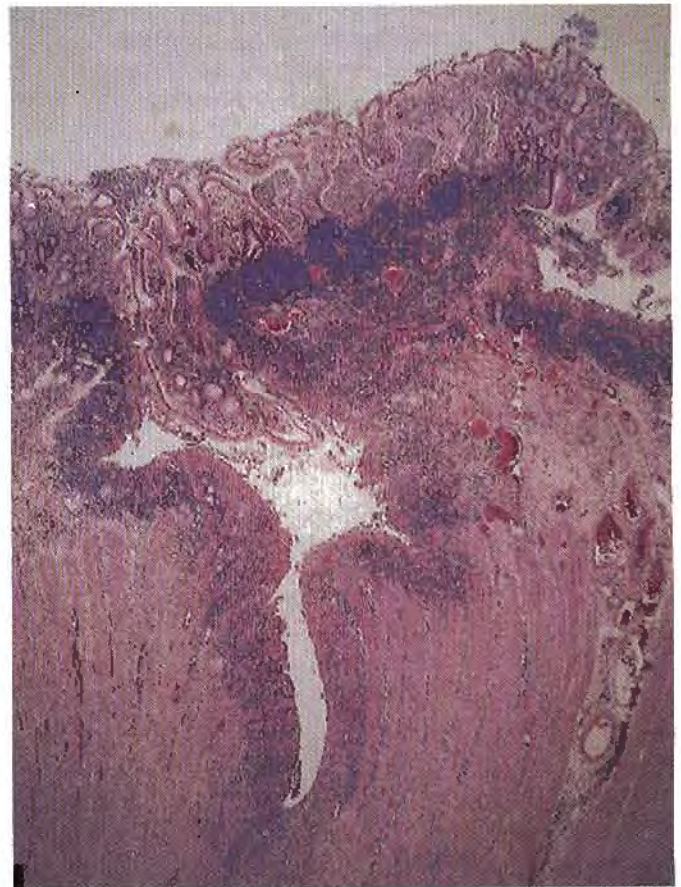


Figura 18-33

Enfermedad de Crohn. Microfotografía con bajo aumento para mostrar una fisura profunda que alcanza la pared muscular (*centro*), una segunda úlcera plana (*derecha, arriba*) y la conservación relativa del resto de la mucosa. Se aprecian abundantes agregados de linfocitos, que aparecen como parches de color azul oscuro en la interfaz entre la mucosa y la submucosa.



Figura 18-34

Enfermedad de Crohn del colon. En la lámina propia de una región ligeramente inflamada de la mucosa del colon aparecen granulomas no caseificantes.

do existe afectación del colon, las pérdidas de sangre en heces, ocultas o francas, pueden provocar anemia si son suficientemente prolongadas; las hemorragias masivas son raras. El comienzo de la enfermedad es brusco en alrededor del 20 % de los enfermos, con dolor agudo en la fosa ilíaca derecha, fiebre y diarrea, síntomas que a veces sugieren una apendicitis aguda o una perforación intestinal.

Durante la larga evolución de la enfermedad crónica pueden producirse complicaciones, como *estenosis fibrosas*, sobre todo del íleon terminal, *fistulas* con otras asas de intestino, la vejiga urinaria, la vagina o la piel perianal o a un absceso intraperitoneal. La afectación masiva del intestino delgado, incluido el íleon terminal, puede causar una *pérdida importante de albúmina (enteropatía con pérdida de proteínas)*, *malabsorción generalizada*, *malabsorción específica de vitamina B<sub>12</sub>* (con la consiguiente anemia perniciosa), o *malabsorción de sales biliares y esteatorrea*.

Las *manifestaciones extraintestinales de la enfermedad* consisten en poliartritis migratoria, sacroileítis, espondilitis anquilosante, eritema nudoso o acropaquias en los dedos. También puede producirse una colangitis esclerosante primaria (Capítulo 19), aunque esta asociación no es tan frecuente como en la colitis ulcerosa. Cualquiera de estas manifestaciones puede aparecer antes de que lo hagan los síntomas intestinales. Parece que estos trastornos obedecen a una alteración del sistema inmunitario. En ocasiones, se encuentran también uveítis, pericolangitis hepática leve e inespecífica y alteraciones renales secundarias al atrapamiento de los uréteres por el proceso inflamatorio.

La incidencia de cáncer gastrointestinal es mayor en los pacientes con enfermedad de Crohn progresiva de larga evolución, de manera que su riesgo es cinco o seis veces superior al de poblaciones de edad comparable<sup>58</sup>. Sin embargo, parece que este riesgo de cáncer asociado a la enfermedad de Crohn es considerablemente inferior al de los pacientes con colitis ulcerosa crónica.

## COLITIS ULCEROSA

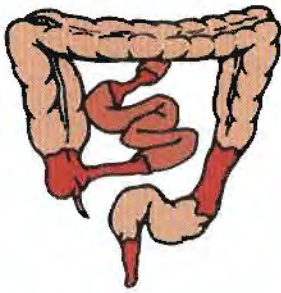
La colitis ulcerosa es una enfermedad ulceroinflamatoria limitada al colon y que sólo afecta a la mucosa y a la submucosa, salvo en los casos más graves. Al contrario que la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa se extiende de forma continua en sentido proximal a partir del recto. No existen granulomas bien conformados. Al igual que sucede con la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa es un trastorno generalizado que, en algunos pacientes, se asocia a poliartritis migratoria, sacroileítis, espondilitis anquilosante, uveítis, afectación hepática (pericolangitis y colangitis esclerosante primaria; Capítulo 19) y lesiones cutáneas.

**Epidemiología.** La colitis ulcerosa tiene una distribución mundial, pero su incidencia varía en relación con la de la enfermedad de Crohn, respaldando la idea de que se trata de entidades distintas. En Estados Unidos, su incidencia es de 4 a 12 por 100 000 habitantes, algo mayor que la de la enfermedad de Crohn. Como sucede con esta última, la incidencia de la colitis ulcerosa aumentó en los últimos decenios. En Estados Unidos, es más frecuente en las personas de raza blanca que en las de raza negra y más en mujeres que en varones. La edad de máxima incidencia se sitúa entre los 20 y 25 años, aunque puede aparecer tanto en individuos más jóvenes como a edades considerablemente más avanzadas.

**MORFOLOGÍA.** La colitis ulcerosa afecta al recto, desde donde, en los casos más graves, se extiende proximalmente en sentido retrógrado a la totalidad del colon (pancolitis). La afectación es continua y no se observan lesiones en salto, como sucede en la enfermedad de Crohn (Fig. 18-35). En el 10 % de los pacientes con pancolitis grave, el íleon terminal desarrolla una ligera inflamación de la mucosa (*ileítis retrógrada*). Tanto en la enfermedad de Crohn como en la colitis ulcerosa puede haber afectación del apéndice.

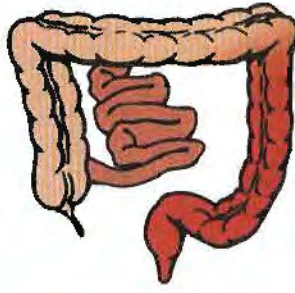
A lo largo de la evolución de esta enfermedad duradera y crónica, la mucosa comienza por mostrar un enrojecimiento ligero con un aspecto granular y friable, y sangra con facilidad. En los casos más avanzados y graves, existe una intensa inflamación, que puede ser muy extensa, con úlceras mucosas de base amplia en el colon distal o en toda su longitud (Fig. 18-36). Hay zonas aisladas de mucosa regenerativa elevadas que forman los llamados **pseudopólipos**. Al igual que en la enfermedad de Crohn, las úlceras de la colitis ulcerosa suelen alinearse a lo largo del eje del colon, aunque rara vez tienden a formar ulceraciones lineales serpiginosas como en aquella. En los casos de enfermedad crónica indolente o de enfermedad activa en fase de regresión, la atrofia progresiva de la mucosa conlleva el aplastamiento y atenuación de la superficie mucosa. Al contrario que en la enfermedad de Crohn, **en la colitis ulcerosa no se produce engrosamiento de la pared y la superficie serosa suele ser completamente normal**. En los casos más graves, la lesión tóxica de la muscular propia y de los plexos nerviosos tiende a abolir por completo la función neuromuscular, de modo que el colon se dilata progresivamente y puede llegar a gangrenarse (**megacolon tóxico**) (Fig. 18-37).

ENFERMEDAD DE CROHN

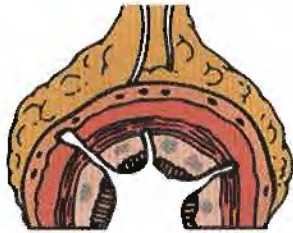


Lesiones salteadas

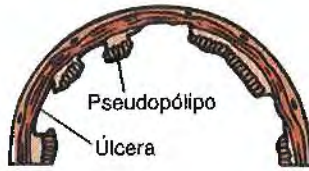
COLITIS ULCEROSA



Afectación continua del colon que comienza en el recto



Inflamación transmural  
Ulceraciones  
Fisuras



Pseudopólipo  
Úlcera

Figura 18-35

Comparación de los patrones de distribución de la enfermedad de Crohn y de la colitis ulcerosa, así como de las distintas conformaciones de las úlceras y de los engrosamientos parietales.

En la colitis ulcerosa, las alteraciones de la mucosa son similares a las de la enfermedad de Crohn, con inflamación, lesión crónica y ulceración (Figs. 18-38 y 18-39). En primer lugar, **casi siempre existe un infiltrado inflamatorio difuso, preferentemente mononuclear, que afecta a la lámina propia** y que se en-

cuentra ya en el momento de la presentación clínica de la enfermedad. La infiltración por neutrófilos de la capa epitelial puede hacer que se acumulen en las luces de las criptas, formando los **abscesos crípticos** (Fig. 18-38), que no son específicos de la colitis ulcerosa, ya que también pueden observarse en la enfermedad de Crohn y en cualquier otra colitis inflamatoria activa. Al contrario que en la enfermedad de Crohn, no hay granulomas. En segundo



Figura 18-36

Colitis ulcerosa. Superficie hemorrágica ulcerada con pseudopólipos prominentes. (Cortesía del Dr. Kim Becharad, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)



Figura 18-37

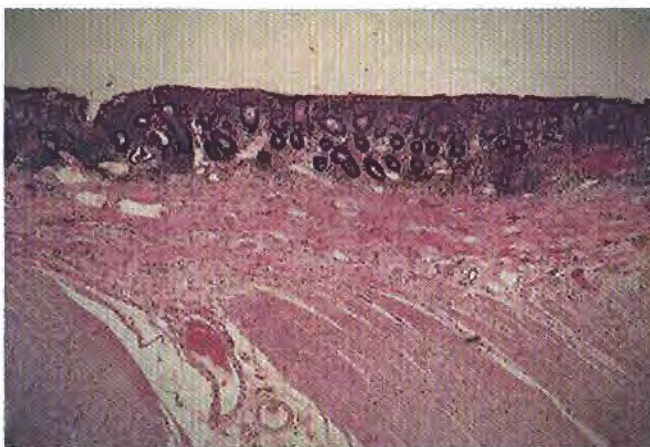
Megacolon tóxico. La interrupción completa de la actividad neuromuscular del colon provoca su dilatación masiva, con desarrollo de una coloración verde negruzca que indica gangrena y una rotura inminente.


**Figura 18-38**

Colitis ulcerosa con abscesos de las criptas (mitad del campo, arriba). (Cortesía del Dr. James Gulizia, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

lugar, la posterior destrucción de la mucosa conduce a su inmediata ulceración, que se extiende hacia la submucosa dejando expuesta, a veces, la muscular propia. En tercer lugar, cuando la fase activa remite, el tejido de granulación ocupa los cráteres de las úlceras, a lo que sigue la regeneración del epitelio de la mucosa. Como secuelas tras la curación de la enfermedad, pueden quedar fibrosis de la submucosa, alteración de la arquitectura de la mucosa y atrofia de las glándulas del colon (Fig. 11-39).

Una característica fundamental de la colitis ulcerosa es que la lesión de la mucosa es continua a partir del recto, desde donde se extiende en sentido proximal. En la enfermedad de Crohn, la lesión de la mucosa puede ser continua, pero existen las mismas posibilidades de encontrar zonas indemnes.


**Figura 18-39**

Colitis ulcerosa crónica. Microfotografía con bajo aumento que muestra una importante inflamación crónica de la mucosa, con atrofia de las glándulas del colon, moderada fibrosis submucosa y una pared muscular normal.

**La displasia y la progresión hacia un carcinoma franco adquieren especial importancia en el espectro de alteraciones epiteliales de la colitis ulcerosa.** En la mucosa cólica inflamada pueden encontrarse atipia nuclear y pérdida de la diferenciación citoplasmática. La displasia epitelial se clasifica como de **bajo grado** o de **alto grado**<sup>59</sup>. Las lesiones que, en último término, se desarrollan a partir de la displasia plana son las lesiones displásicas en placa, la displasia claramente polipoide (adenomas) o el carcinoma infiltrante. Los pacientes ancianos con colitis ulcerosa corren también mayor riesgo de desarrollar adenomas esporádicos banales.

**Manifestaciones clínicas.** La presentación típica de la colitis ulcerosa consiste en un trastorno recidivante caracterizado por episodios de diarrea con moco y sangre, que pueden persistir días, semanas o meses para ceder después, pero sólo para reaparecer tras un intervalo asintomático de meses o años o incluso decenios. En los pacientes más afortunados, el primer ataque es también el último. En el otro extremo del espectro, el ataque explosivo inicial puede provocar tales hemorragias y desequilibrios hidroelectrolíticos que se convierta en una urgencia médica. En la mayoría de los casos, la primera manifestación de la enfermedad es la diarrea con sangre y estrias de moco, acompañada de dolor y cólicos en la parte inferior del abdomen, que suelen aliviarse con la defecación. En un número reducido de pacientes, aparece un estreñimiento paradójico, debido a la alteración del peristaltismo normal. A menudo, antes del primer ataque, los pacientes han sufrido un período de estrés. De manera espontánea o, lo que es más frecuente, tras un tratamiento adecuado, estos síntomas ceden en un período de días o semanas. Las reactivaciones pueden ser desencadenadas por un estrés emocional o físico o, más rara vez, por el crecimiento intraluminal de *C. difficile* productor de enterotoxina. En algunas raras ocasiones, la función intestinal cesa bruscamente durante un ataque agudo grave, desarrollándose una dilatación tóxica (megacolon tóxico), cuya perforación puede conducir a la muerte.

En alrededor del 60 % de los pacientes, la enfermedad produce un cuadro clínico leve, con diarrea y hemorragias relativamente poco intensas y sin signos ni síntomas generales. Sin embargo, casi todos los enfermos (97 %) sufren al menos una recidiva en un período de 10 años, y en alrededor del 30 % es necesario efectuar una colectomía en los primeros 3 años de evolución, debido a la imposibilidad de controlar la enfermedad.

La complicación más temible a largo plazo es el cáncer. Existe tendencia a desarrollar displasia en múltiples lugares y la enfermedad inflamatoria subyacente puede enmascarar los síntomas y signos del carcinoma. Históricamente, el riesgo de cáncer alcanza su grado máximo en los pacientes con pancolitis de 10 o más años de evolución, en los que dicho riesgo es 20 a 30 veces superior al de la población de control, lo que equivale a un riesgo absoluto del 30 % de desarrollar un cáncer colorectal en los 35 años siguientes al diagnóstico<sup>60</sup>. No obstante, los programas de detección selectiva llevados a cabo en pacientes con colitis ulcerosa indican que, en la actualidad, *la tasa de progresión a la displasia y al carcinoma es, de hecho, muy baja, siempre que en los primeros estudios no se encontrara displasia*<sup>61,62</sup>. En la Tabla 18-9, se comparan las características de la enfermedad de Crohn con las de la colitis ulcerosa.



Tabla 18-9. CARACTERÍSTICAS DISTINTIVAS DE LA ENFERMEDAD DE CROHN Y LA COLITIS ULCEROSA\*

Característica	Enfermedad de Crohn-ID	Enfermedad de Crohn-C	Colitis ulcerosa
<b>Macroscópicas</b>			
Región afectada	fleón ± colon	Colon ± fleón	Colon exclusivamente
Distribución	En saltos	En saltos	Difusa
Estenosis	Precoz	Variable	Tardía/rara
Aspecto de la pared	Engrosada	Fina	Fina
Dilatación	No	Sí	Sí
<b>Microscópicas</b>			
Pseudopólipos	No o pequeños	Prominentes	Prominentes
Úlceras	Profundas, lineales	Profundas, lineales	Superficiales
Reacción linfoide	Marcada	Marcada	Leve
Fibrosis	Marcada	Moderada	Leve
Serositis	Marcada	Variable	Leve o ausente
Granulomas	Sí (50 %)	Sí (50 %)	No
Fístulas/fisuras	Sí	Sí	No
<b>Clínicas</b>			
Malabsorción de grasas/vitaminas	Sí	Sí, si afecta al fleón	No
Potencial de malignización	Sí	Sí	Sí
Respuesta a la cirugía	Mala	Regular	Buena

\* Un caso dado puede no presentar todas las características.  
ID, enfermedad de Crohn del intestino delgado; C, enfermedad de Crohn del colon.

## Trastornos vasculares

### ISQUEMIA INTESTINAL

Dependiendo del vaso o vasos implicados, las lesiones isquémicas se limitan al intestino delgado o grueso, o afectan a ambos. La oclusión aguda de uno de los tres troncos arteriales principales que irrigan el intestino (tronco celíaco, arteria mesentérica superior y arteria mesentérica inferior) puede provocar el infarto de varios metros del mismo. Sin embargo, gracias a las amplias interconexiones anastomóticas existentes, *la oclusión lenta de un vaso puede no producir efectos apreciables*. La afectación de las arterias terminales, que penetran en la pared intestinal, producen lesiones isquémicas focales y pequeñas. Como muestra la Figura 18-40, la gravedad de las lesiones oscila entre: 1) *el infarto transmural* del intestino, con necrosis de todas sus capas, 2) *el infarto mural*, de la mucosa y la submucosa, y 3) *el infarto de la mucosa*, en el que la lesión no supera a la *muscularis mucosae*. *Casi siempre, el infarto transmural se debe a un compromiso mecánico de los vasos sanguíneos mesentéricos más importantes. Los infartos murales o de la mucosa suelen ser consecuencia de hipoperfusión, tanto aguda como crónica*. La trombosis venosa mesentérica es una causa menos frecuente de compromiso vascular. Las situaciones que predisponen a la isquemia son las siguientes:

- **Trombosis arterial:** aterosclerosis intensa (generalmente en el origen del vaso mesentérico), vasculitis sistémica (p. ej., poliarteriitis nudosa, Capítulo 2), aneurisma disecante, intervenciones angiográficas, cirugía de reconstrucción aórtica, accidentes quirúrgicos, estados de hipercoagulación y anticonceptivos orales.
- **Embolia arterial:** vegetaciones cardíacas, intervenciones angiográficas y ateroembolia aórtica.
- **Trombosis venosa:** estados de hipercoagulabilidad, anticonceptivos orales, déficit de antitrombina III, sepsis intraperitoneal, postoperatorios, neoplasias infiltrantes (sobre todo el carcinoma hepatocelular), cirrosis y traumatismos abdominales.
- **Isquemia no oclusiva:** insuficiencia cardíaca, shock, deshidratación, fármacos vasoconstrictores (p. ej., digital, vasopresina, propranolol).
- **Otras:** lesiones por radiación, vólvulo (véase más adelante), estenosis, hernias internas o externas.

Lo más frecuente es que la embolia oclusiva arterial afecte a las ramas de la mesentérica superior. El origen de la arteria mesentérica inferior es más oblicuo, lo que hace que este eje arterial sea relativamente respetado por las embolias. A pesar de la variedad de causas posibles, sigue existiendo un porcentaje importante de pacientes en los que no se logra identificar

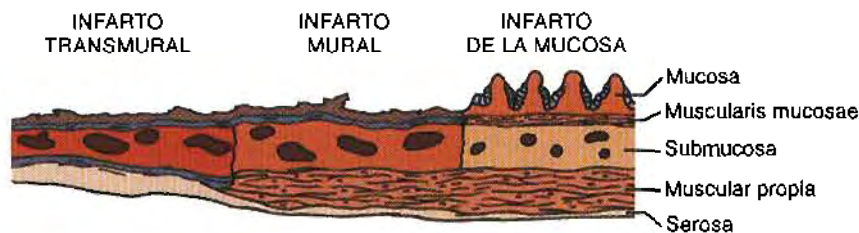


Figura 18-40

Enfermedad isquémica intestinal aguda. Esquema de los tres niveles de gravedad posibles en el intestino delgado (infarto de la mucosa, infarto mural e infarto transmural).

el origen de la insuficiencia vascular. En algunos casos se ha propuesto un espasmo vascular mesentérico, pero no existen pruebas definitivas que apoyen esta patogenia.

**MORFOLOGÍA.** La gravedad del compromiso vascular y el intervalo temporal en el que se desarrolla son los dos factores que más influyen en la morfología de la enteropatía isquémica. Se considerarán primero las lesiones más agudas y graves.

**Infarto transmural.** El infarto del intestino delgado tras una oclusión brusca y total del aporte sanguíneo mesentérico puede limitarse a un segmento corto, pero lo más frecuente es que afecte a un segmento sustancial. Aunque la divisoria de aguas entre la distribución de las arterias mesentéricas superior e inferior hace que el mayor riesgo de isquemia corresponda al ángulo esplénico, la lesión puede afectar a cualquier región del colon. En los casos de oclusión venosa mesentérica, la propagación anterógrada o retrógrada de los trombos puede dar lugar a una amplia afectación del lecho esplácnico. **Tanto si la oclusión es arterial como si es venosa, el infarto será de tipo hemorrágico, debido al reflujo de sangre hacia la zona infartada.** En los primeros estadios, el intestino infartado se encuentra intensamente congestivo y de un color grisáceo a rojo violáceo (Fig. 18-41), con focos pequeños o grandes de coloración equimótica en la subserosa y submucosa. Con el tiempo, se produce edema de la pared, con los consiguientes engrosamiento y aspecto elástico y hemorrágico. La luz suele contener moco sanguinolento o sangre franca. En las oclusiones arteriales, el límite con el intestino normal suele ser neta, pero en las venosas existe una zona de cianosis grisácea que va perdiendo color paulatinamente hacia el intestino normal, de forma que no existe una delimitación nítida entre las zonas de intestino viable y no viable. Histológicamente, se encuentran edema, hemorragia intersticial y necrosis con esfacelación de la mucosa. Las características normales de la musculatura

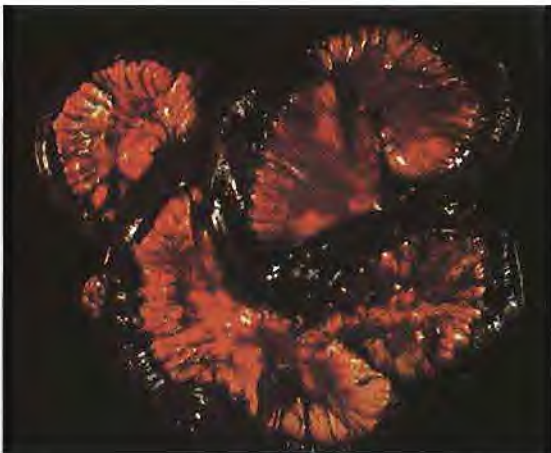


Figura 18-41

Infarto del intestino delgado secundario a la oclusión trombótica aguda de la arteria mesentérica superior.



Figura 18-42

Infarto de la mucosa del intestino delgado. La mucosa aparece hemorrágica y carece de revestimiento epitelial. El resto de las capas intestinales permanece intacto.

de la pared, especialmente los núcleos celulares, se tornan borrosos. **En el plazo de 1 a 4 días, las bacterias intestinales producen una gangrena inmediata y, a veces, la perforación del intestino.** La respuesta inflamatoria puede ser escasa.

**Infartos mural y de la mucosa.** Estos dos tipos de infartos pueden encontrarse en cualquier nivel del intestino, desde el estómago al ano. Las lesiones pueden ser multifocales o continuas y ampliamente distribuidas. Las zonas isquémicas pueden mostrar una coloración rojo oscuro o violáceo, debido a la hemorragia intraluminal. **En la superficie serosa no existen ni hemorragias ni exudado inflamatorio.** Al abrir el intestino, se observa una mucosa edematosa, engrosada y con hemorragias, lesiones que tienden a alcanzar mayor profundidad en la submucosa y la pared muscular. También pueden encontrarse úlceras de la mucosa.

En la forma más leve de lesión isquémica, el epitelio superficial del colon o los extremos de las vellosidades del intestino delgado pueden aparecer necróticos o esfacelados. No existe inflamación y es posible encontrar sólo una ligera dilatación vascular. Cuando la necrosis de la mucosa es completa, el desprendimiento del epitelio deja tras sí el molde acelular de la lámina propia (Fig. 18-42). En los casos más graves, las amplias hemorragias y necrosis afectan a varias capas de tejido. A lo largo de los márgenes viables, por debajo y junto a la zona afectada, se observa infiltración aguda y crónica secundaria. La sobreinfección bacteriana y la formación de productos bacterianos enterotóxicos (véase anteriormente) pueden inducir una inflamación pseudomembranosa superpuesta, sobre todo en el colon. En consecuencia, las alteraciones de la mucosa pueden ser similares a las de una enterocolitis de origen no vascular.

**Isquemia crónica.** Cuando una región del intestino sufre una insuficiencia vascular crónica, desarrolla inflamación y ulceración de la mucosa, con lesiones similares a las de una enterocolitis aguda debida a otras causas y a la enfermedad inflamatoria intestinal idiopática (véase anteriormente). **La inflamación crónica y la fibrosis de la submucosa pueden dar lugar a estenosis** (Fig. 18-43). Aunque es típico que las estenosis del colon afecten a la zona de divisoria de las aguas, es decir al ángulo esplénico, **tanto la isquemia aguda como la crónica de la mucosa son notoriamente segmentarias y parcheadas, tanto a escala macroscópica como microscópica.**

**Manifestaciones clínicas.** El infarto intestinal es una entidad rara, pero grave, con una tasa de mortalidad de 50 % a 75 %, debida fundamentalmente al escaso intervalo que transcurre entre la aparición de los síntomas y la perforación. Tiende a afectar a los ancianos, en los que la prevalencia de las enfermedades cardíacas y vasculares es mayor. En el caso de los infartos transmurales, se produce un repentino e intenso dolor abdominal con sensibilidad con la palpación, que, a veces, va acompañado de náuseas, vómitos y diarrea sanguinolenta o de una clara melena. El cuadro puede progresar hacia el shock y el colapso vascular en un plazo de horas. Los ruidos peristálticos disminuyen o desaparecen, y la musculatura abdominal se contrae, dando lugar al vientre en tabla.

Los infartos murales y de la mucosa no son mortales por sí mismos, sobre todo cuando es posible corregir la causa del compromiso vascular. La única indicación de una isquemia intestinal no oclusiva puede ser un conjunto confuso de molestias abdominales inespecíficas combinadas con diarrea sanguinolenta intermitente. No obstante, la alteración intestinal puede progresar hacia un infarto más amplio, en el curso del cual se producen sepsis o pérdidas importantes de sangre. La colitis isquémica crónica puede mantenerse como una enfer-



Figura 18-43

Isquemia crónica del colon, que produce una lesión crónica de la mucosa, con estenosis del colon ascendente. El ileon terminal aparece en la parte inferior de la fotografía.

medad inflamatoria insidiosa, con episodios intermitentes de diarrea sanguinolenta separados por periodos de regresión, lo que hace que el cuadro simule una enfermedad inflamatoria intestinal (véase anteriormente).

## ANGIODISPLASIA

Las dilataciones tortuosas de los vasos sanguíneos de la mucosa y la submucosa son más frecuentes en el ciego y en el colon derecho, y en general no suelen manifestarse antes del sexto decenio de la vida<sup>63</sup>. Aunque la prevalencia de estas lesiones es inferior al 1 % de la población adulta, *son las responsables del 20 % de las hemorragias intestinales bajas importantes: la hemorragia puede ser crónica e intermitente o aguda y masiva*. La mayor parte de las angiodisplasias afectan a la mucosa y a la submucosa, y contienen una pequeña cantidad de músculo liso, lo que indica que son nidos ectásicos de venas, vénulas y capilares preexistentes. Los canales vasculares pueden estar separados de la luz intestinal sólo por la pared vascular y una capa de células epiteliales aplanadas, lo que explica su tendencia a la hemorragia.

Aunque la patogenia de la angiodisplasia sigue siendo desconocida, se atribuye a los factores mecánicos que actuarían en la pared del colon. La distensión y contracción normales pueden ocluir de manera intermitente las venas de la submucosa que penetran a través de la pared muscular. Esta oclusión provoca la dilatación focal y la formación de tortuosidades en los vasos suprayacentes de la submucosa y la mucosa. Según la ley de Laplace, la tensión en la pared de un cilindro depende de la presión intraluminal y del diámetro. Como el diámetro del ciego es el mayor del colon, es ahí donde se desarrolla la mayor tensión de la pared, lo que quizá explique la distribución de estas lesiones. También las alteraciones degenerativas de los vasos relacionadas con el envejecimiento podrían desempeñar un papel.

## HEMORROIDES

Las hemorroides son dilataciones varicosas de los plexos venosos anal y perianal. Estas lesiones, extraordinariamente frecuentes, afectan a alrededor del 5 % de la población general y son secundarias a la elevación persistente de la presión venosa en el plexo hemorroidal. Los factores predisponentes más importantes son el estreñimiento, con aumento de la tensión durante la defecación, y la estasis venosa del embarazo. Salvo en las mujeres gestantes, es raro encontrar hemorroides en personas menores de 30 años. Más raro aún, aunque mucho más importante, es que las hemorroides se deban a canales anastomóticos colaterales desarrollados a consecuencia de una hipertensión portal (Capítulo 19).

**MORFOLOGÍA.** Las varicosidades pueden desarrollarse en el plexo hemorroidal inferior, localizándose, por tanto, por debajo de la línea anorrectal (**hemorroides externas**). También pueden desarrollarse a partir de la dilatación del plexo hemorroidal superior, produciéndose entonces las **hemorroides internas**. Lo más frecuente es que ambos plexos estén afectados, por lo que las varicosidades reciben el nombre de hemorroides combinadas. Histológicamente, con-

sisten en varices submucosas dilatadas y de pared fina que protruyen por debajo de la mucosa anal o rectal. Dada su posición expuesta y traumatizada, tienden a trombosarse y, con el tiempo, a recanalizarse. También pueden producirse ulceraciones superficiales, fisuras e infartos con estrangulamiento.

## Enfermedad diverticular

Un divertículo es una bolsa ciega que cuelga hacia fuera del tubo digestivo, que está revestida por mucosa y que comunica con la luz intestinal. Los divertículos congénitos poseen las tres capas de la pared intestinal y su prototipo es el *divertículo de Meckel*, ya descrito. Prácticamente, todos los demás divertículos son *adquiridos* y no tienen capa muscular propia o ésta se encuentra muy atenuada. Los divertículos adquiridos pueden encontrarse en el esófago, el estómago y el duodeno; estos últimos afectan a más del 1 % de los adultos, y quizá sean restos de úlceras pépticas cicatrizadas. Los divertículos múltiples del yeyuno y el íleon son raros, y se asocian a anomalías de la pared muscular o del plexo mientérico.

Sin embargo, salvo que se especifique lo contrario, la enfermedad diverticular consiste en la presencia de divertículos adquiridos en la mucosa y submucosa del colon. *Los divertículos del colon son raros en personas menores de 30 años, pero su prevalencia se acerca al 50 % en la población mayor de 60 años de los países occidentales. Suelen ser múltiples.* Son mucho menos frecuentes en los países tropicales no industrializados y en Japón.

**MORFOLOGÍA.** La mayoría de los divertículos del colon son *evaginaciones pequeñas, en forma de matriz o estéricas, con diámetros que oscilan entre 0.5 y 1 cm.* Su localización predilecta es el colon sigmoide

(Figura 18-44A), aunque pueden afectar al colon descendente o a todo el colon. Tienden a aparecer a lo largo de las *taeniae coli*, y son elásticos, pueden comprimirse y vacían fácilmente el contenido fecal. Cuando estas formaciones disecan los apéndices epiploicos, tienden a pasar inadvertidas en la inspección casual. Histológicamente, los divertículos del colon tienen una pared fina formada por la mucosa atrófica o aplanada, la submucosa comprimida y una capa muscular atenuada o totalmente ausente (Fig. 18-44B). En general, en el segmento intestinal afectado, se observa una hipertrofia de la capa circular de la muscular propia y también las *taeniae coli* son anormalmente prominentes.

La obstrucción y perforación de los divertículos provoca la aparición de alteraciones inflamatorias, con peridiverticulitis y disección hacia la grasa pericólica adyacente. Con el tiempo, la inflamación puede conducir a un notable engrosamiento fibroso de la pared del colon, lo que a veces se traduce en una estenosis de la magnitud suficiente como para simular un cáncer. La extensión de la infección diverticular puede dar lugar a abscesos pericólicos, formación de fistulas y, a veces, a una peritonitis pélvica o generalizada.

**Patogenia.** La morfología de los divertículos del colon indica que *existen dos factores importantes para su génesis: 1) una debilidad focal de la pared del colon y 2) un aumento de la presión intraluminal*<sup>64</sup>. El colon tiene la peculiaridad de que la capa muscular longitudinal no es completa, sino que se divide en tres bandas equidistantes (las *taeniae coli*). Cuando los nervios y los vasos arteriales rectos penetran en el interior de la capa muscular circular a lo largo de las *taeniae*, se crean defectos focales de la pared muscular. Las vainas de tejido conjuntivo que acompañan a estos vasos perforantes constituyen puntos débiles, donde es más fácil la herniación. *Las contracciones peristálticas exageradas, con secuestro espasmódico de segmentos intestinales, pueden provocar un aumento de*

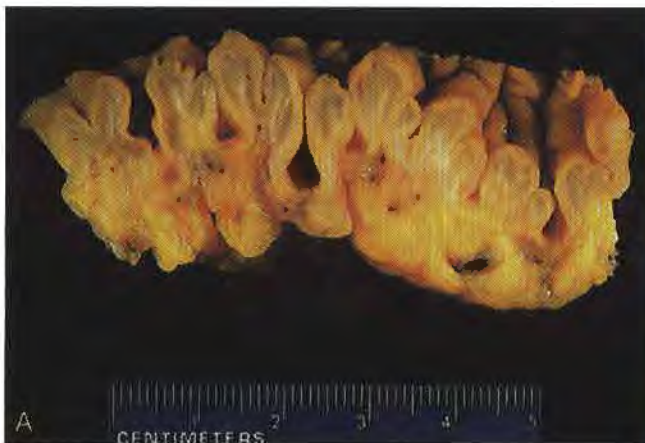


Figura 18-44

Enfermedad diverticular. A, Corte efectuado a través del colon sigmoide, con múltiples divertículos saculares que protruyen a través de la pared muscular hacia el mesenterio. La muscular propia situada entre los divertículos está muy engrosada. B, Microfotografía con bajo aumento de un divertículo del colon, en el que se observa protrusión de la mucosa y la submucosa a través de la pared muscular. Un vaso dilatado en la base del divertículo fue el origen de una hemorragia; en la luz diverticular aún pueden verse algunos restos del coágulo hemático.

la presión intraluminal. Se ha propuesto que las dietas deficientes en fibras reducen el bolo fecal lo que, a su vez, induce el aumento de la actividad peristáltica, sobre todo en el colon sigmoide. Las contracciones exageradas secuestran segmentos del intestino (segmentación); esta alteración de la motilidad puede hacer que aparezcan síntomas en ausencia de inflamación.

**Manifestaciones clínicas.** La mayoría de los pacientes con enfermedad diverticular permanecen asintomáticos durante toda su vida y lo más frecuente es que sus lesiones sean descubiertas de manera incidental. Sólo el 20 % de los afectados desarrolla alguna vez manifestaciones: cólicos intermitentes o malestar continuo en la parte inferior del abdomen, estreñimiento, distensión y una sensación de no poder vaciar nunca el recto por completo. A veces, existen períodos alternativos de estreñimiento y diarrea. Otras veces pueden producirse pérdida mínimas, crónicas o intermitentes, de sangre o, lo que es más raro, hemorragias masivas.

Los estudios longitudinales revelan que los divertículos pueden regresar en sus primeras fases de desarrollo, o bien hacerse más numerosos y prominentes con el tiempo. Todavía no se ha demostrado que las dietas ricas en fibra eviten su progresión o prevengan la diverticulitis sobreañadida. El número de pacientes que necesitan una intervención quirúrgica por complicaciones obstructivas o inflamatorias es relativamente escaso.

## Obstrucción intestinal

La obstrucción puede producirse en cualquier región del aparato gastrointestinal, aunque lo más frecuente es que tenga lugar en el intestino delgado, debido al menor diámetro de su luz. Las causas de la obstrucción del intestino delgado y grueso se recogen en la Tabla 18-10. Los tumores e infartos, aunque constituyen la causa más grave, sólo representan el 10-15 % de las obstrucciones del intestino delgado, mientras que el conjunto formado por las hernias, las adherencias intestinales, la invaginación y el vólvulo constituyen el 80 % (Fig. 18-45). El síndrome de obstrucción intestinal se caracteriza por dolor

y distensión abdominal, vómitos, estreñimiento total e incapacidad para expulsar los gases. Cuando la obstrucción es de origen mecánico o vascular, suele ser necesaria la intervención quirúrgica inmediata.

## HERNIAS

Una zona de debilidad o un defecto en la pared de cavidad peritoneal pueden permitir la salida de un saco de peritoneo revestido por serosa, al que se denomina *saco herniario*. Las localizaciones habituales de estos puntos débiles son los conductos inguinales y femorales, el ombligo y las cicatrices quirúrgicas. En raras ocasiones, se encuentran hernias retroperitoneales, sobre todo alrededor del ligamento de Treitz. *El principal peligro de las hernias consiste en que, a menudo, segmentos viscerales se introducen en ellas y quedan atrapados en su interior (hernia externa)*. Esto es especialmente cierto en las hernias inguinales, ya que sus orificios tienden a ser estrechos y sus sacos, largos. Las vísceras que con mayor frecuencia se introducen en las hernias son las asas del intestino delgado, pero también pueden quedar atrapadas partes del epiplón o del intestino grueso. La presión del cuello del saco dificulta el drenaje venoso de la víscera afectada; la estasis y el edema resultantes aumentan el volumen del asa herniada, impidiendo que vuelva a su lugar de origen y produciendo una *incarceración*. Con el tiempo, el compromiso del aporte arterial y del drenaje venoso (*estrangulación*) provocan el infarto del segmento atrapado.

## ADHERENCIAS

Las intervenciones quirúrgicas, las infecciones e incluso la endometriosis suelen producir inflamaciones peritoneales localizadas o más generalizadas (*peritonitis*). Cuando la inflamación cede, deja adherencias entre segmentos intestinales o con la pared abdominal en el lugar de la intervención. Estos puentes fibrosos pueden crear asas cerradas, sobre las que otras vísceras se deslizan y finalmente quedan atrapadas (*hernia interna*). La sucesión de acontecimientos posteriores a la herniación (obstrucción y estrangulamiento) es muy similar a la de las hernias externas. En muy raras ocasiones, las adherencias fibrosas forman parte de defectos congénitos. En estos casos, debe pensarse en la herniación intestinal incluso en ausencia de antecedente de peritonitis o cirugía.

## INVAGINACIÓN

La invaginación se produce cuando un segmento de intestino delgado, empujado por una onda peristáltica, penetra bruscamente en el segmento inmediatamente distal a él. Una vez atrapado, el segmento invaginado es empujado por el peristaltismo y progresa aún más dentro del segmento distal, arrastrando con él a su mesenterio. En los lactantes y niños no suele haber una lesión anatómica ni un defecto intestinal que justifique el trastorno y el paciente está, por lo demás, sano. Sin embargo, en los adultos, la invaginación implica la existencia de una masa o tumor intraluminal que actúa como punto de tracción. En ambos casos, cuando se produce la invaginación, el atrapamiento de los vasos mesentéricos puede provocar un infarto.

**Tabla 18-10. PRINCIPALES CAUSAS DE OBSTRUCCIÓN INTESTINAL**

### Obstrucción mecánica

Adherencias  
Hernias internas o externas  
Vólvulo  
Invaginación  
Tumores  
Estenosis inflamatorias  
Cálculos biliares, fecalitos o cuerpos extraños obstructivos  
Estenosis congénitas; atresias  
Bandas congénitas  
Meconio en la mucoviscidosis  
Ano imperforado

### Pseudoobstrucción

Íleo paralítico (p. ej., postoperatorio)  
Vascular: infarto intestinal  
Miopatías y neuropatías (p. ej., Hirschsprung)

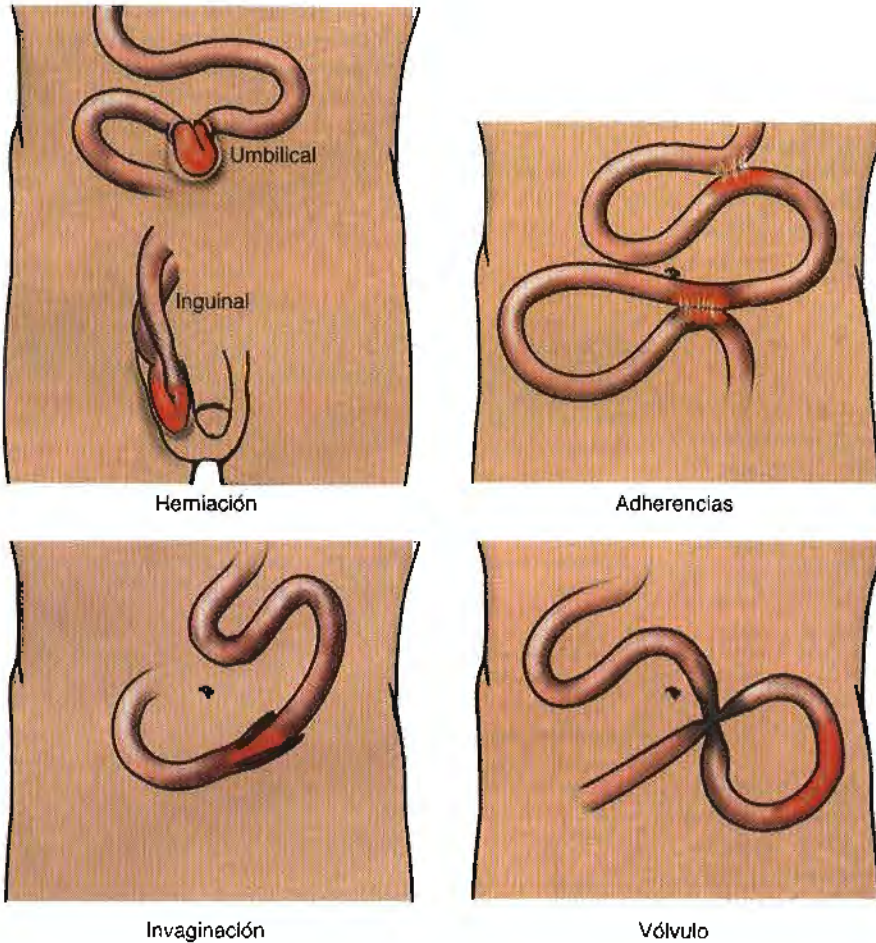


Figura 18-45

Dibujo esquemático de las cuatro causas principales de obstrucción intestinal: 1) hernia de un segmento intestinal en las regiones umbilical o inguinal, 2) adherencias entre las asas intestinales, 3) invaginación (véase el texto), y 4) formación de un vólvulo.

## VÓLVULO

La rotación completa de un asa intestinal sobre su mesenterio provoca obstrucción e infarto intestinal. Esta lesión es más frecuente en las grandes asas redundantes del sigma, pero también ocurre, con menos frecuencia, en el ciego, el intestino delgado (todas sus porciones), el estómago o, muy rara vez, en el colon transverso. El diagnóstico de esta entidad poco frecuente exige tener constantemente presente su posibilidad.

## Tumores del intestino delgado y grueso

Los tumores epiteliales del intestino son una causa importante de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. El colon (incluyendo el recto) es la víscera en la que se origina mayor número de neoplasias primitivas de todo el cuerpo. Los tumores colorrectales malignos constituyen la segunda causa de muerte por cáncer, sólo superados por los de pulmón. La inmensa mayoría de los cánceres colorrectales son adenocarcinomas, que representan el 70 % de todas las neoplasias malignas del aparato gastrointestinal. A pesar de su gran longitud y de la gran cantidad de células mucosas en división que alberga, el intestino delgado es un asiento poco frecuente de tumores tanto benignos como malignos. La clasificación de los tumores intestinales es igual en el intestino delgado y grueso, y

se resume en la Tabla 18-11. Aunque se comentarán primero los tumores del intestino delgado, la mayor parte de la exposición se dedicará a las neoplasias colorrectales.

## TUMORES DEL INTESTINO DELGADO

A pesar de que el intestino delgado comprende el 75 % de la longitud del tubo digestivo, sus tumores apenas representan el 3 % al 6 % de los de dicho aparato, con un ligero predominio de los tumores benignos. Los más frecuentes de estos últimos son los adenomas y los tumores musculares lisos (véase la exposición posterior sobre los tumores del estroma gastrointestinal). Los lipomas, angiomas y raros hamartomas mucosos constituyen el resto. Uno de los enigmas de la medicina es la escasa frecuencia de los tumores malignos del intestino delgado, cuya tasa anual en Estados Unidos es inferior a 1000, equivalente sólo a alrededor del 1 % de todas las neoplasias gastrointestinales inalignas. La incidencia de los adenocarcinomas y tumores carcinoides del intestino delgado es similar y superior a la de, por orden de frecuencia, linfomas y sarcomas. Como la distribución de estos tres últimos afecta a otros tramos del intestino, se expondrán más adelante.

### Adenomas

Los adenomas constituyen aproximadamente el 25 % de los tumores benignos del intestino delgado; por orden de frecuen-

**Tabla 18-11. TUMORES DEL INTESTINO DELGADO Y DEL COLON****Pólipos no neoplásicos (benignos)**

- Pólipos hiperplásicos
- Pólipos hamartomatosos
- Pólipos juveniles
- Pólipos de Peutz-Jeghers
- Pólipos inflamatorios
- Pólipos linfoides

**Lesiones epiteliales neoplásicas**

- Benignas
  - Adenoma \*
- Malignas
  - Adenocarcinoma \*
  - Tumor carcinoide
  - Carcinoma de la región anal

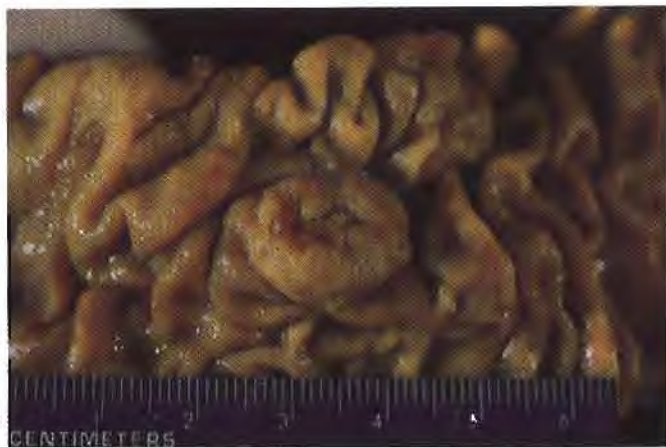
**Lesiones mesenquimales**

- Tumores del estroma gastrointestinal (gradación de benignos a malignos)
- Otras lesiones benignas
  - Lipoma
  - Neuroma
  - Angioma
  - Sarcoma de Kaposi

**Linfoma**

\* Contrapartidas benigna y maligna de las neoplasias más frecuentes del intestino; prácticamente todas afectan al colon.

cia, siguen los tumores benignos del estroma (leiomiomas), los lipomas y las lesiones neuromatosas. *La mayor parte de los adenomas se desarrollan en la región de la ampolla de Vater.* Los pacientes suelen tener entre 30 y 60 años, y el signo clínico habitual es la presencia de sangre oculta en heces, siendo raras la obstrucción y la invaginación; algunos se descubren de manera incidental durante un estudio radiográfico realizado por otros motivos. Los enfermos con poliposis colónica familiar (véase más adelante) tienen una tendencia especial a desarrollar adenomas periampulares. Macroscópicamente, la ampolla de Vater aparece aumentada de tamaño y con superficie aterciopelada (Fig. 18-46). Microscópicamente, estos adenomas son similares a los del colon (véase más ade-

**Figura 18-46**

Adenoma de la ampolla de Vater. En el orificio ampular se observa un tumor exofítico.

lante). Es frecuente que el tejido adenomatoso se introduzca en el orificio de la ampolla, lo que dificulta su extirpación quirúrgica y obliga a efectuar una pancreatoduodenectomía para poder extirpar por completo la lesión.

**Adenocarcinoma**

La inmensa mayoría de los adenocarcinomas del intestino delgado afectan al duodeno o al yeyuno, y su edad de presentación suele oscilar entre los 40 y 70 años. Estos tumores crecen con un patrón «en servilletero» o como masas polipoides fungosas, similares a los cánceres de colon. Los tumores del duodeno, especialmente los que afectan a la ampolla de Vater, pueden producir ictericia obstructiva en las primeras etapas de su evolución. Lo más típico es que los primeros signos y síntomas consistan en dolor cólico, náuseas, vómitos y pérdida de peso, todo ello consecuencia de la obstrucción intestinal. Al igual que sucede con los adenomas, la fatiga motivada por la pérdida de sangre inadvertida puede ser el único signo. En raras ocasiones, la masa tumoral es el punto de partida de una invaginación.

En el momento del diagnóstico, casi todos los tumores han penetrado ya en la pared intestinal y han invadido el mesenterio u otros segmentos del intestino, se han propagado a los ganglios linfáticos regionales y, a veces, han metastatizado al hígado o a otros órganos. Pese a ello, la extirpación amplia en bloque permite obtener supervivencias medias del 70 % a los 5 años.

**TUMORES DEL COLON Y EL RECTO**

Los pólipos de la mucosa colorrectal son extraordinariamente frecuentes en la población adulta de mayor edad. Antes de comenzar su presentación, es necesario insistir en varios conceptos relacionados con la terminología (Fig. 18-47):

- *Un pólipo* es una masa tumoral que protruye hacia la luz intestinal. Es probable que todos los pólipos comiencen como lesiones *sésiles* pequeñas, sin tallo apreciable. En muchos casos, la tracción ejercida sobre la masa favorece la formación de un pólipo con tallo o *pediculado*.
- Los pólipos pueden formarse a consecuencia de alteraciones de la maduración o de la arquitectura de la mucosa o a causa de una inflamación. Estos pólipos *no son neoplásicos* y no tienen potencial de malignización. Un ejemplo es el *pólipo hiperplásico*.
- Los pólipos epiteliales que surgen como consecuencia de proliferación y *displasia* de la mucosa reciben el nombre de *pólipos adenomatosos* o *adenomas*. Son verdaderas lesiones neoplásicas (*crecimientos nuevos*) y *precursores del carcinoma*.
- Algunas lesiones poliposas pueden deberse a tumores de la submucosa o de la pared. Sin embargo, e igual que sucede en el estómago y en el intestino delgado, salvo que se especifique lo contrario, el término *pólipo* se emplea para definir las lesiones que surgen del epitelio de la mucosa.

**Pólipos no neoplásicos**

La inmensa mayoría de los pólipos intestinales aparecen de forma esporádica, sobre todo en el colon, y su frecuencia aumenta con la edad. Los pólipos no neoplásicos (sobre todo hiperplásicos) representan alrededor del 90 % de todos los póli-

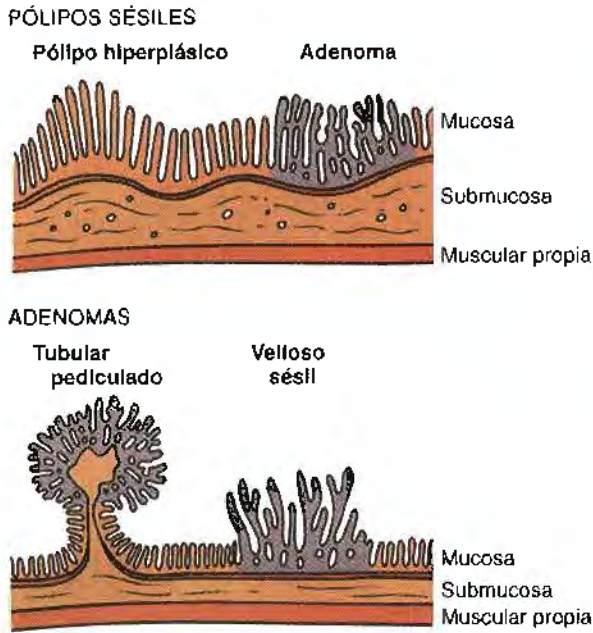


Figura 18-47

Diagrama representativo de dos formas de pólipos sésiles (pólipo hiperplásico y adenoma) y de dos tipos de adenoma (pediculado y sésil). Sólo existe un vago parecido entre la arquitectura tubular de los adenomas pediculados y la arquitectura vellosa de los sésiles.

pos epiteliales del intestino grueso y se encuentran en más de la mitad de todas las personas mayores de 60 años. Los pólipos inflamatorios (pseudopólipos) corresponden a zonas de mucosa inflamada y en regeneración rodeadas de ulceraciones, como los que se encuentran en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal de larga evolución (colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn). Los pólipos linfoides son, en esencia, una variante de la mucosa normal que posee abundantes agregados de tejido linfóide intramucosos. Existen tres formas de pólipos no neoplásicos que merecen una mención especial.

**MORFOLOGÍA. Pólipos hiperplásicos.** Son pequeños pólipos epiteliales (generalmente con diámetros < 5 mm), que pueden encontrarse a cualquier edad, pero que habitualmente se descubren en pacientes de más de 50 ó 60 años. Suelen aparecer como proyecciones hemisféricas, lisas y húmedas de la mucosa, en forma de pezón. A menudo son múltiples y más de la mitad se encuentran en la región del rectosigmo. Histológicamente, están formados por glándulas de morfología relativamente conservada y criptas revestidas por células epiteliales no neoplásicas, la mayoría de las cuales muestran diferenciación hacia células caliciformes o absortivas. El retraso de la descamación de las células epiteliales superficiales produce un plegamiento de las células hacinadas, con fusión de las criptas, dando lugar a un perfil aserrado del epitelio y a unas criptas de arquitectura irregular (Fig. 18-48A). Aunque los grandes pólipos hiperplásicos pueden coexistir con zonas de cambio adenomatoso, el **pólipo hiperplásico habitual pequeño carece prácticamente de potencial maligno.**

**Pólipos juveniles.** Estas lesiones son malformaciones hamartomatosas focales de los elementos de la mucosa y aparecen sobre todo en el recto. En su mayor parte, son lesiones esporádicas y la inmensa mayoría afectan a niños menores de 5 años de edad. En el colon de los adultos, pueden identificarse pólipos hamartomatosos aislados; estas lesiones incidentales reciben el nombre de **pólipos de retención**. Los pólipos juveniles tienden a ser grandes (1 a 3 cm de diámetro), redondeados, lisos y ligeramente lobulados, con tallos de hasta 2 cm de longitud; los pólipos de retención suelen ser más pequeños (< 1 cm de diámetro). Histológicamente, el grueso del pólipo está formado por la lámina propia, que rodea a abundantes glándulas con dilatación quística. La inflamación es frecuente y la superficie puede aparecer congestiva o erosionada. En general, son únicos y, por tratarse de lesiones hamartomatosas, no tienen potencial maligno. El raro **síndrome de poliposis juvenil**, autosómico dominante, conlleva

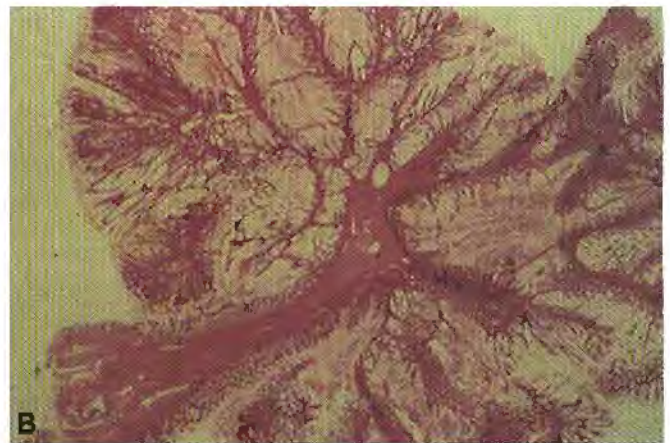
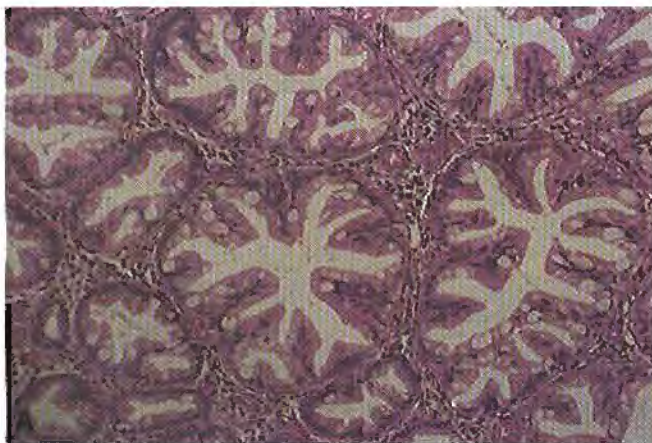


Figura 18-48

Pólipos no neoplásicos del colon. A. Pólipo hiperplásico: imagen tomada con gran aumento que muestra el perfil aserrado de la capa epitelial. B. Pólipo de Peutz-Jeghers, con bajo aumento, en el que se observa la expansión del músculo liso hacia la parte superficial del pólipo pediculado.



va el riesgo de desarrollar adenomas y, por tanto, adenocarcinomas.

**Pólipos de Peutz-Jeghers.** En el síndrome de Peutz-Jeghers pueden encontrarse lesiones hamartomatosas únicas o múltiples. Este raro síndrome autosómico dominante se caracteriza por múltiples pólipos hamartomatosos diseminados por todo el aparato gastrointestinal y por pigmentación melanótica mucosa o cutánea alrededor de los labios, la mucosa bucal, la cara, los genitales y las superficies palmares de las manos. Los pólipos de Peutz-Jeghers tienden a ser largos y pediculados, con un contorno lobulado y firme. Histológicamente, muestran una red ramificada de tejido conjuntivo y músculo liso bien desarrollado, que se extiende por el interior del pólipo y rodea a abundantes glándulas normales, constituidas por un epitelio intestinal normal, rico en células caliciformes (Fig. 18-48B). **Aunque estos pólipos hamartomatosos no tienden, por sí mismos, a malignizarse, los pacientes con este síndrome corren un riesgo mayor de desarrollar carcinomas de páncreas, mama, pulmón, ovario y útero.** Los adenocarcinomas gastrointestinales, cuando se producen, surgen de lesiones adenomatosas concomitantes.

## Adenomas

Los pólipos adenomatosos son neoplasias y pueden ser lesiones pequeñas y a menudo pediculadas o grandes tumores, que suelen ser sésiles. La prevalencia de los adenomas del colon es de 20-30 % antes de los 40 años y asciende a 40-50 % después de los 60 años. Afectan por igual a ambos sexos. Existe una predisposición familiar bien conocida a desarrollar adenomas esporádicos, por lo que los parientes de primer grado de los pacientes con adenomas corren un riesgo de desarrollar este tipo de lesiones aproximadamente cuatro veces mayor que la población general; además, su riesgo de desarrollar carcinomas colorrectales aumenta también al cuadruple.

Los pólipos adenomatosos se clasifican en tres tipos, según la arquitectura de la lesión epitelial.

- **Adenomas tubulares:** glándulas tubulares.
- **Adenomas vellosos:** proyecciones vellosas.
- **Adenomas tubulovellosos:** mezcla de los dos anteriores.

La superposición entre estos grupos es considerable, por lo que se admite que, para hablar de adenoma tubular, la arquitectura tubular debe ocupar más del 75 % de la superficie del pólipo; en el caso de los adenomas vellosos, la arquitectura vellosa debe suponer más del 50 % del pólipo, mientras que en los adenomas tubulovellosos, la arquitectura vellosa debe suponer entre el 25 % y el 50 % del tumor total. Los adenomas tubulares son, con mucho, los más frecuentes; entre el 5 % y el 10 % de los adenomas son tubulovellosos y sólo el 1 % son vellosos.

*Todas las lesiones adenomatosas se deben a la proliferación displásica del epitelio, que puede oscilar entre leve o intensa o llegar a constituir un carcinoma in situ. Además, existen pruebas concluyentes de que los adenomas son lesiones precursoras de adenocarcinomas colorrectales infiltrantes. Se calcula que el tiempo que tarda un adenoma en duplicar su tamaño es de unos 10 años. Por tanto, son lesiones de creci-*

miento lento y, ciertamente, existen desde muchos años antes de su descubrimiento. Es necesario insistir en los siguientes conceptos:

- La mayoría de los adenomas tubulares son pequeños y pediculados; a su vez, la mayoría de los pólipos pediculados son tubulares.
- Los adenomas vellosos tienden a ser grandes y sésiles, y los pólipos sésiles suelen mostrar características de adenoma vellosos.

El riesgo de malignidad de los pólipos adenomatosos es proporcional a tres características independientes: el tamaño del pólipo, su arquitectura histológica y la magnitud de la displasia epitelial<sup>63</sup>:

- El cáncer es raro en los adenomas tubulares menores de 1 cm de diámetro.
- El riesgo de cáncer es alto (alrededor del 40 %) en los adenomas vellosos sésiles de diámetro superior a 4 cm.
- La displasia intensa, cuando existe, suele aparecer en las áreas vellosas.

Por tanto, las lesiones más preocupantes son los adenomas vellosos mayores de 4 cm de diámetro. *Sin embargo, como en un adenoma de cualquier tipo es posible encontrar todos los grados de displasia (leve, moderada e intensa) e incluso un adenocarcinoma infiltrante, resulta imposible determinar, sólo por el examen macroscópico, cuál es el significado clínico de una lesión concreta.*

**MORFOLOGÍA. Adenomas tubulares.** La mayoría (90 %) se encuentran en el colon, pero también pueden afectar al estómago y al intestino delgado; en alrededor de la mitad de los casos, son únicos y en el resto existen dos o más lesiones de distribución aleatoria. Los adenomas tubulares más pequeños tienen un contorno liso y son sésiles; los más grandes tienden a mostrar lóbulos y tallos delgados (Fig. 18-49A). Rara vez superan los 2.5 cm de diámetro. Histológicamente, el tallo está formado por tejido fibromuscular y vasos sanguíneos prominentes (que derivan de la submucosa) y suele estar cubierto por la mucosa intestinal normal no neoplásica. Sin embargo, el epitelio adenomatoso puede extenderse al tallo, alcanzado regiones adyacentes de la mucosa, sobre todo en el estómago. Sean pequeñas o grandes, las lesiones adenomatosas están formadas por epitelio neoplásico (displásico), con glándulas revestidas por células altas, hiper cromáticas, algo desordenadas, que pueden o no contener vacuolas de mucina (Figura 18-49B). En los adenomas tubulares claramente benignos, las glándulas se ramifican, aparecen bien separadas por lámina propia y la displasia epitelial es leve. Pueden encontrarse todos los grados de displasia. **La displasia intensa (carcinoma in situ) puede aparecer en zonas de cambio neoplásico claro limitadas a la mucosa (carcinoma intramucoso). La infiltración carcinomatosa del tallo submucoso del pólipo constituye un adenocarcinoma infiltrante.**

**Adenomas vellosos.** Los adenomas vellosos son pólipos epiteliales de mayor tamaño y más peligrosos. Tienden a aparecer en personas de edad avanzada

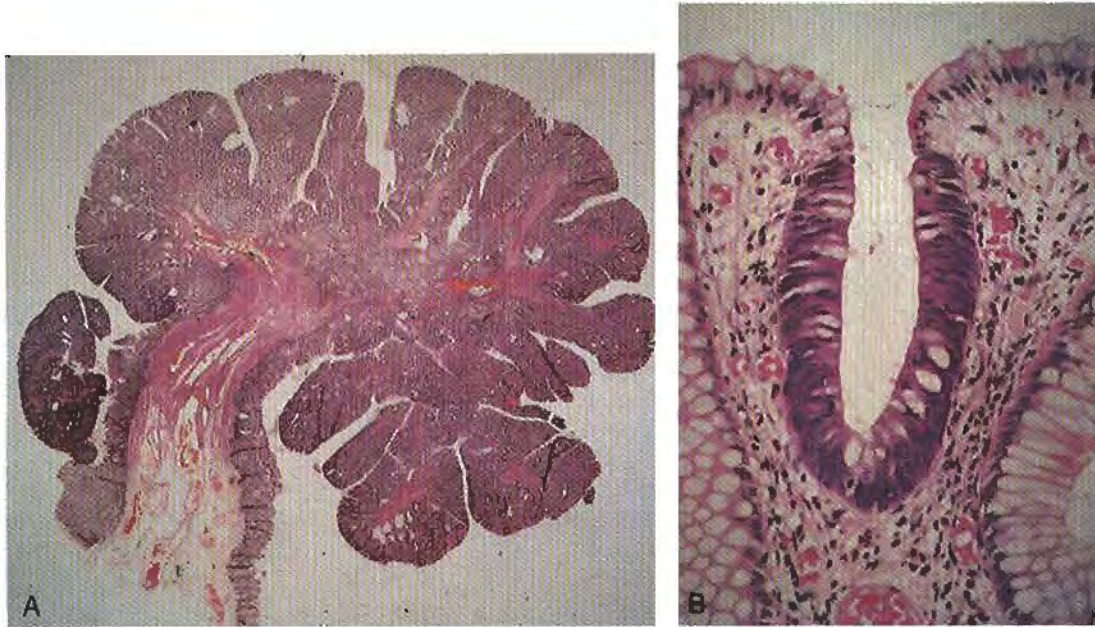


Figura 18-49

A. Adenoma pediculado que muestra un tallo fibrovascular revestido por mucosa normal y un extremo con abundantes glándulas epiteliales displásicas. B. Un pequeño foco de epitelio adenomatoso en una mucosa del colon por lo demás normal (secretora de moco, tinción clara). El epitelio cilíndrico displásico (tinción oscura) puede poblar una cripta del colon, creando una arquitectura «tubular».

y afectan con mayor frecuencia al recto y rectosigmo, aunque pueden encontrarse en cualquier otra localización. Suelen ser sésiles y su diámetro puede llegar a 10 cm; aparecen como masas aterciopeladas en forma de coliflor que se proyectan 1 a 3 cm por encima de la mucosa normal adyacente. Su his-

tología es la de extensiones vellosas y frondosas de la mucosa (Fig. 18-50A), cubiertas por epitelio cilíndrico displásico desordenado (Fig. 18-50B). Pueden mostrar cualquier grado de displasia. **Cuando se transforman en un carcinoma infiltrante, no existe un tallo que actúe como zona límite, por lo que infil-**

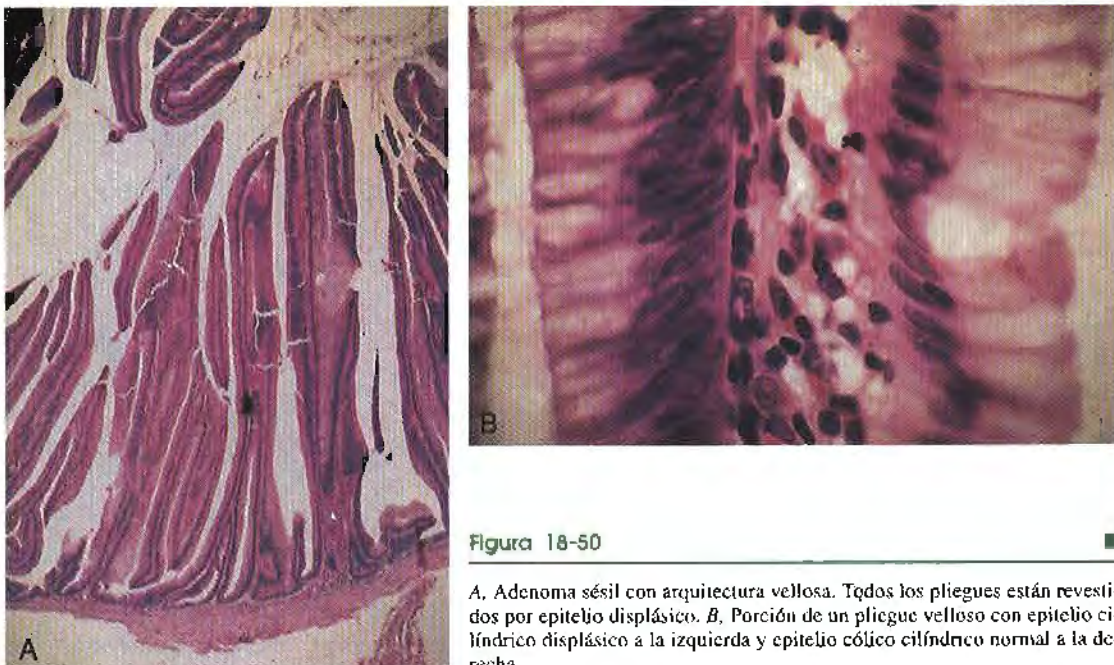


Figura 18-50

A. Adenoma sésil con arquitectura vellosa. Todos los pliegues están revestidos por epitelio displásico. B. Porción de un pliegue vellosa con epitelio cilíndrico displásico a la izquierda y epitelio cólico cilíndrico normal a la derecha.

iran directamente la pared del colon (submucosa o capas más profundas).

**Adenomas tubulovelloso.** Los adenomas tubulovelloso ocupan un lugar intermedio entre las lesiones tubulares y las vellosas, en cuanto a su tamaño, a la frecuencia con que tienen tallo o son sésiles y al grado general de displasia que muestran. El riesgo de asociación con carcinoma *in situ* o infiltrante suele estar relacionado con la proporción de la lesión que muestra una morfología vellosa.

**Manifestaciones clínicas.** Los adenomas colorrectales tubulares (y los tubulovelloso) pueden ser asintomáticos, pero muchos se descubren durante el estudio de anemias o hemorragias ocultas. Existen programas de detección selectiva encaminados a detectar los adenomas asintomáticos antes de que progresen hacia la malignidad.

*El impacto clínico del cambio maligno de un adenoma depende de lo siguiente*<sup>66, 67</sup>:

- La displasia intensa (carcinoma *in situ*) no ha adquirido aún la capacidad para metastatizar, por lo que es aún una lesión benigna.
- Como en la mucosa del colon apenas existen canales linfáticos, se considera que el potencial metastático de los carcinomas intramucosos es también muy escaso.
- Al cruzar la *muscularis mucosae* y penetrar en la submucosa, los adenocarcinomas infiltrantes se convierten en lesiones malignas con potencial metastatizante. No obstante, se considera que la extirpación endoscópica de un adenoma pediculado es una intervención adecuada, siempre que se cumplan las tres condiciones histológicas siguientes: 1) el adenocarcinoma ha de ser superficial y no hallarse próximo al borde de extirpación, representado por la base del tallo,

2) no debe existir infiltración linfática ni vascular y 3) el carcinoma no ha de ser poco diferenciado<sup>67</sup>.

- Los adenocarcinomas infiltrantes que nacen en pólipos sésiles no pueden extirparse adecuadamente mediante la polipectomía, por lo que siempre es necesaria una cirugía más amplia.
- Con independencia de que exista un carcinoma, el único tratamiento adecuado de un adenoma pediculado o sésil es su extirpación completa. Si quedan restos de epitelio adenomatoso, quedará una lesión premaligna e incluso es posible que la lesión residual contenga un carcinoma infiltrante.

### Síndromes familiares

Los síndromes de poliposis familiar son raros trastornos autosómicos dominantes cuya importancia reside en la tendencia a la transformación maligna y en los conocimientos que esta transformación ha proporcionado sobre las bases moleculares del cáncer de colon. El síndrome de Peutz-Jeghers, ya descrito, se caracteriza por pólipos hamartomatosos y un discreto aumento del riesgo de cáncer, sobre todo en localizaciones extragastrointestinales. En la poliposis adenomatosa familiar (PAF) se observan innumerables pólipos adenomatosos, cuya progresión hacia el adenocarcinoma de colon es casi del 100 %.

La PAF es el prototipo de los síndromes de poliposis adenomatosa. Como se verá más adelante, el defecto genético se encuentra en el gen APC del cromosoma 5q21. Los pacientes desarrollan entre 500 y 2500 adenomas colónicos, que forman una alfombra sobre la superficie mucosa (Fig. 18-51). A veces sólo se encuentran unos 150 pólipos; para diagnosticar el síndrome es necesario encontrar un mínimo de 100 pólipos. En cualquier otra localización del aparato gastrointestinal, por ejemplo en la ampolla de Vater, pueden existir también adenomas múltiples. Histológicamente, la inmensa mayoría de los pólipos son adenomas tubulares, aunque algunos pueden tener

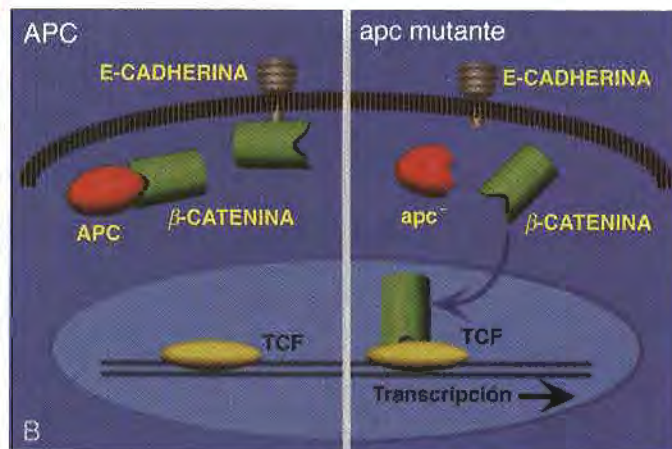


Figura 18-51

A. Poliposis adenomatosa familiar. La superficie está cubierta por innumerables adenomas polipoides. (Cortesía del Dr. Tad Wiczorek, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.). B. Posibles acciones del producto del gen APC (véase el texto). (Cortesía del Dr. David Ferguson, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

características de adenoma vellosos. Algunos pacientes tienen ya un cáncer de colon o de recto cuando se diagnostica la enfermedad. Las medidas preventivas del cáncer son la colectomía profiláctica lo antes posible y la detección precoz de la enfermedad en los hermanos y parientes de primer grado de los enfermos.

El *síndrome de Gardner* es una variación de la PAF, también autosómica dominante. Los pacientes tienen pólipos intestinales idénticos a los de la poliposis adenomatosa familiar, combinados con osteomas múltiples (sobre todo en la mandíbula, el cráneo y los huesos largos), quistes epidermoides y fibromatosis. Con menor frecuencia, presentan alteraciones de la dentición, como dientes supernumerarios o no erupcionados, y una frecuencia mayor de la habitual de cáncer duodenal y tiroideo. Muchos autores creen que tanto la poliposis adenomatosa familiar como el síndrome de Gardner son variantes de un mismo cuadro, y que el mayor espectro de alteraciones observado en el segundo se debe a la penetrancia variable de una mutación genética común. El *síndrome de Turcot* es una variante rara, caracterizada por la combinación de poliposis adenomatosa del colon y tumores del sistema nervioso central, sobre todo gliomas. La edad media de aparición de los pólipos en cada uno de estos síndromes son los decenios segundo o tercero, y el cáncer se desarrolla entre 10 y 15 años después, salvo que las extirpaciones quirúrgicas interrumpan la progresión natural de la enfermedad.

El *cáncer colorrectal hereditario sin poliposis (CCHSP)* es un síndrome familiar autosómico dominante (descrito con detalle por Henry Lynch, de ahí su nombre alternativo de síndrome de Lynch), que se caracteriza por un riesgo mayor de carcinoma colorrectal y de cáncer extraintestinal, sobre todo de endometrio en la mujer. Los adenomas son escasos, pero aparecen considerablemente antes que en el resto de la población general adulta. A menudo, las neoplasias del colon son múltiples y no siempre se asocian a adenomas preexistentes. Como se describirá más adelante, el defecto afecta a los genes de reparación de los desacoplamiento del DNA.

### Carcinogénesis colorrectal

**Secuencia adenoma-carcinoma.** El desarrollo del carcinoma a partir de la lesión adenomatosa recibe el nombre de *secuencia adenoma-carcinoma* y se confirma gracias a las siguientes observaciones:

- Las poblaciones con prevalencia elevada de adenomas tienen también una alta prevalencia de cáncer colorrectal y viceversa.
- La distribución de los adenomas en el colon y recto es más o menos comparable a la del cáncer colorrectal.
- La incidencia máxima de los pólipos adenomatosos precede en algunos años al pico de incidencia del cáncer colorrectal.
- Cuando se identifican carcinomas infiltrantes en estadio precoz, suele encontrarse tejido adenomatoso a su alrededor.
- El riesgo de cáncer es directamente proporcional al número de adenomas, de ahí la certeza prácticamente total de que los pacientes con síndromes de poliposis familiar van a desarrollar cáncer.
- Los programas con seguimientos asiduos de los pacientes para detectar el desarrollo de adenomas y extirpar todos los sospechosos reducen la incidencia de cáncer colorrectal.

La existencia de carcinoma colorrectal sin signos de precursores adenomatosos indica que algunas lesiones displásicas pueden degenerar a malignas sin pasar por el estadio de pólipo.

**Carcinogénesis molecular.** Prácticamente todos los carcinomas colorrectales muestran alteraciones genéticas, cuyo estudio permite profundizar en el conocimiento de los mecanismos generales de la carcinogénesis. Por tanto, este aspecto fue tratado con detalle en el Capítulo 8; los conceptos que se refieren específicamente a la carcinogénesis colorrectal se ilustran en la Figura 18-52. Los acontecimientos más importantes son los relacionados con los genes siguientes.

**Poliposis adenomatosa del colon (PAC).** El defecto hereditario de los síndromes de PAF y de Gardner se localizó en 5q21, lugar donde reside el gen supresor del cáncer APC. La proteína que codifica este gen se une a los haces de microtúbulos y estimula la migración y la adherencia celular. La proteína APC se une también a la proteína  $\beta$ -catenina del citoesqueleto, formando un complejo molecular de adherencia celular en el que queda incluida la molécula de adherencia intercelular *cadherina E* (Fig. 18-51B, izquierda). La  $\beta$ -catenina puede actuar también como oncogén. Cuando no está unida a la cadherina E (para participar en la adherencia entre células), la  $\beta$ -catenina se une a una familia de compañeros proteicos denominados factor potenciador linfóide-factor de células T (Tcf-Lef), que activa otros genes. Parece que entre los genes activados por el complejo  $\beta$ -catenina:Tcf se encuentran los que estimulan la proliferación celular y los que inhiben la apoptosis. Al unirse a la  $\beta$ -catenina, APC la dirige hacia la degradación, lo que supone una inhibición de la vía de señalización  $\beta$ -catenina:Tcf. Las mutaciones del gen APC (Fig. 18-51B, derecha) reducen la afinidad de la proteína APC por la  $\beta$ -catenina, lo que, por una parte, determina una pérdida del contacto intercelular y, por otra, un aumento de la reserva citoplasmática de  $\beta$ -catenina. La potenciación resultante de la proliferación celular mediada por Tcf inicia una secuencia de acontecimientos que predisponen al desarrollo del carcinoma<sup>70</sup>. Por tanto, se considera que APC es un gen «conserje» (Capítulo 8). Las mutaciones de APC constituyen la base de la PAF, mientras que son raras en la evolución del cáncer esporádico; en el 85 % de los carcinomas colorrectales pueden encontrarse mutaciones. *Es interesante señalar que la mayoría de los tumores sin mutaciones de APC tienen mutaciones de la  $\beta$ -catenina.*

**Carcinoma de colon hereditario sin poliposis (CCHSP).** Las mutaciones hereditarias de cualquiera de los cuatro genes que intervienen en la reparación del DNA son las supuestas responsables de los síndromes familiares de CCHSP. Estos genes de reparación de los desacoplamiento del DNA humano (*hMSH2*, cromosoma 2p22; *hMLH1*, cromosoma 3p21, *hPMS1*, cromosoma 2p31-33 y *hPMS2*, cromosoma 7p22) intervienen en la «lectura de pruebas» genética durante la replicación del DNA, por lo que reciben el nombre de genes «cuidadores»<sup>71</sup>. En el genoma humano, existen entre 50 000 y 100 000 secuencias de repeticiones de dinucleótidos y las mutaciones de los genes de reparación pueden detectarse por la presencia de alteraciones diseminadas en estas repeticiones, fenómeno al que se denomina *inestabilidad microsatélite*. En los pacientes que heredan un gen de reparación del DNA mutante, la actividad reparadora es normal, ya que conservan un alelo normal. Sin embargo, las células de algunos órganos (colon, estómago, endometrio) son proclives a una segunda mutación somática que

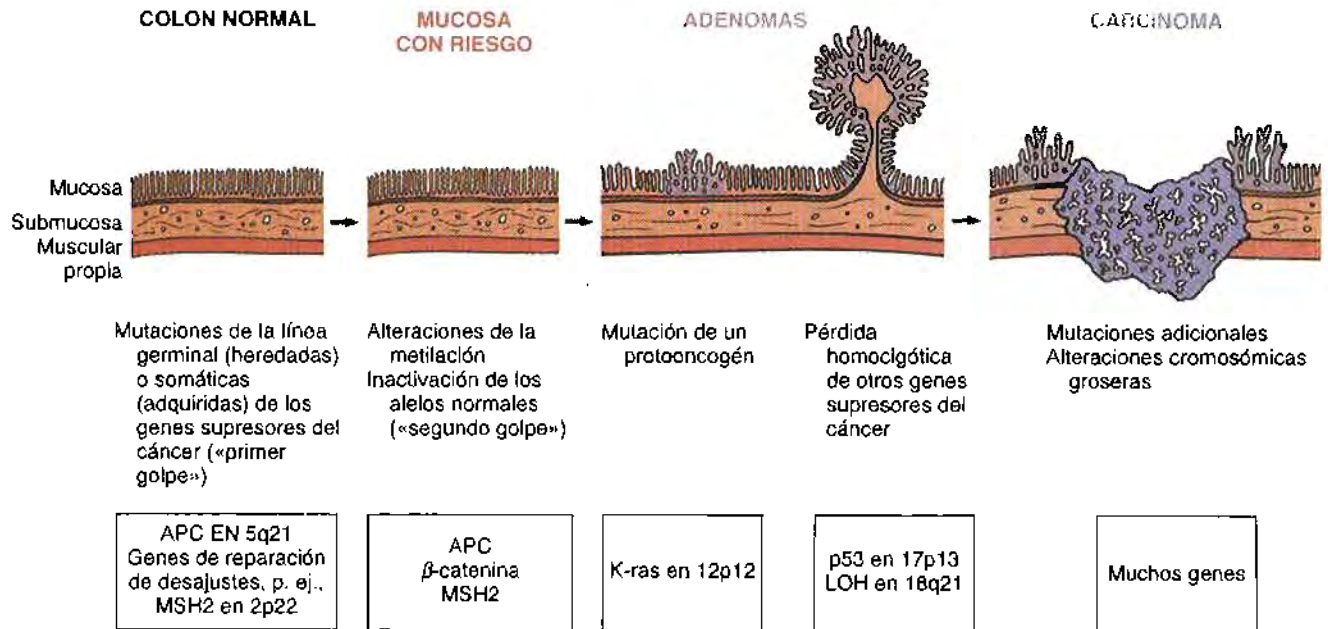


Figura 18-52

Esquema de los cambios morfológicos y moleculares que tienen lugar en la secuencia adenoma-carcinoma. Se cree que primero se produce la pérdida de una copia normal del gen «conserje» supresor del cáncer APC, la pérdida de los genes «cuidadores» de reparación del DNA (p. ej., MSH2) o la de ambos. De hecho, la personas que nacen con un alelo mutante de uno de estos genes son más propensas al desarrollo del cáncer de colon. Después se produce la pérdida de una copia normal del gen de reparación o de APC («segundo golpe»). Parece que a continuación tienen lugar las mutaciones del oncógeno *K-ras*. Otras mutaciones o pérdidas de heterocigisidad inactivan el gen supresor del cáncer *p53* y *loci* aún no definidos en el cromosoma 18q, lo que finalmente conduce a la aparición del carcinoma, en el que, a su vez, se producen otras mutaciones. Es importante señalar que, aunque ésta parece ser la secuencia temporal, la acumulación de múltiples mutaciones es más importante que el orden exacto en que se producen.

inactiva el alelo natural. A continuación, se producen tasas de mutación hasta 1000 veces superiores a las tasas normales, de manera que la mayoría de los tumores CCHSP muestran inestabilidad microsatélite. Alrededor del 10-15 % de los carcinomas de colon esporádicos tienen también mutaciones similares de los genes de reparación del DNA «cuidadores», lo que indica que en dichos tumores se han producido mutaciones somáticas (adquiridas). *De hecho, estas mutaciones representan una vía alternativa para la iniciación de la secuencia que conduce al desarrollo del carcinoma colorrectal* (Capítulo 8).

**Alteraciones de la metilación.** Una alteración distinta y reconocible precozmente en las neoplasias del colon es la pérdida de los grupos metilo del DNA (hipometilación).

**K-ras.** El gen *K-ras* (Capítulo 6) es el oncógeno activado que con mayor frecuencia se observa en los adenomas y en los cánceres de colon. *K-ras* (cromosoma 12p12) interviene en la transducción de la señal intracelular y se halla mutado en menos del 10 % de los adenomas de tamaño inferior a 1 cm, en el 50 % de los mayores de 1 cm y en el 50 % de los carcinomas.

**DCC.** Una pérdida alélica común en el cáncer de colon que afecta a 18q21 es la denominada DCC (*deleted in colon cancer*). La proteína que codifica este gen, una molécula de adhesión celular, se expresa ampliamente en la mucosa del colon. Sin embargo, su expresión se reduce o falta por completo en el 70 al 75 % de los cánceres de colon, con la consecuencia habitual de pérdida de heterocigisidad en esta región de 18q. Recientemente se puso en duda la intervención de DCC en la carcinogénesis colorrectal, ya que los ratones mutantes que carecen de ambos alelos DCC no sufren alteraciones de la bio-

logía intestinal<sup>72</sup>. Queda por determinar si, de hecho, no es un gen vecino el verdadero gen supresor del cáncer del cromosoma 18q.

**p53.** En el 70 al 80 % de los cánceres de colon se encuentran pérdidas en el cromosoma 17p, mientras que dichas pérdidas son poco frecuentes en los adenomas. Estas deleciones cromosómicas afectan al gen *p53*, lo que indica que las mutaciones de este gen aparecen tardíamente en la carcinogénesis del colon. En el Capítulo 6, se comentó la función de *p53* en la regulación del ciclo celular.

Estas consideraciones condujeron a la formulación del concepto de estadios múltiples, *multigolpe*, en la carcinogénesis del cáncer de colon. Las mutaciones de APC suelen ser las primeras y posiblemente constituyan el acontecimiento iniciador en alrededor del 80 % de los cánceres de colon esporádicos, siendo menos frecuente la contribución de las mutaciones de los genes de reparación. Durante la progresión subsiguiente desde adenoma a carcinoma, se producen otras mutaciones, como son las tardías o la pérdida de heterocigisidad en *p53* en el cromosoma 17p y en la región DCC del cromosoma 18q. *Las alteraciones acumuladas del genoma conducen al aumento progresivo del tamaño, del grado de displasia y del potencial de infiltración de las lesiones neoplásicas.*

### Carcinoma colorrectal

Prácticamente, el 98 % de todos los cánceres del intestino grueso son adenocarcinomas, y representan uno de los principales desafíos para la profesión médica debido a que nacen so-

bre pólipos y producen síntomas relativamente precoces y en un estadio generalmente curable mediante la extirpación. Con una incidencia estimada de 134 000 casos nuevos al año y unos 55 000 fallecimientos, esta enfermedad es responsable del 10 % de todas las muertes relacionadas con el cáncer en Estados Unidos<sup>8</sup>.

**Epidemiología, etiología y patogenia.** La incidencia máxima del carcinoma colorrectal se sitúa entre los 60 y 79 años; menos del 20 % afectan a personas menores de 50 años<sup>8</sup>. Cuando estos tumores se encuentran en pacientes jóvenes, deben sospecharse una colitis ulcerosa preexistente o uno de los síndromes de poliposis. Este cáncer se distribuye por todo el mundo, alcanzando sus tasas de incidencia más altas en Estados Unidos y en los países del este de Europa, mientras que estas tasas son hasta 10 veces menores en México, América del Sur y África. Estos llamativos contrastes geográficos dependen de factores ambientales, especialmente de los hábitos dietéticos<sup>74,75</sup>. Además, del estudio de la influencia de la dieta se deduce que también la obesidad y la vida sedentaria son factores de riesgo para esta enfermedad<sup>76</sup>.

Los factores dietéticos considerados favorecedores de una mayor incidencia de cáncer son<sup>76</sup>: 1) un aporte energético excesivo en relación con las necesidades, 2) un bajo contenido de fibras vegetales no absorbibles, 3) un contenido elevado de carbohidratos refinados, 4) la ingestión de carne roja y 5) una menor ingestión de micronutrientes protectores. Se ha propuesto que el escaso contenido en fibras reduce el volumen de las heces, aumenta el tiempo de tránsito fecal en el intestino y altera la flora bacteriana del intestino. La concentración de los productos de degradación oxidativos, potencialmente tóxicos, procedentes de la acción de las bacterias sobre los carbohidratos es mayor cuando el volumen de las heces es escaso y su contacto con la mucosa del colon es también más largo. Además, el elevado contenido en colesterol de las carnes rojas potencia la síntesis de ácidos biliares en el hígado, y estos ácidos, a su vez, pueden convertirse en carcinógenos potenciales por acción de las bacterias intestinales. Las dietas refinadas contienen menos vitaminas A, C y E, sustancias que actúan eliminando radicales de oxígeno. A pesar de lo interesantes que puedan parecer estas especulaciones dietéticas, los posibles mecanismos implicados siguen sin ser demostrados.

**MORFOLOGÍA.** La distribución de los cánceres en el colon y el recto es la siguiente: ciego y colon ascendente, 38 %; colon transversal, 18 %; colon descendente, 8 %; sigma, 35 % y localizaciones múltiples en el momento de la presentación, 1 %<sup>77</sup>. Así pues, el 99 % de los carcinomas son únicos, pero cuando existen varios, tienden a aparecer en regiones muy separadas del colon. Aunque la mayoría son esporádicos, alrededor de 1-3 % afectan a pacientes con síndromes familiares (es decir, poliposis adenomatosa familiar o CCHSP) o una enfermedad inflamatoria intestinal.

Aunque todos los carcinomas colorrectales comienzan como lesiones *in situ*, después evolucionan hacia patrones morfológicos distintos. **Los tumores de la parte proximal tienden a crecer como masas polipoides y exófticas (Fig. 18-53) y rara vez causan obstrucción. Los carcinomas en la porción distal del colon tienden a ser lesiones anulares que afectan a**



Figura 18-53

Carcinoma de ciego. El carcinoma exóftico se proyecta hacia la luz, pero no provoca obstrucción.

toda la luz intestinal, produciendo las llamadas constricciones «en servilletero» (Fig. 18-54). Es típico que los bordes del servilletero sean sobreelevados,



Figura 18-54

Carcinoma del colon descendente. El tumor circunferencial tiene bordes prominentes y una porción central ulcerada. Las flechas indican varios pólipos, separados del cáncer.

perlados y duros, mientras que la región central suele estar ulcerada. Las dos formas de neoplasia evolucionan hacia la invasión directa de la pared intestinal y pueden aparecer como masas subserosas y serosas blancas y duras, que a menudo fruncen la superficie serosa.

Al contrario de lo que ocurre con las macroscópicas, **las características microscópicas de los carcinomas de colon son similares en las mitades derecha e izquierda del órgano.** La diferenciación puede oscilar desde células cilíndricas altas, parecidas a las de las lesiones adenomatosas (pero que ahora infiltran la submucosa y la muscular propia) (Fig. 18-55), a masas formadas por células indiferenciadas y francamente anaplásicas. La infiltración tumoral desplaza una fuerte respuesta desmoplásica del estroma, que justifica la característica consistencia dura y firme de la mayoría de los carcinomas colorrectales. Muchos de ellos producen mucina, que secretan hacia la luz de glándulas o hacia el intersticio de la pared intestinal. Como la secreción de mucina diseca la pared intestinal, amplía la extensión de la neoplasia y agrava su pronóstico.

Existen algunas excepciones dignas de mención. En el 10 % de los carcinomas colorrectales pueden encontrarse focos de diferenciación endocrina. Otra posibilidad es que las células adopten un aspecto en anillo de sello. Los carcinomas indiferenciados de células pequeñas proceden de células endocrinas y elaboran diversos productos de secreción con actividad biológica. Algunos cánceres, sobre todo de la porción distal del colon, tienen focos de diferenciación epidermoide, por lo que reciben el nombre de **carcinomas adenoescamosos**. Por el contrario, los del canal anorrectal constituyen un grupo distinto de tumores, en los que predomina el carcinoma epidermoide.

**Manifestaciones clínicas.** Los cánceres colorrectales permanecen asintomáticos durante años; los síntomas se desarrollan de manera insidiosa, y a menudo existen durante meses y a veces años antes de que se haga el diagnóstico. Los del ciego y colon derecho se manifiestan sobre todo por fatiga, debili-

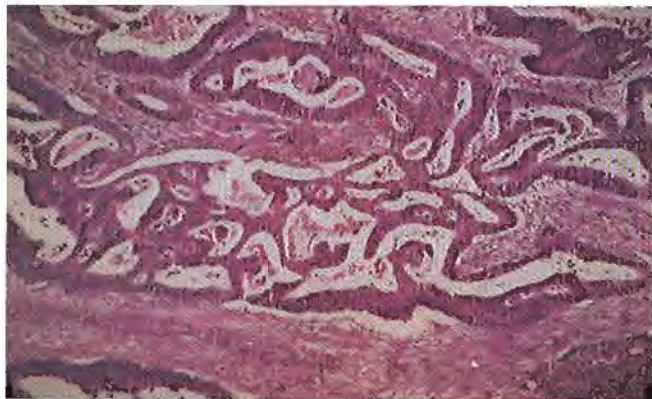


Figura 18-55

Adenocarcinoma infiltrante del colon con glándulas malignas que invaden la pared muscular.

dad y anemia ferropénica. Estas voluminosas lesiones sangran fácilmente y pueden ser descubiertas en estadios precoces, siempre que durante la colonoscopia y los estudios radiográficos se haga un examen completo del colon. Las lesiones del lado izquierdo se manifiestan por hemorragias ocultas, cambios del hábito intestinal o molestias de tipo cólico en la fosa ilíaca izquierda. En teoría, las probabilidades de hacer un descubrimiento precoz y una extirpación satisfactoria deberían ser mayores en las lesiones del lado izquierdo, ya que estos pacientes suelen tener alteraciones importantes de la función intestinal, como melena, diarrea y estreñimiento. Sin embargo, los cánceres del recto y el sigma tienden a ser más infiltrantes que las lesiones proximales en el momento del diagnóstico, por lo que su pronóstico es algo peor. *Es una máxima clínica que la anemia ferropénica en un varón anciano significa cáncer gastrointestinal mientras no se demuestre lo contrario.* En las mujeres, la situación es menos clara, ya que la causa de estas anemias puede radicar en las pérdidas menstruales, en los embarazos o en las hemorragias uterinas anormales. Las manifestaciones generales del tipo de debilidad, mal estado general y pérdida de peso son ominosas, ya que suelen significar que la enfermedad está extendida.

Todos los cánceres colorrectales se propagan por extensión directa hacia las estructuras adyacentes y por metástasis a través de los vasos linfáticos y sanguíneos. Por orden de preferencia, la propagación metastásica se dirige hacia los ganglios linfáticos regionales, el hígado, los pulmones y los huesos, a los que siguen otros muchos lugares, incluidos la membrana serosa de la cavidad peritoneal, el encéfalo y otros. En general, en el 25-30 % de los pacientes, la enfermedad es ya extensa en el momento del diagnóstico, superando las posibilidades de la cirugía curativa. Los carcinomas de la región anal infiltran localmente y metastatizan a los ganglios linfáticos regionales y a órganos alejados.

*El factor más importante en el pronóstico del carcinoma colorrectal es la extensión del tumor en el momento del diagnóstico.* Un sistema de estadificación ampliamente utilizado es el que describieron Astler y Collier en 1954 (Tabla 18-12 y Figura 18-56), que no es sino una modificación de las clasificaciones propuestas por Dukes y Kirklin<sup>78</sup>. *La estadificación sólo puede hacerse una vez extirpado el tumor y determinada la magnitud de la propagación mediante la exploración quirúrgica.*

Tabla 18-12. CLASIFICACIÓN DE ASTLER Y COLLIER DEL CARCINOMA DE COLON Y RECTO\*

Estadio tumoral	Características histológicas de la neoplasia
A	Limitado a la mucosa
B1	Infiltra la muscular propia sin atravesarla; ganglios no afectados
B2	Atraviesa la muscular propia; ganglios no afectados
C1	Infiltra la muscular propia pero sin atravesarla; ganglios afectados
C2	Atraviesa la muscular propia; ganglios afectados
D	Metástasis a distancia

\* Epónimos incorrectamente asignados: Dukes, modificada de Dukes; Dukes Kirklin. Tomado de Astler VB, Collier FA: The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. Ann Sur 139:846, 1954.

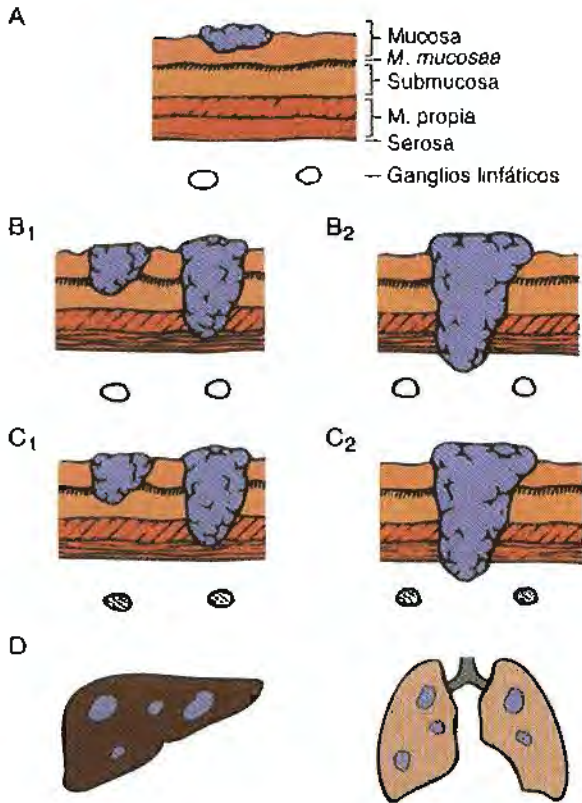


Figura 18-56

Estadificación anatomopatológica del cáncer colorrectal según el sistema de Astler y Coller. La estadificación se basa en la extensión de la infiltración local y en la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos (A a C) y en las metástasis viscerales a distancia (D).

ca y el estudio anatomopatológico. Las probabilidades de supervivencia a los 5 años de la extirpación son de prácticamente 100 % en los pacientes con lesiones en estadio A de Astler y Coller, probabilidades que disminuyen al 67 % en las lesiones de tipo B1, a 54 % en las B2, a 43 % en las C1 y a 23 % en las C2.

**Tumores carcinoides**

En la mucosa de todo el aparato gastrointestinal se encuentran células productoras de sustancias bioactivas, sobre todo hormonas peptídicas y no peptídicas, que desempeñan un papel importante en la coordinación de las funciones intestinales. Aunque derivan de células epiteliales primitivas situadas en las criptas de la mucosa, dadas su función endocrina y paracrina y su similitud con las células endocrinas de otras localizaciones, por ejemplo el páncreas, se las llama *células endocrinas*. Estas células abundan también en otros órganos, por ejemplo en el pulmón, pero el intestino aporta el mayor porcentaje de tumores originados en ellas. Otros tumores de este tipo nacen en el páncreas o tejidos peripancreáticos, los pulmones, el árbol biliar e incluso el hígado. La incidencia máxima de estas neoplasias se produce durante el sexto decenio de la vida, pero pueden aparecer a cualquier edad. Constituyen menos del 2 % de las neoplasias colorrectales malignas, pero representan el 50 % de los tumores malignos del intestino delgado.

Aunque todos los carcinoides son potencialmente malignos, su tendencia a mostrar un comportamiento agresivo de-

pende del lugar de origen, de la profundidad de la infiltración local y del tamaño del tumor. En primer lugar, *es raro que los carcinoides apendiculares y rectales metastaticen, incluso aunque presenten infiltración local*. Por el contrario, el 90 % de los carcinoides gástricos, ileales y cólicos que alcanzan la mitad de la capa muscular tienen metástasis ganglionares y a distancia en el momento del diagnóstico, sobre todo cuando su tamaño supera los 2 cm.

Al igual que las células endocrinas intestinales normales, las células de los tumores carcinoides pueden sintetizar y secretar distintas sustancias bioactivas y hormonas. Aunque estos tumores pueden secretar múltiples productos, cuando uno de ellos secreta un producto predominante asociado a la aparición de un síndrome clínico, suele ser llamado por el nombre correspondiente (p. ej., gastrinoma, somatostatina, insulina).

**MORFOLOGÍA.** El apéndice es la localización más frecuente de los tumores carcinoides intestinales, seguido del intestino delgado (sobre todo el íleon), el recto, el estómago y el colon. Sin embargo, la mitad de todos los que llegan a manifestarse clínicamente podrían ser de origen rectal. Los que nacen en el estómago y el íleon suelen ser multicéntricos, mientras que los restantes tienden a ser lesiones solitarias. En el apéndice, forman tumefacciones bulbosas en la punta y es frecuente que oblitren la luz. En cualquier localización intestinal, forman masas intramurales o submucosas que dan lugar a pequeñas elevaciones polipoides o en meseta, rara vez mayores de 3 cm de diámetro (Fig. 18-57A). La mucosa que los reviste puede estar intacta o ulcerada y el tumor puede permear la pared intestinal, infiltrando el mesenterio. **Una característica típica es su aspecto sólido y amarillento-bronceado al corte.** Pueden provocar angulaciones o plegamientos suficientes para obstruir la luz intestinal. Cuando existen metástasis viscerales, suelen ser nódulos pequeños y dispersos que rara vez alcanzan el tamaño de las lesiones primarias. Es interesante señalar que **los carcinoides rectales y apendiculares no metastatizan casi nunca.**

Histológicamente, las células neoplásicas pueden formar islotes separados, trabéculas, bandas, glándulas o sábanas indiferenciadas. Sea cual sea su organización, las células tumorales son monótonamente similares, con escaso citoplasma granular eosinófilo y núcleo redondeo u oval moteado. En la mayoría de los casos, las variaciones del tamaño nuclear y celular son mínimas y las mitosis son raras o inexistentes (Fig. 18-57B). En ocasiones, hay una anaplasia más importante y, a veces, se observa secreción de mucina dentro de las propias células o en formaciones glandulares. Con el microscopio electrónico (Fig. 18-57C), las células de la mayor parte de los tumores contienen gránulos de secreción bien formados y rodeados de membrana, con centros osmófilos (gránulos de núcleo denso). La mayoría de los carcinoides contienen cromogranina A, sinaptofisina y enolasa neuronal específica. En ocasiones, es posible identificar péptidos hormonales específicos con técnicas de inmunohistoquímica.



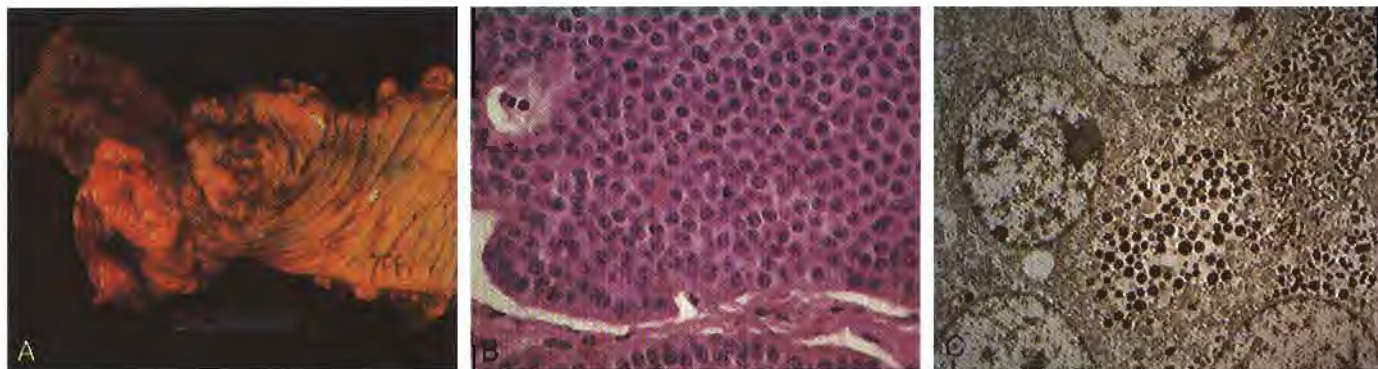


Figura 18-57

Tumor carcinóide. A. Múltiples tumores en la unión ileocecal. B. Las células tumorales muestran un aspecto monótono, con un delicado estroma fibrovascular entre ellas. C. Micrografía electrónica en la que se aprecian cuerpos de núcleo denso en el citoplasma.

**Manifestaciones clínicas.** Los carcinoides gastrointestinales pueden producir síntomas locales debidos a la angulación o a la obstrucción del intestino delgado. Muchos (sobre todo los rectales y apendiculares) son asintomáticos y sólo se encuentran incidentalmente. Los productos de secreción de algunos carcinoides producen distintos síndromes endocrinos, dependiendo de su localización anatómica. Los carcinoides gástricos, peripancreáticos y pancreáticos pueden liberar sus productos directamente a la circulación sistémica, dando lugar a un *síndrome de Zollinger-Ellison* secundario a la producción excesiva de gastrina, a un síndrome de Cushing asociado a la secreción de hormona adrenocorticotropa, a hiperinsulinismo o a otros cuadros. En algunos casos, estos tumores tienen tamaños inferiores a 1 cm, lo que los hace extraordinariamente difíciles de encontrar, incluso durante la exploración quirúrgica.

Algunas neoplasias producen un claro *síndrome carcinóide* (Tabla 18-13), que aparece en el 1 % de todos los pacientes con tumores carcinoides y en el 20 % de los que tienen metástasis generalizadas. La causa precisa del síndrome carcinóide sigue siendo oscura, pero se cree que gran parte de sus manifestaciones dependen de la producción excesiva de serotonina

(5-hidroxitriptamina [5-HT]). En la sangre y en la orina de la mayoría de los pacientes con síndrome carcinóide clásico se encuentran niveles elevados de 5-HT y de su metabolito, el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA). En el hígado, la 5-HT es degradada a 5-HIAA, funcionalmente inactivo. Por tanto, para que se desarrolle el síndrome a partir de un tumor gastrointestinal, es necesario que existan metástasis hepáticas. Sin embargo, no debe sorprender que, para la aparición del síndrome con carcinoides de otros órganos, como los pulmones o los ovarios, no sean necesarias las metástasis hepáticas. Otros productos de secreción de los carcinoides, como la histamina, la bradiceína, la calcitonina y las prostaglandinas, pueden contribuir también a las manifestaciones del síndrome.

La tasa global de supervivencia a los 5 años de los carcinoides (excluidos los apendiculares) es de 90 %. Incluso en el caso de tumores del intestino delgado con metástasis hepáticas, la cifra supera el 50 %. Sin embargo, la enfermedad diseminada suele provocar la muerte.

## LINFOMA GASTROINTESTINAL

Cualquier segmento del aparato gastrointestinal puede resultar afectado secundariamente durante la diseminación sistémica de un linfoma no hodgkiniano. Hasta el 40 % de los linfomas se originan fuera de los ganglios linfáticos, y el intestino es la localización extraganglionar más frecuente. Por otro lado, alrededor del 1-4 % de todas las neoplasias gastrointestinales malignas son linfomas. *Por definición, en los linfomas gastrointestinales primarios no hay afectación hepática, esplénica ni de la médula ósea en el momento del diagnóstico; sí pueden estar afectados los ganglios linfáticos regionales. En ocasiones, los linfomas gastrointestinales primarios aparecen como neoplasias esporádicas, pero son más frecuentes en determinadas poblaciones: 1) pacientes con gastritis por Helicobacter, 2) nativos de la región mediterránea, 3) pacientes con inmunodeficiencias congénitas, 4) personas infectadas por el VIH, 5) individuos que reciben tratamiento inmunosupresor y 6) pacientes con enfermedad celíaca.*

■ Los linfomas esporádicos, también llamados de tipo occidental, son la forma más frecuente de la enfermedad en el hemisferio occidental. Parecen proceder de las células B

Tabla 18-13. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL SÍNDROME CARCINOIDE

- Trastornos vasomotores
  - Sofores cutáneos y cianosis aparente (casi todos los pacientes)
- Hipermotilidad intestinal
  - Diarrea, cólicos, náuseas, vómitos (casi todos los pacientes)
- Crisis asmáticas de broncoconstricción
  - Tos, sibilancias, disnea (alrededor de la tercera parte de los pacientes)
- Hepatomegalia
  - Hígado nodular por metástasis (algunos pacientes)
- Fibrosis sistémica (algunos pacientes)
  - Afectación cardíaca
    - Engrosamiento y estenosis de las válvulas pulmonar y tricúspide
    - Fibrosis endocárdica, sobre todo del ventrículo derecho (en los carcinoides bronquiales hay afectación del ventrículo izquierdo)
  - Fibrosis retroperitoneal y pélvica
  - Placas de colágeno en la pleura y en la íntima de la aorta

del tejido linfoide asociado a la mucosa intestinal (MALT) (descrito anteriormente) y difieren de los linfomas extraganglionares en que: 1) durante las primeras fases de la enfermedad, muchos se comportan como tumores focales y son susceptibles de extirpación quirúrgica, 2) las recidivas pueden afectar exclusivamente al aparato gastrointestinal, 3) los cambios genotípicos difieren de los observados en los linfomas ganglionares: existe una translocación peculiar (11;18) que sólo se encuentra en los linfomas MALT, mientras que la prevalencia de los reordenamientos *c-myc* es poco frecuente. Este tipo de linfomas gastrointestinales suele afectar a adultos, no muestra predilección por un sexo determinado y puede aparecer en cualquier región: estómago (55-60 % de los casos), intestino delgado (25-30 %), colon proximal (10-15 %) y colon distal (hasta 10 %). Es raro encontrarlos en el apéndice o en el esófago. Se ha propuesto que la producción aleatoria de alteraciones genéticas del tipo de t(11;18) causaría la propagación de una población monoclonal de células  $\beta$ , que dependen para su crecimiento de las citocinas elaboradas por las células T colaboradoras como respuesta a *H. pylori*<sup>79</sup>. Por tanto, estos tumores permanecen localizados en el estómago durante largos períodos y sólo se diseminan en fases muy avanzadas de su evolución. El tratamiento de la infección por *Helicobacter* con antibióticos permite a menudo lograr la regresión del tumor, lo que respalda aún más la importancia patogénica del microorganismo<sup>79</sup>.

- **Los linfomas asociados a la enfermedad celíaca** aparecen en pacientes con síndromes de malabsorción de larga evolución, que pueden corresponder o no a una verdadera enteropatía por sensibilidad al gluten. Afectan a personas relativamente jóvenes (30 a 40 años), a menudo tras una historia de 10 ó 20 años de malabsorción sintomática. Otra posibilidad es que el desarrollo del linfoma se asocie a una enteropatía difusa con malabsorción. Esta forma de linfoma aparece con mayor frecuencia en la parte proximal del intestino delgado. Suele estar formado por células T, posiblemente como respuesta a los antígenos derivados del gluten; su pronóstico global es malo.
- **El linfoma mediterráneo** es una forma poco frecuente de linfoma de células B que ocurre en pacientes de ascendencia mediterránea con antecedentes de plasmocitosis difusa crónica de la mucosa. Las células plasmáticas sintetizan una cadena pesada anormal de la IgA que ha perdido la porción variable. Una proporción elevada de enfermos sufren malabsorción antes de desarrollar el linfoma. Este cuadro se denomina también *enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado*. A veces, regresa tras un tratamiento antibiótico, lo que indica que la infección bacteriana desempeña algún papel en su patogenia.

**MORFOLOGÍA.** El aspecto macroscópico de los linfomas gastrointestinales puede ser muy variado. Como todo el tejido linfoide se encuentra en la mucosa o en la submucosa, las lesiones iniciales aparecen como expansiones en forma de placa de las dos capas mencionadas. Las lesiones que infiltran de manera difusa pueden producir un engrosamiento de toda la pared, con borramiento de los pliegues de la mucosa sprayacente y ulceración focal. Otros pue-

den ser polipoides y protruir hacia la luz intestinal, o formar grandes masas fungosas y ulceradas. La infiltración de la muscular propia por el tumor diseca las fibras musculares, destruyéndolas progresivamente. Por ello, las lesiones avanzadas suelen producir alteraciones de la movilidad con obstrucción secundaria. A veces, los tumores grandes se perforan por carecer del sostén del estroma; la reducción de la masa tumoral durante la quimioterapia también puede conducir a la perforación.

Las características histológicas varían según el tipo. En los **linfomas MALT** del estómago, los pequeños linfocitos de contorno nuclear irregular expanden la mucosa e infiltran las glándulas epiteliales, produciendo las llamadas lesiones linfoepiteliales. También suelen observarse centros germinales de aspecto reactivo y un número variable de células plasmáticas neoplásicas. Los **linfomas mediterráneos** son similares a los linfomas MALT, salvo por el mayor número de células plasmáticas. Los **linfomas asociados a la enfermedad celíaca** tienden a originarse en el yeyuno y a formar placas multifocales ulceradas, masas o estenosis; sus células suelen ser grandes y pleomorfas. En conjunto, la mayoría de los linfomas gastrointestinales son de células B (> 95 %). Los tumores de células T son raros y casi siempre afectan a pacientes con enfermedad celíaca.

**Manifestaciones clínicas.** Aunque los linfomas gastrointestinales pueden descubrirse durante el estudio de una obstrucción o de una pérdida de sangre, su comienzo suele ser insidioso y sólo dan lugar a síntomas vagos de debilidad y pérdida de peso. En general, el pronóstico de los linfomas primarios es mejor que el de otras localizaciones. La supervivencia a los 10 años de los pacientes con enfermedad limitada a la mucosa o a la submucosa es casi del 85 %. El diagnóstico precoz es esencial para la supervivencia; por tanto, los linfomas gástricos suelen tener mejor pronóstico a largo plazo que los de intestino delgado y grueso. Los factores más importantes para el pronóstico son la profundidad de la infiltración local, el tamaño del tumor, su grado histológico y la extensión a órganos adyacentes<sup>80</sup>.

## TUMORES MESENQUIMALES

Los tumores mesenquimales pueden surgir en cualquier localización del aparato digestivo. Los lipomas tienden a afectar a la submucosa del intestino, tanto delgado como grueso, y en la válvula ileocecal puede producirse una hipertrofia lipomatosa. En la pared muscular de cualquier segmento intestinal pueden originarse distintos tipos de lesiones de células fusiformes. La gran mayoría de estos tumores proceden del músculo liso, por lo que pueden diagnosticarse como *leiomiomas* o *leiomiomas*. Sin embargo, los métodos inmunohistoquímicos revelan que algunos poseen características de tipo nervioso, histiocitario o dendrítico. Como todos estos tumores, aunque heterogéneos, se comportan de forma clínicamente similar, han sido agrupados con la denominación de *tumores del estroma gastrointestinal*<sup>81</sup>. Estos tumores, tanto benignos como malignos, pueden encontrarse a cualquier edad y en personas de ambos sexos. El *sarcoma de Kaposi* se comenta en otro lugar (Capítulo 12).

**MORFOLOGÍA.** Los lipomas y los tumores benignos del estroma suelen ser nódulos duros y bien delimitados (casi siempre < 4 cm de diámetro), que nacen en la submucosa o en la muscular propia. La mucosa que los reviste aparece distendida y atenuada. Rara vez alcanzan mayor tamaño y producen una elevación hemisférica de la mucosa, con ulceración de la cúpula. Los tumores malignos del estroma (sobre todo leiomiomas) tienden a producir grandes masas intramurales, que acaban ulcerándose hacia la luz y proyectándose bajo de la serosa hacia el espacio peritoneal. Al corte, los tumores del estroma tienen un típico aspecto blando, de carne de pescado, son algo lobulados y a menudo muestran áreas de hemorragia, necrosis o quistificación. Histológicamente, los lipomas, los leiomiomas y los leiomiomas son similares a los encontrados en cualquier otra localización (Capítulo 8). La evolución

agresiva (p. ej., de leiomiomas y leiomiomas) se asocia a un tamaño grande y a un elevado índice mitótico.

**Manifestaciones clínicas.** La mayoría de los tumores mesenquimales son asintomáticos. En el estómago, las lesiones de mayor tamaño (benignas o malignas) pueden producir síntomas similares a los de la úlcera péptica, sobre todo hemorragias que, a veces, son masivas. Las lesiones intestinales pueden manifestarse con hemorragia y, en el caso del intestino delgado, con obstrucción o invaginación. Los tumores benignos son fácilmente extirpables. En general, la extirpación quirúrgica es también posible en las lesiones malignas, ya que tienden a crecer como neoplasias cohesivas. La tasa de supervivencia a los 5 años es, en el caso de los leiomiomas, de 50 % a 60 %. No obstante, alrededor de la tercera parte de los casos dan lugar a metástasis.



## Apéndice

### APÉNDICE NORMAL

Desde el punto de vista de su desarrollo, el apéndice es un órgano residual de lo que, en otro caso, sería un ciego voluminoso. El apéndice del adulto mide, como promedio, 7 cm de longitud y se encuentra parcialmente fijado por una extensión del mesenterio procedente del ileon adyacente; su función se desconoce. Posee las mismas capas que el resto del intestino y su mucosa es de tipo cólico. Una característica peculiar de este órgano es la extraordinaria riqueza del tejido linfoide de su mucosa y submucosa, que en los individuos jóvenes forma una capa completa de folículos germinales y pulpa linfoide. A lo largo de la vida, este componente linfoide sufre una atrofia progresiva hasta llegar a desaparecer en edades avanzadas. En los ancianos, el apéndice y, sobre todo, su porción distal, experimenta a veces una obliteración fibrosa.

### PATOLOGÍA

Las enfermedades del apéndice ocupan una parte importante de la práctica quirúrgica; la apendicitis es el cuadro abdominal agudo para el que se recurre con más frecuencia al cirujano. Se trata de una de las entidades médicas mejor conocidas y también uno de los problemas diagnósticos más difíciles a los que debe enfrentarse el médico de urgencias. En el diagnóstico diferencial hay que incluir prácticamente todos los procesos agudos de la cavidad abdominal, así como algunos trastornos agudos de los órganos torácicos.

### Apendicitis aguda

La inflamación en la fosa ilíaca derecha era considerada una enfermedad no quirúrgica del ciego (tiflitis o peritiflitis) hasta que Fitz<sup>82</sup> describió la apendicitis aguda como una entidad separada, en 1886. La inflamación apendicular se asocia a obstrucción en el 50 al 80 % de los casos, generalmente en forma de un fecalito o, con menos frecuencia, de un cálculo biliar, un tumor o una acumulación de lombrices (*Oxiuriasis vermicularis*). La secreción continua de líquido mucinoso en la víscera obstruida produce probablemente un aumento progresivo de la presión intraluminal, suficiente para producir el colapso de las venas de drenaje. La lesión isquémica así creada favorece la proliferación bacteriana, con mayor edema inflamatorio y exudación, lo que agrava aún más el defecto de la irrigación. No obstante, en una minoría significativa de los apéndices inflamados no se encuentra obstrucción y la patogenia de la inflamación sigue siendo desconocida.

**MORFOLOGÍA.** En los estadios iniciales, sólo se encuentra un ligero exudado neutrófilo en la mucosa, la submucosa y la muscular propia. Los vasos subserosos aparecen congestivos y, a menudo, existe un discreto infiltrado neutrófilo perivascular. La reacción inflamatoria transforma la brillante serosa normal en una membrana roja, granulosa y opaca; esta transformación significa para el cirujano una **apendicitis aguda simple**. En estadios más avanzados, el intenso infiltrado neutrófilo genera una reacción fibrinopurulenta de la serosa (Fig. 18-58). Si el proceso inflamatorio aumenta, se producirá un absceso de la pared.



Figura 18-58

Apendicitis aguda. El apéndice inflamado de la parte inferior está enrojecido, tumefacto y cubierto por un exudado fibrinoso. Como comparación, arriba se muestra un apéndice normal.

acompañado por ulceración y focos de necrosis supurativa en la mucosa. Este estadio constituye la **apendicitis aguda flemosa**. La aparición de grandes áreas de ulceración hemorrágica verdosa en la mucosa, con una necrosis gangrenosa de aspecto verde negro que se extiende por la pared hasta la serosa, constituye la **apendicitis aguda gangrenosa**, que evoluciona rápidamente a la rotura y a la peritonitis supurada.

**El criterio histológico para el diagnóstico de apendicitis aguda es la infiltración por neutrófilos de la capa muscular.** En general, también existen neutrófilos en la mucosa, que se halla ulcerada. Como el drenaje de un exudado en el apéndice de una infección del aparato digestivo (p. ej., por *Campylobacter*) puede producir también infiltrados neutrófilos en la mucosa, para establecer el diagnóstico de apendicitis es preciso que la inflamación afecte a la capa muscular.

**Manifestaciones clínicas.** La apendicitis aguda es principalmente una enfermedad de los adolescentes y adultos jóvenes, pero puede ocurrir a cualquier edad y afecta algo más a los varones que a las mujeres. Clásicamente, la apendicitis aguda produce unas manifestaciones típicas en una secuencia determinada: 1) dolor, primero periumbilical y después localizado en la fosa ilíaca derecha, 2) náuseas, vómitos o ambos, 3) sensibilidad abdominal, sobre todo en la región del apéndice, 4) fiebre ligera y 5) leucocitosis de hasta 15 000 a 20 000 células/mm<sup>3</sup>. Sin embargo, es más frecuente no encontrar esta presentación clásica que encontrarla. Aunque generalmente el enfermo tiene náuseas, vómitos y dolor, la sensibilidad puede faltar o ser máxima en una localización atípica. En algunos casos, un apéndice retrocecal puede dar lugar a dolor en el flanco derecho o en la pelvis, mientras que un colon malrotado puede hacer que los síntomas de la apendicitis aparezcan en la fosa ilíaca izquierda. La leucocitosis periférica puede ser mínima o tan alta como para suge-

rir otros diagnósticos. Las presentaciones no clásicas son más frecuentes en los niños pequeños y en los ancianos, poblaciones en las que pueden producirse muchas otras urgencias abdominales.

En general, se acepta que los cirujanos muy competentes establecen diagnósticos positivos falsos de apendicitis aguda y extirpan el órgano en alrededor del 20 al 25 % de los casos<sup>83</sup>, aunque las nuevas técnicas de imagen podrían ayudar a reducir esta tasa de positivos falsos<sup>84</sup>. *Las molestias y riesgos asociados a una laparotomía exploradora en la que se descubre la ausencia de enfermedad están ampliamente compensados por la morbilidad y la mortalidad (alrededor del 2 %) de las perforaciones apendiculares.* Junto a la perforación, la apendicitis provoca otras complicaciones más raras, como son la pyleflebitis con trombosis del drenaje venoso portal, los abscesos hepáticos y la bacteriemia. En los casos en que el apéndice es normal, lo más frecuente es que no se encuentre ninguna otra enfermedad durante la exploración abdominal. Los cuadros definidos que pueden simular una apendicitis son la linfadenitis mesentérica, generalmente secundaria a enterocolitis (generalmente no diagnosticada) por *Yersinia* o virus, infección viral sistémica, salpingitis aguda, embarazo ectópico, *mittelshmerz* (dolor causado por una hemorragia pélvica banal en el momento de la ovulación), fibrosis quística y diverticulitis de Meckel.

La **inflamación crónica verdadera** del apéndice es difícil de definir como entidad anatomopatológica, aunque a veces el hallazgo de tejido de granulación y de fibrosis asociados a una inflamación aguda o crónica del apéndice hacen pensar en una apendicitis aguda en fase de organización. Es mucho más frecuente que los ataques agudos recidivantes sustenten un cuadro aparentemente crónico. Como en algunas personas el apéndice es un mero cordón fibroso desde el nacimiento, no puede admitirse que la fibrosis apendicular sea el resultado de una inflamación previa.

## Tumores del apéndice

El tumor apendicular más frecuente es el carcinoide, ya estudiado. Suele descubrirse de forma incidental con ocasión de una intervención o al estudiar la pieza extirpada. En la mayoría de los casos, afecta a la punta del órgano, donde produce una masa bulbosa sólida de hasta 2 a 3 cm de diámetro. Aunque puede mostrar infiltración intra y transinural, las metástasis ganglionares son raras y la diseminación a distancia lo es más aún.

Los adenomas convencionales o los adenocarcinomas no productores de mucina del apéndice pueden causar un aumento del tamaño del órgano, típico de una neoplasia. También pueden encontrarse en esta localización pólipos hiperplásicos. Los tumores mesenquimales benignos y malignos son similares a los de otras áreas.

## MUCOCELE Y PSEUDOMIXOMA PERITONEAL

Los tumores mucinosos del apéndice suelen desarrollarse en los adultos y constituyen un espectro que va desde el mucocèle inocuo al adenocarcinoma secretor de mucina. En este último caso puede producirse propagación intraperitoneal.

**MORFOLOGÍA.** Todas las lesiones mucinosas se asocian a dilatación apendicular secundaria a las secreciones mucinosas. En el caso del **mucocele**, se produce un aumento globuloso del apéndice debido al moco espeso, generalmente consecuencia de la obstrucción por un fecalito o por otra lesión, como una estenosis inflamatoria. Finalmente, la distensión produce atrofia de las células mucosas secretoras de mucina, lo que basta para interrumpir la secreción. En ocasiones, el responsable es un foco de epitelio hiperplásico productor de mucina. Este cuadro suele ser asintomático; es raro que el mucocele se rompa, dejando salir el moco, por lo demás inocuo, hacia la cavidad peritoneal.

La neoplasia mucinosa más frecuente es el **cistoadenoma mucinoso**, que sustituye a la mucosa apendicular normal y produce distensión del órgano, debida a la acumulación de moco. La dilatación de la luz se asocia a perforación apendicular en el 20 % de los casos, dando lugar a colecciones localizadas de moco unidas a la serosa del apéndice o libres en la cavidad peritoneal. Sin embargo, el estudio histológico del moco no revela células malignas.

La frecuencia de los **cistoadenocarcinomas mucinosos** es la quinta parte que la de los cistoadenomas. Macroscópicamente, producen una dilatación quística del apéndice, que aparece lleno de mucina y de aspecto similar al de un cistoadenoma benigno. Sin embargo, son frecuentes la penetración de la pared apendicular por células infiltrantes y la propagación más allá del apéndice en forma de implantes peritoneales localizados o diseminados (Fig. 18-59). Cuando está plenamente desarrollada, la proliferación celular continua y la secreción de moco ocupan el abdomen con una mucina semisólida y adherente, produciendo el llamado **pseudomixoma peritoneal**. Pueden encontrarse células neoplásicas poco diferenciadas, que permiten dis-



Figura 18-59

Cistoadenocarcinoma mucinoso en un apéndice muy aumentado de tamaño.

tinguir este proceso de los cuadros benignos asociados a la salida de mucina. Los casos en los que un pseudomixoma peritoneal va acompañado tanto de un adenocarcinoma apendicular como de otro mucinoso ovárico suelen adscribirse a la diseminación de la lesión apendicular primaria.<sup>85</sup>

**Manifestaciones clínicas.** Los mucoceles suelen ser hallazgos incidentales. Los cistoadenomas y adenocarcinomas mucinosos pueden presentarse con dolor atribuible a la distensión de la víscera. La situación diagnóstica típica es la laparotomía por una posible apendicitis aguda. Cuando las lesiones se limitan a la pieza extirpada (apéndice o una extirpación más radical), el pronóstico es excelente. El pseudomixoma peritoneal puede mantenerse controlado durante años con repetidos procesos de reducción de masa, pero en la mayoría de los casos provoca inexorablemente un desenlace mortal.



## Peritoneo

### INFLAMACIÓN

La peritonitis puede ser consecuencia de una invasión bacteriana o de una irritación química. Sus causas más frecuentes son:

- **Peritonitis estéril**, por salida de bilis o enzimas pancreáticas en escasa cantidad.
- **Perforación o rotura del sistema biliar**, que causa una peritonitis muy irritante, habitualmente complicada por una sobreinfección bacteriana.
- **Pancreatitis aguda hemorrágica** (Capítulo 20), con extravasación de enzimas pancreáticas, digestión del tejido adiposo y producción de ácidos grasos que, a su vez, precipi-

tan con el calcio y forman acumulaciones de un material blanco, con aspecto de tiza, en las zonas de digestión y necrosis de la grasa. En el líquido peritoneal pueden encontrarse glóbulos de grasa flotando libremente; la permeación bacteriana de la pared intestinal conlleva la producción de un franco exudado supurativo que aparece después de 24 a 48 horas.

- **Intervenciones quirúrgicas:** la reacción al material extraño introducido durante una intervención quirúrgica, por ejemplo talco, suele ser localizada y mínima, y consiste en un tejido fibroso que contiene granulomas de tipo cuerpo extraño. La abrasión de las superficies serosas efectuada durante una intervención quirúrgica puede producir adherencias fibrosas entre distintas estructuras viscerales que, aunque

suelen ser asintomáticas, en ocasiones favorecen la herniación interna o la obstrucción intestinal.

- **Cuadros ginecológicos:** la endometriosis puede introducir sangre irritante en la cavidad peritoneal y los quistes dermoides rotos pueden despertar una intensa reacción granulomatosa intestinal.

## Infección peritoneal

La peritonitis bacteriana es prácticamente siempre secundaria al paso de las bacterias a través de la pared de una víscera hueca o de su rama. Las enfermedades que con mayor frecuencia producen este tipo de diseminaciones bacterianas son *la apendicitis, la úlcera péptica perforada, la colecistitis, la diverticulitis, la estrangulación del intestino, la salpingitis aguda, los traumatismos abdominales y la diálisis peritoneal*. En estos casos, se encuentran prácticamente todos los microorganismos bacterianos, aunque los más frecuentes son *E. coli*, estreptococos  $\alpha$ -hemolíticos y  $\beta$ -hemolíticos, *S. aureus*, enterococos, bacilos gramnegativos y *C. perfringens*. Este último es un residente habitual del colon que contribuye a la peritonitis, aunque rara vez produce gangrena gaseosa en la cavidad abdominal. Las infecciones ginecológicas pueden deberse a *gonococos* o *Chlamydia*.

La *peritonitis bacteriana espontánea* puede aparecer en ausencia de un foco de contaminación evidente. Es una entidad poco frecuente que se observa sobre todo en niños, especialmente en los que sufren un síndrome nefrótico. En los adultos, el 10 % de los pacientes cirróticos con ascitis desarrollan peritonitis bacteriana espontánea en el curso de su enfermedad. Los agentes causales habituales son, en ese último caso, *E. coli* y neumococos, y aunque se desconoce la vía por la que llegan al peritoneo, es posible que lo hagan a través de la sangre.

**MORFOLOGÍA.** Según la duración de la peritonitis, la membrana muestra las alteraciones siguientes. Unas 2 a 4 horas después del inicio, la superficie peritoneal pierde su aspecto gris y brillante y se vuelve opaca y deslustrada. En ese momento, existe una pequeña acumulación de líquido esencialmente seroso o algo turbio. Más tarde, el exudado se hace cremoso y claramente purulento. En algunos casos, puede ser muy denso y plástico, e incluso semisólido, sobre todo en los pacientes deshidratados. En muchos casos puede quedar localizado por el epiplón y las vísceras, limitándose a una pequeña zona de la cavidad abdominal. En la peritonitis generalizada, el exudado se puede acumular debajo o encima del hígado, formando **abscesos subhepáticos o subdiafragmáticos**. Las colecciones englobadas por la transcavidad de los epiplones pueden constituir focos permanentes de infección residual.

El proceso inflamatorio es el típico de las infecciones bacterianas agudas de cualquier localización y produce la característica infiltración por neutrófilos con exudado fibrinopurulento. La reacción suele ser superficial y no penetra profundamente en las estructuras viscerales ni en la pared abdominal. La **peritonitis tuberculosa** tiende a causar un exudado plástico, sembrado de diminutos granulomas pálidos.

Estos procesos inflamatorios pueden curar de manera espontánea o con tratamiento. Durante la curación, pueden producirse los siguientes acontecimientos: 1) **el exudado desaparece por completo sin dejar fibrosis residual**, 2) **persisten abscesos residuales encapsulados, que pueden terminar por curar o actuar como focos de origen de nuevas infecciones**, o 3) **el exudado se organiza, con formación de adherencias fibrosas que pueden ser muy delicadas o muy densas**.

## Otros trastornos

**Retroperitonitis esclerosante.** A veces, se produce un denso crecimiento fibromatoso de los tejidos retroperitoneales, al que se denomina *retroperitonitis esclerosante* o *fibromatosis retroperitoneal* que, en algunos casos, afecta también al mesenterio. Este cuadro produce obstrucción ureteral, por lo que se comentará en el Capítulo 22.

**Quistes mesentéricos.** En ocasiones, se encuentran formaciones quísticas pequeñas o grandes en los mesenterios de la cavidad abdominal o unidos al revestimiento peritoneal de la pared del abdomen. Estos quistes pueden plantear problemas clínicos difíciles debido a que, con la palpación, aparecen como tumores abdominales. Se han propuesto muchas clasificaciones, pero la más utilizada es la basada en sus orígenes patogénicos: 1) los que se originan en canales linfáticos secuestrados, 2) los que derivan de divertículos intestinales producidos durante el desarrollo del intestino anterior o posterior, 3) los procedentes de la cresta urogenital o de sus derivados (es decir, la vía urinaria y los aparatos genitales masculino y femenino), 4) los derivados de infecciones encapsuladas o producidos tras pancreatitis, a los que es mejor llamar *pseudoquistes* (véase anteriormente) y 5) los de origen maligno, relacionados en la mayor parte de las ocasiones con la afectación peritoneal por adenocarcinomas intraabdominales.

## TUMORES

Prácticamente todos los tumores del peritoneo son malignos y pueden clasificarse en primitivos y secundarios. Los *primitivos* se originan en el mesotelio del peritoneo y son extraordinariamente raros; se denominan *mesoteliomas*. Son idénticos a los mesoteliomas pleurales y pericárdicos (Capítulo 16). Al igual que los tumores supradiafragmáticos, los mesoteliomas peritoneales se asocian a la exposición al amianto en al menos el 80 % de los casos. Sigue siendo un misterio la forma en que el amianto inhalado induce una neoplasia peritoneal.

Los tumores *secundarios* del peritoneo son, por el contrario, muy frecuentes. En cualquier forma de cáncer avanzado puede producirse la penetración hasta la membrana serosa o su siembra metastásica (carcinomatosis peritoneal). Los tumores que con mayor frecuencia producen implantes serosos difusos son los ováricos y los pancreáticos. Los adenocarcinomas apendiculares, como ya se comentó, pueden dar lugar a pseudomixomas peritoneales. No obstante, cualquier neoplasia maligna intraabdominal puede provocar una siembra peritoneal e incluso pueden hacerlo los tumores extraabdominales.

Deben mencionarse también los tumores poco frecuentes, procedentes de los tejidos retroperitoneales (p. ej., grasa, tejido fibroso, vasos sanguíneos, linfáticos, nervios y ganglios linfáticos paraaórticos). En estas estructuras, pueden originarse tumores benignos o malignos derivados de las células mesenquimales correspondientes y que son similares a los encontrados en cualquier otra localización del organismo.

AGRADECIMIENTO: Se agradece a los Drs. Yogeshwar Doyal y Ronald A. DeLellis el permiso para usar el material del capítulo «El aparato gastrointestinal» de la cuarta edición de este libro.

## REFERENCIAS

- DeNardi FG, Riddell RH: The normal esophagus. *Am J Surg Pathol* 15:296, 1991.
- Storch WB, et al: Autoantibodies to Auerbach plexus in achalasia. *Cell Mol Biol* 41:1033, 1995.
- Weiss S, Mallory GK: Lesions of cardiac orifice of the stomach produced vomiting. *JAMA* 98:1353, 1932.
- Galmiche J-P, Janssens J: The pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease: an overview. *Scand J Gastroenterol* 30(suppl 211):7, 1995.
- Riddell RH: The biopsy diagnosis of gastroesophageal reflux disease, «carditis», and Barrett esophagus, and sequelae of therapy. *Am J Surg Pathol* 20(suppl 1):S31, 1996.
- Spechler SJ, Goyal RK: The columnar-lined esophagus, intestinal metaplasia, and Norman Barrett. *Gastroenterology* 110:614, 1996.
- Haggitt RC: Barrett esophagus, dysplasia, and adenocarcinoma. *Hum Pathol* 25:982, 1994.
- Landis SH, et al: Cancer statistics, 1998. *CA Cancer J Clin* 48:6, 1998.
- Riddell RH, Path FRC: Early detection of neoplasia of the esophagus and gastroesophageal junction. *Am J Gastroenterol* 91:583, 1996.
- Turner JR, et al: Low prevalence of human papillomavirus infection in esophageal squamous cell carcinomas from North America: analysis by a highly sensitive and specific polymerase chain reaction-based approach. *Hum Pathol* 28:174, 1997.
- Montesano R, et al: Genetic alterations in esophageal cancer and their relevance to etiology and pathogenesis: a review. *Int J Cancer* 69:225, 1996.
- Pera M, et al: Increasing incidence of adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *Gastroenterology* 104:510, 1993.
- Hersey SJ, Sachs G: Gastric acid secretion. *Physiol Rev* 75:155, 1995.
- Allen A, et al: Gastroduodenal mucosal protection. *Physiol Rev* 73:823, 1993.
- Dekigai H, et al: Mechanism of *H. pylori*-associated gastric mucosal injury. *Dig Dis Sci* 40:1332, 1995.
- Karisson FA, et al: Major parietal cell antigen in autoimmune gastritis with pernicious anemia is the acid-producing H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-adenosine triphosphatase of the stomach. *J Clin Invest* 81:475, 1988.
- Dixon MF, et al: Classification and grading of gastritis—the updated Sydney System. *Am J Surg Pathol* 20:1161, 1996.
- Soll AH: Pathogenesis of peptic ulcer and implications for therapy. *N Engl J Med* 322:909, 1990.
- Fry J: Peptic ulcer: a profile. *BMJ* 2:809, 1964.
- Komorowski RA, Caya JG: Hyperplastic gastropathy: clinicopathologic correlation. *Am J Surg Pathol* 15:577, 1991.
- Ming S: Epithelial polyps of the stomach. In Ming S, Goldman H (eds): *Pathology of the Gastrointestinal Tract*. Philadelphia, WB Saunders, 1992, pp 547-569.
- Dekker W, Op den Ordt JO: Polyps of the stomach and duodenum: significance and management. *Dig Dis* 10:199, 1992.
- Neugut AI, et al: Epidemiology of gastric cancer. *Semin Oncol* 23:281, 1996.
- Fuchs CS, Mayer RJ: Gastric carcinoma. *N Engl J Med* 333:32, 1995.
- Tahara E: Molecular biology of gastric cancer. *World J Surg* 19:484, 1995.
- Fenoglio-Preiser CM, et al: Pathologic and phenotypic features of gastric cancer. *Semin Oncol* 23:292, 1996.
- Craanen ME, et al: Early gastric cancer: a clinicopathologic study. *J Clin Gastroenterol* 13:274, 1991.
- Ouellette AJ, Selsied ME: Paneth cell defensins: endogenous peptide components of intestinal host defense. *FASEB J* 10:1280, 1996.
- Gebert A, et al: M cells in Peyer patches of the intestine. *Int Rev Cytol* 167:91, 1996.
- Wartiovaara K, et al: Hirschsprung's disease genes and the development of the enteric nervous system. *Ann Med* 30:66, 1998.
- Chopra S, Trier JS: Diarrhea and malabsorption. In Chopra S, May RJ (eds): *Pathophysiology of Gastrointestinal Diseases*. Boston, Little, Brown, 1989, pp 125-169.
- Guerrant RL, et al: Diarrhea in developed and developing countries: magnitude, special settings, and etiologies. *Rev Infect Dis* 12(suppl 1):S41-S50, 1990.
- Garthright WE, et al: Estimates of incidence and costs of intestinal infectious diseases in the United States. *Public Health Rep* 103:107, 1988.
- Cubbit WD, et al: Viral taxonomy: Classification and nomenclature Sixth report of International Committee on the Taxonomy of Viruses. *Arch Virol* 10(suppl):359, 1995.
- Knutton S, et al: Adhesion of enteropathogenic *Escherichia coli* to human intestinal enterocytes and cultured human intestinal mucosa. *Infect Immun* 55:69, 1987.
- Lencer WI, et al: Signal transduction by cholera toxin: processing in vesicular compartments does not require acidification. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 269:G548, 1995.
- Neu J: Necrotizing enterocolitis—the search for a unifying pathogenic theory leading to prevention. *Pediatr Clin North Am* 43:409, 1996.
- Gröschel DHM: *Clostridium difficile* infection. *Crit Rev Clin Lab Sci* 33:203, 1996.
- Castagliuolo I, et al: NK-1 receptor is required for *Clostridium difficile* enteritis. *J Clin Invest* 101:1547, 1998.
- Orenstein JM, Kotler DP: Diarrheogenic bacterial enteritis in acquired immune deficiency syndrome: a light and electron microscopy study of 52 cases. *Hum Pathol* 26:481, 1995.
- Snover DC, et al: A histopathologic study of gastric and small intestinal graft-versus-host disease following allogeneic bone marrow transplantation. *Hum Pathol* 16:387, 1985.
- Lee RG, et al: Pathology of human intestinal transplantation. *Gastroenterology* 110:1820, 1996.
- Lee FD: Drug-related pathological lesions of the intestinal tract. *Histopathology* 25:303, 1994.
- Trier JS: Celiac sprue. *N Engl J Med* 325:1709, 1991.
- Scott H, et al: Immunopathology of gluten-sensitive enteropathy. *Semin Immunopathol* 18:535, 1997.
- Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition: Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. *Arch Dis Child* 65:909, 1990.
- Baker SJ, Mathan VI: Syndrome of tropical sprue in South India. *Am J Clin Nutr* 21:984, 1968.
- Von Herbay A, et al: Whipple disease: staging and monitoring by cytology and polymerase chain reaction analysis of cerebrospinal fluid. *Gastroenterology* 113:434, 1997.
- Isselbacher KJ, et al: Congenital B-lipoprotein deficiency: an hereditary disorder involving a defect in the absorption and transport of lipids. *Medicine* 43:347, 1964.
- MacDermott RP: Alterations in the mucosal immune system in ulcerative colitis and Crohn disease. *Med Clin North Am* 78:1207, 1994.
- Galperin C, Gershwin E: Immunopathogenesis of gastrointestinal and hepatobiliary diseases. *JAMA* 276:1946, 1997.
- Plevy SE, et al: Tumor necrosis factor microsatellites define a Crohn disease-associated haplotype on chromosome 6. *Gastroenterology* 110:1053, 1996.
- Hugot JP, et al: Mapping of a susceptibility locus for Crohn disease on chromosome 16. *Nature* 379:821, 1996.
- Thompson DE: The role of mycobacteria in Crohn disease. *J Med Microbiol* 41:74, 1994.
- Wakefield AJ, et al: Crohn disease: pathogenesis and persistent measles virus infection. *Gastroenterology* 108:911, 1995.
- Bjarnason I, et al: Intestinal permeability: an overview. *Gastroenterology* 108:1566, 1995.
- Sartor RB: Insights into the pathogenesis of inflammatory bowel diseases provided by new rodent models of spontaneous colitis. *Inflammatory Bowel Dis* 1:64, 1995.

57. Russel MGVM, Stockbrugger RW: Epidemiology of inflammatory bowel disease: an update. *Scand J Gastroenterol* 31:417, 1996.
58. Ekborn A, et al: Increased risk of large-bowel cancer in Crohn disease with colonic involvement. *Lancet* 336:357, 1990.
59. Riddell RH, et al: Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical applications. *Hum Pathol* 14:931, 1983.
60. Ekborn A, et al: Ulcerative colitis and colorectal cancer—a population-based study. *N Engl J Med* 323:1228, 1990.
61. Nugent FW, et al: Cancer surveillance in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 100:1241, 1991.
62. Lashner BA, et al: Colon cancer surveillance in chronic ulcerative colitis: historical cohort study. *Am J Gastroenterol* 85:1083, 1990.
63. Mitsudo SM, et al: Vascular ectasia of the right colon in the elderly: a distinct pathologic entity. *Hum Pathol* 10:587, 1979.
64. Painter NS: The cause of diverticular disease of the colon, its symptoms and its complications. *J R Coll Surg Edinb* 30:118, 1985.
65. O'Brien MJ, et al: The National Polyp Study: Patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas. *Gastroenterology* 98:371, 1990.
66. Cranley JP, et al: When is endoscopic polypectomy adequate therapy for colonic polyps containing invasive carcinoma? *Gastroenterology* 91:419, 1986.
67. Haggitt RC, et al: Prognostic factors in colorectal carcinoma arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology* 89:328, 1985.
68. Burt RW, et al: Genetics of colon cancer: impact of inheritance on colon cancer risk. *Annu Rev Med* 46:371, 1995.
69. Hemiston ML, Gordon JE: Inflammatory bowel disease and adenomas in mice expressing a dominant negative N-cadherin. *Science* 270:1203, 1995.
70. Peifer M: Beta-catenin as oncogene: the smoking gun. *Science* 275:1752, 1997.
71. Kinzler KW, Vogelstein B: Gatekeepers and caretakers. *Nature* 386:761, 1997.
72. Fazeli A, et al: Phenotype of mice lacking functional deleted in colorectal cancer (DCC) gene. *Nature* 286:796, 1997.
73. Li ZH, et al: Telomerase activity is commonly detected in hereditary non-polyposis colorectal cancers. *Am J Pathol* 148:1075, 1996.
74. Haenszel W, Kurihara M: Studies of Japanese migrants: I. mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United States. *J Natl Cancer Inst* 40:43, 1968.
75. Staszewski J, Haenszel W: Cancer mortality among the Polish born in the United States. *J Natl Cancer Inst* 35:291, 1965.
76. Giovannucci E, Willett WC: Dietary factors and risk of colon cancer. *Ann Med* 26:443, 1994.
77. Lawrence W Jr, et al: The National Cancer Data Base report on gastric cancer. *Cancer* 75:1734, 1995.
78. Krynakos M: The President cancer, the Dukes classification, and confusion. *Arch Pathol Lab Med* 109:1063, 1985.
79. Qin Y, et al: Intracranial offspring expansion of gastric low-grade MALT-type lymphoma: evidence for the role of antigen-driven highaffinity mutation in lymphomagenesis. *Lab Invest* 76:477, 1997.
80. Radaszkiewicz T, et al: Gastrointestinal malignant lymphomas of the mucosa-associated lymphoid tissue: factors relevant to prognosis. *Gastroenterology* 102:1628, 1992.
81. Franquemont DW: Differentiation and risk assessment of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Clin Pathol* 103:41, 1995.
82. Fitz RH: Perforating inflammation of the vermiform appendix: with special references to its early diagnosis and treatment. *Am J Med Sci* 93:321, 1886.
83. Malt RA: The perforated appendix (editorial). *N Engl J Med* 315:1546, 1986.
84. Rao PM, et al: Helical CT technique for the diagnosis of appendicitis: prospective evaluation of a focused appendix CT examination. *Radiology* 202:139, 1997.
85. Young RH, et al: Mucinous tumors of the appendix associated with mucinous tumors of the ovary and pseudomyxoma peritonei: a clinicopathological analysis of 22 cases supporting an origin in the appendix. *Am J Surg Pathol* 15:415, 1991.





# El hígado y las vías biliares

James M. Crawford

## El hígado

### PATRONES MORFOLÓGICOS Y FUNCIONALES GENERALES DE LA LESIÓN HEPÁTICA

#### LESIÓN HEPÁTICA

#### ICTERICIA Y COLESTASIS

Formación de la bilirrubina y la bilis

Fisiopatología de la ictericia

Colestasis

#### INSUFICIENCIA HEPÁTICA Y CIRROSIS

Cirrosis

Hipertensión portal

*Portocircullos portosistémicos*

*Esplenomegalia*

#### ENFERMEDADES INFECCIOSAS

#### HEPATITIS VIRAL

Virus de la hepatitis A

Virus de la hepatitis B

Virus de la hepatitis C

Virus de la hepatitis D

Virus de la hepatitis E

Otros virus de la hepatitis

Síndromes clinicopatológicos

*Estado de portador*

*Infección asintomática*

*Hepatitis viral aguda*

*Hepatitis viral crónica*

*Hepatitis fulminante*

#### INFECCIONES POR BACTERIAS, PARÁSITOS Y HELMINTOS

#### HEPATITIS AUTOINMUNITARIA

#### HEPATOPATÍAS TÓXICAS

#### HEPATOPATÍA ALCOHÓLICA

#### ALTERACIONES CONGÉNITAS DEL METABOLISMO Y HEPATOPATÍAS PEDIÁTRICAS

#### HEMOCROMATOSIS

#### ENFERMEDAD DE WILSON

#### DÉFICIT DE $\alpha_1$ -ANTITRIPSINA

#### HEPATITIS NEONATAL

#### ALTERACIONES DE LA VÍA BILIAR INTRAHEPÁTICA

#### CIRROSIS BILIAR SECUNDARIA

#### CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

#### COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA

#### ALTERACIONES DEL ÁRBOL BILIAR

#### TRASTORNOS CIRCULATORIOS

#### ALTERACIÓN DEL FLUJO SANGUÍNEO QUE LLEGA AL HÍGADO

Compromiso de la arteria hepática

Obstrucción y trombosis de la vena porta

#### ALTERACIÓN DEL FLUJO SANGUÍNEO A TRAVÉS DEL HÍGADO

Congestión pasiva y necrosis centrolobulillar

Peliosis hepática

#### OBSTRUCCIÓN AL FLUJO VENOSO DE SALIDA

Trombosis de las venas suprahepáticas (síndrome de Budd-Chiari)

Enfermedad venooclusiva

#### HEPATOPATÍA ASOCIADA AL EMBARAZO

#### PREECLAMPSIA Y ECLAMPSIA

#### ESTEATOSIS HEPÁTICA AGUDA DEL EMBARAZO

#### COLESTASIS INTRAHEPÁTICA DEL EMBARAZO

#### COMPLICACIONES HEPÁTICAS DE LOS TRASPLANTES DE ÓRGANOS O DE MÉDULA ÓSEA

#### TOXICIDAD FARMACOLÓGICA TRAS EL TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA

#### ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HUÉSPED Y RECHAZO DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

#### LESIÓN NO INMUNITARIA DEL ALOINJERTO HEPÁTICO

#### TUMORES Y AFECCIONES TUMORALES

#### HIPERPLASIAS NODULARES

#### ADENOMAS

#### TUMORES MALIGNOS

Carcinoma hepático primario

Tumores metastásicos

## La vía biliar

#### MALFORMACIONES CONGÉNITAS

#### ENFERMEDADES DE LA VESÍCULA BILIAR

#### COLELITIASIS (CÁLCULOS BILIARES)

#### COLECISTITIS

#### ENFERMEDADES DE LOS CONDUCTOS BILIARES EXTRAHEPÁTICOS

#### COLEDocolITIASIS Y COLANGITIS ASCENDENTE

#### ATRESIA BILIAR

#### QUISTES DEL COLÉDOCO

#### TUMORES

#### CARCINOMA DE LA VESÍCULA BILIAR

#### CARCINOMA DE LOS CONDUCTOS BILIARES EXTRAHEPÁTICOS



## El hígado

### ANATOMÍA NORMAL

El cuadrante superior derecho del abdomen, o hipocondrio derecho, está ocupado por el hígado y la vesícula y vías biliares que lo acompañan.

Situado en el cruce de caminos entre el aparato digestivo y el resto del organismo, el hígado es el responsable del enorme trabajo que conlleva el mantenimiento de la homeostasis metabólica, que supone el procesamiento de los aminoácidos, carbohidratos, lípidos y vitaminas de la dieta. La síntesis de las proteínas del suero y la detoxificación y excreción hacia la bilis de los productos de desecho endógenos y de las sustancias biológicas extrañas contaminantes. Por tanto, las consecuencias de las enfermedades hepáticas tienen un gran alcance.

El hígado de un adulto normal pesa entre 1400 y 1600 gramos, y representa el 2.5 % del peso corporal. Recibe la sangre a través de la vena porta (60 a 70 % del flujo sanguíneo hepático) y de la arteria hepática (30 a 40 %) que penetran, ambas, por el hilio hepático o *porta hepatis*; el conducto biliar hepático común sale por esta misma zona. Las primeras ramas de la arteria, la vena y el conducto biliar se encuentran situadas inmediatamente por fuera del hígado, pero las ramificaciones restantes de las tres estructuras adoptan trayectos aproximadamente paralelos ya dentro del órgano, donde forman los *espacios porta*. El extenso parénquima hepático está irrigado por pequeñas ramificaciones terminales y fenestradas de los sistemas de la vena porta y de la arteria hepática, que penetran en el parénquima a intervalos frecuentes. La sangre pasa a las ramas de las venas suprahepáticas, situadas en la «puerta trasera» del hígado y que desembocan en la vena cava inferior, a la que se encuentran íntimamente asociadas.

**Microarquitectura.** Clásicamente, el hígado se dividía en *lobulillos* hexagonales, de 1 a 2 mm de diámetro, orientados alrededor de las ramas terminales de las venas suprahepáticas (*vénulas hepáticas terminales* o *venas «centrolobulillares»*). Sin embargo, como los hepatocitos más próximos a las venas centrolobulillares son los que se encuentran más alejados del aporte sanguíneo, se admite hoy que constituyen la periferia de los «lobulillos metabólicos», denominados ahora *ácinos*. Concebidos como aproximadamente triangulares, los *ácinos* poseen en sus bases ramas terminales de la arteria hepática y de la vena porta procedentes de los espacios porta, mientras que las ramificaciones de las venas centrolobulillares se sitúan en sus vértices<sup>1</sup> (Fig. 19-1). El parénquima de los *ácinos* hepáticos se divide en tres zonas: la zona 1 es la más cercana al aporte vascular; la zona 3 rodea las venas centrolobulillares terminales y la zona 2 es la zona intermedia. Esta división tiene consecuencias metabólicas considerables, ya que la actividad de muchas enzimas hepáticas muestra un gradiente lobuli-

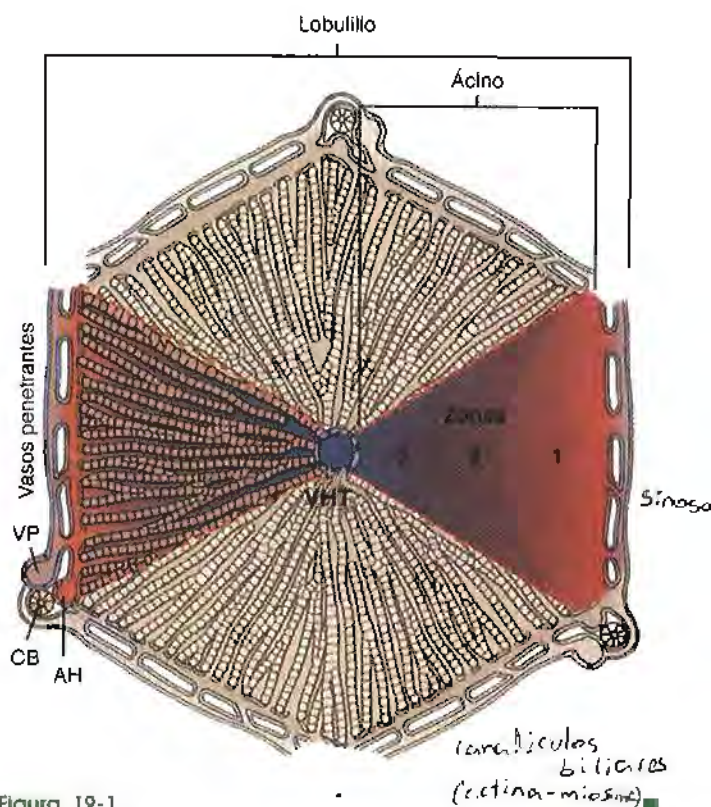


Figura 19-1

Representación esquemática de la arquitectura microscópica del hígado. El clásico lobulillo hexagonal se dispone alrededor de una vena centrolobulillar (vénula hepática terminal), con espacios porta en tres de sus vértices. El *ácino* triangular tiene como base los vasos penetrantes, que nacen de las venas portas y las arterias hepáticas hacia el parénquima. El vértice está formado por la vena centrolobulillar. Las zonas 1, 2 y 3 representan las regiones metabólicas cada vez más distantes de la irrigación sanguínea.

llar<sup>2</sup>. Además, muchas formas de lesión hepática siguen también una distribución zonal.

El parénquima hepático está organizado en láminas o «placas» cribiformes y anastomosadas entre sí que, cuando se observan al microscopio, aparecen como cordones celulares (Fig. 19-2). Los hepatocitos situados en la proximidad inmediata de los espacios porta reciben el nombre de *placa limitante* y forman un borde discontinuo en torno al mesénquima del espacio porta. Alrededor de las venas centrolobulillares, las trabéculas de hepatocitos adoptan una disposición radial. El tamaño global de los hepatocitos es bastante uniforme, pero sus núcleos varían de tamaño, número y ploidía, sobre todo en las personas de edad avanzada. Tienden a predominar las células uninucleadas y diploides, pero existe una fracción significativa de células binucleadas y el cariotipo puede alcanzar incluso la octaploidía.

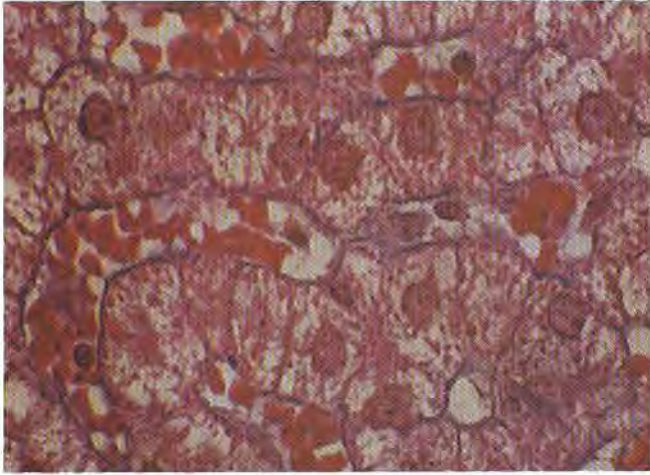


Figura 19-2

Microfotografía del hígado. (Tinción tricrómica.) Óbserve los sinusoides llenos de sangre y las trabéculas de hepatocitos.

Entre los cordones o trabéculas hepatocitarias existen sinusoides vasculares. La sangre arterial y venosa portal atraviesa los sinusoides y pasa a las venas centrolobulillares a través de los innumerables orificios presentes en sus paredes. Por tanto, dos lados de los hepatocitos se encuentran bañados por una mezcla de sangre arterial y venosa portal, que representa el 25 % del gasto cardíaco, y forman parte de las poblaciones celulares del organismo que reciben una irrigación más rica. Los sinusoides se encuentran revestidos por células endoteliales fenestradas y discontinuas que limitan un espacio extrasinusoidal denominado *espacio de Disse*, hacia el que se proyectan abundantes microvellosidades hepatocitarias. Las *células de Kupffer* son células del sistema fagocitario monocítico que se unen salpicadamente a la superficie luminal de las células endoteliales, y en el espacio de Disse existen aún otras células que contienen grasa, las *células estrelladas hepáticas* (también llamadas *células de Ito*), de origen mesenquimal. Estas últimas intervienen en el almacenamiento y metabolismo de la vitamina A y, como se verá más adelante, se transforman en miofibroblastos productores de colágeno en caso de inflamación o fibrosis del hígado.

Entre los hepatocitos contiguos se forman *canalículos biliares*, que son canales de 1 a 2  $\mu\text{m}$  de diámetro, constituidos por depresiones de las membranas plasmáticas de las células vecinas y separados del espacio vascular por uniones íntimas. Hacia estos espacios intercelulares, considerados las raíces más extremas del árbol biliar, se proyectan numerosas microvellosidades. Los microfilamentos intracelulares de actina y miosina localizados en torno a los canalículos ayudan a impulsar el líquido biliar hacia los espacios porta<sup>3</sup>. Los canales comienzan en las regiones centrolobulillares y se van uniendo progresivamente hasta drenar en los *conductos de Hering*, las ramas tributarias parenquimatosas terminales del sistema de conductos biliares. Estos conductos están revestidos por un epitelio biliar cúbico bajo. El flujo biliar pasa por sus luces en dirección a los *conductos biliares interlobulillares*, situados en los espacios porta y poseedores de un revestimiento epitelial cúbico más resistente.

## PATOLOGÍA

### PATRONES MORFOLÓGICOS Y FUNCIONALES GENERALES DE LA LESIÓN HEPÁTICA

Son muchas las agresiones de tipo metabólico, tóxico, microbiano, circulatorio y neoplásico capaces de producir lesiones hepáticas. En algunos casos, la enfermedad es primaria del hígado, como sucede con la hepatitis viral o el carcinoma hepatocelular. No obstante, con mayor frecuencia, la afectación hepática es secundaria, a menudo asociada a algunas de las enfermedades más comunes del hombre, como son la descompensación cardíaca, el cáncer diseminado, el alcoholismo o las infecciones extrahepáticas. La enorme reserva funcional de este órgano compensa, hasta cierto punto, el impacto clínico de las lesiones hepáticas iniciales. Sin embargo, cuando la enfermedad difusa progresa o se produce una interrupción estratégica del flujo biliar, las consecuencias de la alteración funcional hepática pueden poner en peligro, incluso, la vida del paciente. Antes de tratar los procesos patológicos específicos, se revisarán cuatro aspectos básicos de las enfermedades hepáticas: 1) los patrones morfológicos generales de la lesión hepática, 2) la formación de la bilis en el hígado, 3) la insuficiencia hepática y 4) la cirrosis.

### Lesión hepática

Desde un punto de vista morfológico, el hígado es un órgano único, con un repertorio limitado de respuestas a la agresión. Sea cual sea la causa, pueden observarse cinco tipos de respuesta.

**DEGENERACIÓN Y ACUMULACIÓN INTRACELULAR.** Las alteraciones secundarias a las agresiones de tipo tóxico o inmunitario pueden hacer que los hepatocitos adopten un aspecto tumefacto y edematoso (**degeneración balonzante**), con grumos irregulares en el citoplasma y grandes espacios vacíos. Otra posibilidad es que el material biliar retenido confiera un aspecto tumefacto y esponjoso difuso al hepatocito (**degeneración espumosa**). En los hepatocitos viables pueden acumularse distintos tipos de sustancias, entre ellas hierro o cobre. La acumulación de gotitas de grasa recibe el nombre de **esteatosis**. Cuando se trata de múltiples gotitas diminutas que no desplazan al núcleo, se habla de **esteatosis microvesicular**, propia de cuadros tales como la hepatopatía alcohólica aguda y la esteatosis hepática aguda del embarazo. Por el contrario, en el hígado de los alcohólicos crónicos o en las personas obesas o diabéticas, suele encontrarse una única vacuola grande que desplaza al núcleo; esta lesión constituye la **esteatosis macrovesicular**.

**NECROSIS Y APOPTOSIS.** Cualquier agresión importante del hígado puede dar lugar a necrosis hepato-

**citaria.** En la **necrosis coagulativa isquémica**, las células hepáticas aparecen poco teñidas y «momificadas», con núcleos a menudo lisados. Cuando la muerte celular se debe a mecanismos tóxicos o inmunológicos, proporciones variables de hepatocitos aislados adoptan una forma redondeada, se retraen, entran en piconosis y adquieren un aspecto intensamente eosinófilo, formando los llamados **cuerpos de Councilman**, que contienen fragmentos de núcleos. Esta forma de muerte celular es consecuencia de la **apoptosis** (Capítulo 1). Otros hepatocitos pueden hincharse osmóticamente y romperse, en la llamada **necrosis lífica**.

Es frecuente que la necrosis siga una distribución zonal, siendo la más evidente la que afecta a los hepatocitos situados en torno a las venas centrolobulillares (**necrosis centrolobulillar**), lesión característica de la isquemia y de varias reacciones a fármacos y a tóxicos. Las **necrosis mediozonal o periportal** puras son raras; la segunda de ellas es característica de la eclampsia. La mayor parte de las otras causas de lesión hepática producen una mezcla variable de muerte hepatocelular e inflamación. La necrosis hepatocitaria puede limitarse a algunas células dispersas en el interior de los lobulillos hepáticos (**necrosis focal**) o en la interfaz entre el parénquima periportal y los espacios porta inflamados (**hepatitis de interfaz**). En las lesiones inflamatorias más graves, la necrosis de hepatocitos contiguos puede abarcar lobulillos adyacentes, siguiendo un patrón porto-portal, porto-central o centro-central (**necrosis en puentes**). La necrosis de lobulillos enteros (**necrosis submasiva**) o de la mayor parte del hígado (**necrosis masiva**) suele provocar la insuficiencia hepática. En la candidiasis diseminada o en las infecciones bacterianas pueden producirse **abscesos macroscópicos**.

**INFLAMACIÓN.** La lesión hepática asociada a la emigración de células inflamatorias agudas o crónicas recibe el nombre de **hepatitis**. Aunque la necrosis hepatocitaria puede preceder a la inflamación, también puede suceder lo contrario. El ataque a las células hepáticas viables por linfocitos T sensibilizados es una causa frecuente de lesión hepática. La inflamación puede limitarse al lugar de entrada de los linfocitos (espacios porta) o propagarse al resto del parénquima. Cuando los hepatocitos sufren necrosis o apoptosis, los macrófagos encargados de retirar los restos fagocitan las células muertas en cuestión de horas, lo que se traduce en la aparición de grupos de células inflamatorias en un parénquima por lo demás normal. Los cuerpos extraños, los microorganismos y distintos fármacos pueden desencadenar reacciones de tipo granulomatoso.

**REGENERACIÓN.** El hígado dispone de una enorme reserva y ello permite que, salvo en las enfermedades más fulminantes, sus lesiones vayan seguidas de regeneración. La proliferación celular se pone de manifiesto a través de mitosis, engrosamiento de las trabéculas hepatocitarias y cierta desorganización de la estructura del parénquima. La proliferación del epitelio de los conductos biliares hace que en los espacios porta muestren un número excesivo de ellos. Cuando se produce una necrosis hepatocelular que deja intacta la trama de tejido conjuntivo, la recons-

trucción de la arquitectura hepática puede ser casi perfecta. Incluso en casos de necrosis submasiva o masiva.

**FIBROSIS.** Como respuesta a la inflamación o a una agresión tóxica directa, el hígado produce tejido fibroso. A diferencia del resto de las respuestas, que son reversibles, **la fibrosis es generalmente una secuela irreversible de la lesión hepática**. El depósito de colágeno tiene consecuencias perennes para los patrones de la irrigación y la perfusión de los hepatocitos. En las primeras fases, la fibrosis puede desarrollarse alrededor de los espacios porta o de las venas centrolobulillares o bien depositarse directamente en los espacios de Disse. **En estadios más avanzados, la fibrosis causa la subdivisión del hígado en nódulos o grupos de hepatocitos en regeneración rodeados por un tejido cicatrizal, cuadro denominado cirrosis**. Esta forma terminal de la enfermedad hepática se expondrá más adelante en esta misma sección.

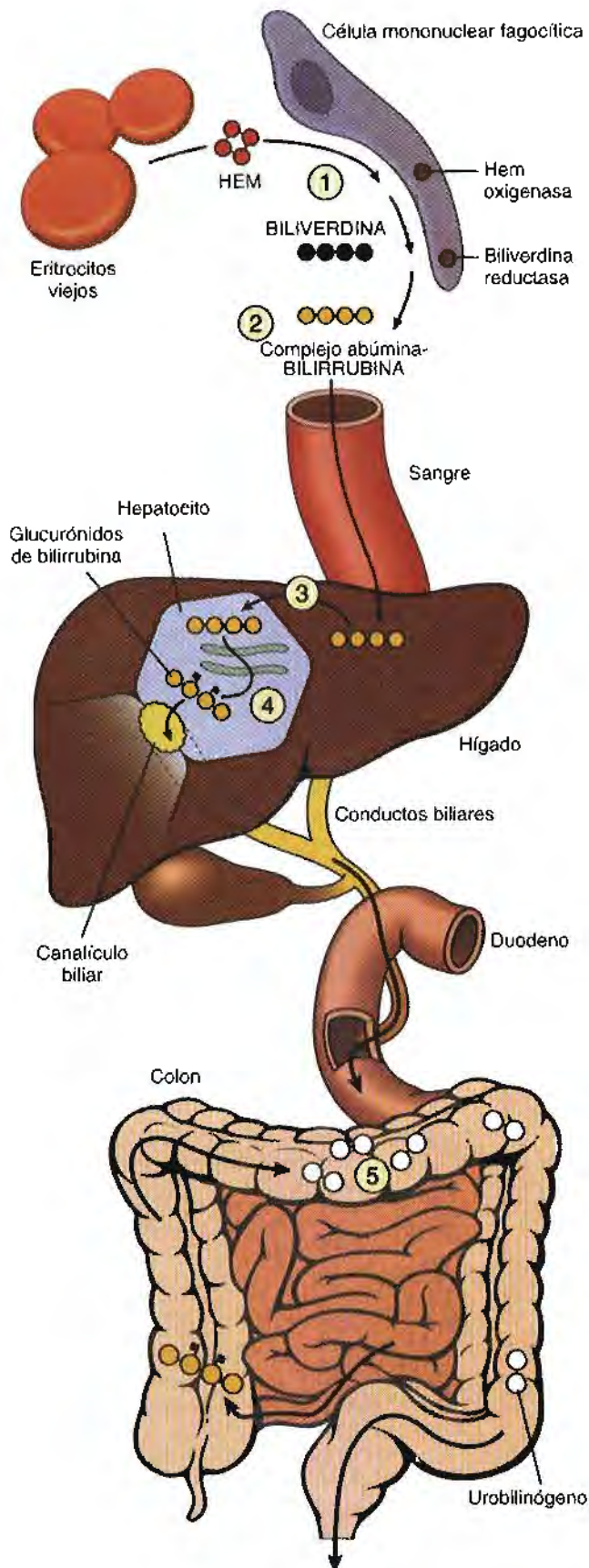
El flujo y reflujo de la lesión hepática pueden pasar inadvertidos para el paciente, de forma que sólo se detecten al hallar resultados anormales en las pruebas analíticas. Otra posibilidad es que la alteración funcional hepática sea tan importante que ponga en peligro la vida del enfermo. A continuación, se exponen las principales consecuencias clínicas de la enfermedad hepática.

## Ictericia y colestasis

La bilis formada en el hígado cumple dos funciones importantes: 1) facilita la absorción de las grasas de la dieta en la luz intestinal gracias a la acción detergente de las sales biliares y 2) es una vía para la eliminación de productos de desecho. La bilis es la vía principal de eliminación de bilirrubina, del exceso de colesterol y de las sustancias biológicas extrañas, cuya escasa solubilidad en el agua impide que sean eliminadas por el riñón. Como la formación de la bilis es una de las funciones más complejas del hígado, también es una de las que con mayor facilidad se alteran. Esta alteración se manifiesta clínicamente por la coloración amarillenta de la piel y las escleróticas (**ictericia**), debida a la retención de bilirrubina pigmentada, y por la **colestasis**, cuadro que se caracteriza por la retención sistémica no sólo de bilirrubina, sino de todos los demás solutos habitualmente eliminados con la bilis.

## FORMACIÓN DE LA BILIRRUBINA Y DE LA BILIS

La bilirrubina es el producto final de la degradación del grupo hem (Fig. 19-3). Su producción diaria (0.2 a 0.3 g) se debe sobre todo a la destrucción de los eritrocitos viejos por el sistema mononuclear fagocitario, efectuada en el bazo, el hígado y la médula ósea. La mayor parte de la bilirrubina restante procede del recambio de hemoproteínas hepáticas (p. ej., citocromos P-450) y de la muerte prematura de eritrocitos recién formados por la médula ósea. Esta última vía es importante en las enfermedades hematológicas asociadas a una hemólisis intramedular excesiva de los eritrocitos defectuosos (eritropoyesis ineficaz; Capítulo 14).



Con independencia de su origen, la hem oxigenasa oxida el hem hasta la formación de biliverdina (paso 1 de la Fig. 19-3), que, a su vez, es reducida a bilirrubina gracias a la acción de la bilirrubina reductasa. La bilirrubina así formada fuera del hígado queda libre y se une a la albúmina sérica (paso 2). Esta unión a la albúmina es necesaria ya que, con un pH fisiológico, la bilirrubina es prácticamente insoluble en las soluciones acuosas. En las enfermedades hemolíticas graves o cuando los fármacos que se unen a la albúmina desplazan a la bilirrubina, la pequeña fracción de bilirrubina no unida a la albúmina puede aumentar en el suero.

El procesamiento hepático de la bilirrubina consta de los pasos siguientes: captación, mediada por un transportador, en la membrana sinusoidal (paso 3), conjugación con una o dos moléculas de ácido glucurónico gracias a la acción de la bilirrubina uridina difosfato-glucuronosiltransferasa (UGT) en el retículo endoplásmico (paso 4), y excreción de los glucurónidos de bilirrubina, atóxicos e hidrosolubles, hacia la bilis. Las  $\beta$ -glucuronidasas bacterianas desconjugan a la mayoría de los glucurónidos de bilirrubina y los degradan a urobilinógenos incoloros (paso 5). Los urobilinógenos y los residuos intactos de pigmento se excretan en su mayor parte con las heces, pero alrededor del 20 % de los primeros se reabsorben en el íleon y el colon para volver al hígado, en donde son excretados de nuevo hacia la bilis con gran rapidez. La pequeña porción que escapa a esta circulación enterohepática es excretada con la orina.

El brillante color amarillo de la bilirrubina hace de ella un componente biliar fácilmente reconocible. Sin embargo, el metabolismo y excreción de la bilirrubina son apenas una pieza menor en la maquinaria hepática, que secreta 12 a 36 g de ácidos biliares al día. Los ácidos biliares son moléculas esteroideas carboxiladas procedentes del colesterol, y constituyen las moléculas detergentes responsables de estimular el flujo biliar y la secreción de fosfolípidos y colesterol. Los ácidos biliares humanos principales son el cólico y el quenodesoxicólico, que se secretan conjugados con taurina y glicina. Entre el 10 y el 20 % de los ácidos biliares excretados son desconjugados en el intestino gracias a la acción de las bacterias. Prácticamente todos los ácidos biliares, tanto conjugados como desconjugados, son reabsorbidos principalmente por acción del cotransportador sodio-ácido biliar localizado en la membrana apical de los enterocitos ileales, y vuelven al hígado donde, una vez más, son captados, conjugados y secretados. La pérdida fecal de ácidos biliares (0.2 a 0.6 g/día) es similar a su ritmo de síntesis hepática a partir del colesterol. La *circulación enterohepática* de ácidos biliares es un mecanismo efi-

Figura 19-3

Metabolismo y eliminación de la bilirrubina. 1. La producción normal de bilirrubina a partir del hem (0.2 a 0.3 g/día) procede principalmente de la degradación de los eritrocitos circulantes viejos, además de una contribución menos importante de la degradación de las proteínas hísticas que contienen hem. 2. La bilirrubina extrahéptica está unida a la albúmina sérica, que la transporta al hígado. 3. Captación hepatocelular. 4. Glucuronidación en el retículo endoplásmico, con la consiguiente producción de mono y diglucurónidos de bilirrubina, sustancias hidrosolubles y fácilmente excretables con la bilis. 5. Las bacterias intestinales desconjugan la bilirrubina y la degradan a urobilinógenos incoloros. Los urobilinógenos y el residuo de pigmento que permanece intacto son excretados con las heces, produciéndose también una cierta reabsorción y excreción por la orina.

ciente, que permite mantener una gran reserva endógena de ácidos biliares destinados a cumplir misiones digestivas y excretoras.

## FISIOPATOLOGÍA DE LA ICTERICIA

La bilirrubina, tanto no conjugada como conjugada en forma de glucurónidos, puede acumularse en el organismo y depositarse en los tejidos, a los que confiere el color amarillo de la ictericia, circunstancia especialmente evidente en el tinte que adquieren las escleróticas. Entre ambas formas de bilirrubina existen dos diferencias fisiopatológicas importantes. *La bilirrubina no conjugada es prácticamente insoluble a un pH fisiológico y se halla íntimamente unida a la albúmina sérica. En consecuencia, no puede eliminarse por la orina ni siquiera cuando sus niveles sanguíneos son altos.* En condiciones normales, el plasma contiene una pequeña cantidad de bilirrubina no conjugada en forma de anión no unida a la albúmina. Esta fracción puede difundir hacia los tejidos, sobre todo al encéfalo del lactante, provocando lesiones tóxicas. La fracción plasmática libre puede aumentar en enfermedades hemolíticas graves o cuando determinados fármacos que se unen a las proteínas la desplazan de la albúmina. Por tanto, *la enfermedad hemolítica del recién nacido (eritroblastosis fetal) puede producir acumulación de bilirrubina no conjugada en el encéfalo, causando una grave lesión neurológica denominada kernicterus (querníctero) o ictericia nuclear.* Por el contrario, la bilirrubina conjugada es hidrosoluble, no tóxica y se une muy laxamente a la albúmina. Debido a su solubilidad y a su débil asociación a la albúmina, el exceso de bilirrubina conjugada presente en el plasma se excreta con facilidad con la orina. Cuando se produce una hiperbilirrubinemia conjugada prolongada, una parte del pigmento circulante se une mediante enlace covalente con la albúmina (la fracción delta).

En el adulto normal, las concentraciones séricas de bilirrubina total oscilan entre 0.3 y 1.2 mg/dL, y el ritmo de producción de bilirrubina es igual al de captación y conjugación hepáticas y al de excreción biliar. La ictericia aparece cuando la cifra de bilirrubina supera 2.0 a 2.5 mg/dL; en los casos graves, los niveles de bilirrubina pueden alcanzar hasta 30 ó 40 mg/dL. La ictericia se produce cuando alguno de los siguientes mecanismos altera el equilibrio entre la producción y la eliminación de la bilirrubina (Tabla 19-1): 1) *producción excesiva de bilirrubina*, 2) *reducción de su captación por los hepatocitos*, 3) *alteración de la conjugación*, 4) *disminución de la excreción hepatocelular* y 5) *alteración del flujo biliar (tanto intra como extrahepático)*. Los tres primeros mecanismos causan una hiperbilirrubinemia no conjugada, y los dos últimos, una hiperbilirrubinemia principalmente conjugada. Además, la ictericia puede obedecer a más de un mecanismo, sobre todo en las hepatitis, por lo que puede encontrarse una mezcla de hiperbilirrubinemia conjugada y no conjugada. No obstante, suele predominar uno de los mecanismos, por lo que el conocimiento del tipo de bilirrubina existente en el plasma ayuda a valorar las posibles causas de la hiperbilirrubinemia.

De las diversas causas de ictericia enumeradas en la Tabla 19-1, las más frecuentes se deben a la producción excesiva de bilirrubina (tal como sucede en las anemias hemolíticas y en la reabsorción de hemorragias importantes), a hepatitis o a la obstrucción del flujo biliar (expuestas más adelante en este capítulo). Merece la pena considerar varios cuadros concretos.

Tabla 19-1. CAUSAS DE ICTERICIA

### Hiperbilirrubinemia predominantemente no conjugada

- Producción excesiva de bilirrubina
  - Anemias hemolíticas
  - Reabsorción de sangre a partir de hemorragias internas (p. ej., hemorragias digestivas, hematomas)
  - Síndromes de eritropoyesis ineficaz (p. ej., anemia perniciosa, talasemia)
- Reducción de la captación hepática
  - Interferencias farmacológicas con los sistemas de transporte de las membranas
  - Algunos casos de síndrome de Gilbert
- Alteración de la conjugación de la bilirrubina
  - Ictericia fisiológica del recién nacido (menor actividad de UGT, menor excreción)
  - Ictericia por leche materna (¿inhibición de la actividad de UGT?)
  - Déficit genético de la actividad de la bilirrubina UGT (síndromes de Crigler-Najjar tipos I y II)
  - Síndrome de Gilbert (etiologías mixtas)
  - Enfermedad hepatocelular difusa (p. ej., hepatitis viral o por fármacos, cirrosis)

### Hiperbilirrubinemia predominantemente conjugada

- Disminución de la excreción hepática de glucurónidos de bilirrubina
- Déficit de transportadores de las membranas canaliculares (síndrome de Dubin-Johnson, síndrome de Rotor)

UGT, uridina difosfato-glucuronosiltransferasa.

**Ictericia neonatal.** Como el mecanismo hepático de la conjugación y excreción de bilirrubina no alcanza su madurez total antes de las dos semanas de edad, casi todos los recién nacidos desarrollan una hiperbilirrubinemia no conjugada leve y transitoria a la que se denomina *ictericia fisiológica del recién nacido*. Los niños alimentados con leche materna tienden a mostrar ictericia con mayor frecuencia, posiblemente a causa de las  $\beta$ -glucuronidasas presentes en ella. Estas enzimas degradan los glucurónidos de bilirrubina en el intestino, por lo que la reabsorción intestinal de bilirrubina no conjugada aumenta.

**Hiperbilirrubinemias hereditarias.** Existen cuadros raros que se caracterizan por la ausencia genética de bilirrubina UGT (Tabla 19-2). El síndrome de Crigler-Najjar tipo I, en el que hay una ausencia total de la enzima, es siempre letal y la muerte, secundaria al kernicterus, tiene lugar en los primeros 18 meses de vida. Son múltiples los defectos genéticos del locus que codifica la enzima bilirrubina UDP-glucuronosiltransferasa, UGT1, capaces de producir esta enfermedad<sup>4</sup>. El hígado no puede sintetizar una enzima funcionante, y en una bilis incolora sólo se encuentran residuos de bilirrubina no conjugada. Morfológicamente, el hígado es normal tanto con microscopía óptica como electrónica.

El síndrome de Crigler-Najjar tipo II es una enfermedad menos grave, no letal, debida a un defecto parcial de la conjugación de la bilirrubina: su consecuencia más importante es una piel extraordinariamente amarilla. En este síndrome, se ha descrito una mutación que rompe el núcleo hidrófobo del péptido de señal para la bilirrubina UGT<sup>5</sup>. El desarrollo suele ser normal, pero los pacientes corren riesgo de sufrir trastornos neurológicos debidos al kernicterus.

Tabla 19-2. HIPERBILIRRUBINEMIAS HEREDITARIAS

Trastorno	Herencia	Defectos del metabolismo de la bilirrubina	Patología hepática	Curso clínico
<b>Hiperbilirrubinemia no conjugada</b>				
Síndrome de Crigler-Najjar tipo I	Autosómica recesiva	• Actividad de UGT bilirrubina ausente	Normal	Mortal en el período neonatal
Síndrome de Crigler-Najjar tipo II	Autosómica dominante con penetrancia variable	• Actividad de UGT bilirrubina disminuida	Normal	Generalmente leve, quemíctero ( <i>kernicterus</i> ) ocasional
Síndrome de Gilbert	¿Autosómica dominante?	• Actividad de UGT bilirrubina disminuida	Normal	Inocuo
<b>Hiperbilirrubinemia conjugada</b>				
Síndrome de Dubin-Johnson	Autosómica recesiva	• Afectación de la excreción biliar de glucuronidos de bilirrubina por defecto del transportador de la membrana canalicular	Glóbulos pigmentados en el citoplasma: ¿metabolitos de la adrenalina?	Inocuo
Síndrome de Rotor	Autosómica recesiva	• ¿Menor captación y almacenamiento hepáticos? • ¿Menor excreción biliar?	Normal	Inocuo

UGT, uridina difosfato glucuronosiltransferasa.

El *síndrome de Gilbert* es una enfermedad hereditaria, algo heterogénea, benigna y relativamente frecuente, en la que existe una hiperbilirrubinemia leve y fluctuante. Su causa fundamental es una menor actividad de glucuronidación hepática de la bilirrubina, cuyos valores son, aproximadamente, el 30 % del normal. Las mutaciones sin sentido y las alteraciones moleculares de las regiones promotoras del gen *UGT1* reducen la expresión de la enzima<sup>6</sup>. La enfermedad afecta al 6 % de la población general y la hiperbilirrubinemia leve puede pasar inadvertida durante años, pues no se asocia a alteraciones funcionales. Cuando se detecta en la adolescencia o durante la vida adulta, es típico que se asocie a situaciones de estrés, como enfermedades intercurrentes, ejercicio extenuante o ayuno. El síndrome de Gilbert no tiene consecuencias salvo la ansiedad, justificable, que la persona afectada puede experimentar cuando desarrolla una ictericia que, por lo demás, es inocua.

El *síndrome de Dubin-Johnson* se debe a un defecto hereditario de la excreción hepatocelular de los glucuronidos de bilirrubina a través de la membrana canalicular. El defecto se atribuye a la ausencia de la proteína de transporte canalicular para los glucuronidos de bilirrubina y otros aniones orgánicos similares<sup>7</sup>. El hígado muestra un color oscuro muy intenso, debido a los gruesos gránulos de pigmento existentes en los hepatocitos (Fig. 19-4). La microscopía electrónica revela la presencia de unos gránulos gruesos en los lisosomas hepatocitarios, que parecen ser polímeros de metabolitos de la adrenalina. Por lo demás, el parénquima no muestra alteraciones. Salvo por la ictericia, crónica o recidivante y de intensidad fluctuante, la mayoría de los pacientes están asintomáticos y su esperanza de vida es normal.

El *síndrome de Rotor* es una rara hiperbilirrubinemia conjugada asintomática, constituida por múltiples defectos de la captación hepatocelular y de la excreción de los pigmentos bilirrubínicos. El hígado no se encuentra pigmentado. Al igual que sucede en el síndrome de Dubin-Johnson, los pacientes con síndrome de Rotor desarrollan ictericia pero, por lo demás, tienen una vida normal.

## COLESTASIS

Los cuadros colestásicos, debidos a alteraciones funcionales de los hepatocitos o a obstrucciones biliares intra o extra-hepáticas, pueden manifestarse con ictericia. Otro síntoma de comienzo frecuente es el *prurito*, posiblemente relacionado con el ascenso de los ácidos biliares en el plasma o su depósito en los tejidos periféricos, especialmente en la piel. A veces se encuentran *xantomas cutáneos* (acumulaciones focales de

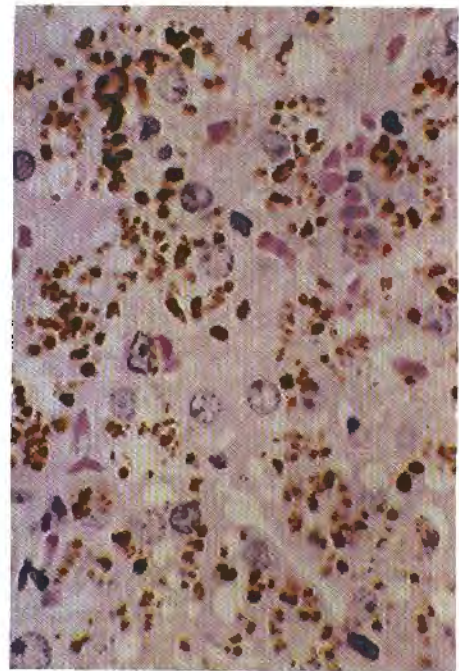


Figura 19-4

Síndrome de Dubin-Johnson. Se observan abundantes inclusiones de pigmento en hepatocitos que, por lo demás, son normales. (H-E.)



colecsterol), consecuencia de la hiperlipidemia y de la excreción alterada de colecsterol. *Un hallazgo analítico característico es la elevación de la fosfatasa alcalina en el suero.* Esta enzima se encuentra en el epitelio del conducto biliar y de la membrana canalicular de los hepatocitos. Normalmente, existe una isoenzima en otros muchos tejidos, por ejemplo en el hueso, por lo que es necesario comprobar su origen hepático. Otras manifestaciones de la disminución del flujo biliar están relacionadas con la malabsorción intestinal, como sucede con los déficit nutricionales de las vitaminas liposolubles A, D y K.

Existe también un grupo llamativo, pero heterogéneo, de enfermedades hereditarias de transmisión autosómica recesiva en las que la colestasis se debe a la alteración de la secreción de las sales biliares o de los fosfolípidos. En una de ellas, caracterizada por una colestasis intrahepática progresiva (*enfermedad de Byler*), el defecto congénito parece radicar en una alteración de la secreción biliar tanto de ácidos biliares como de fosfolípidos<sup>8</sup>.

**MORFOLOGÍA.** Las características morfológicas de la colestasis dependen, en cierta medida, de su gravedad, duración y causa. **Las colestasis de origen obstructivo y hepatocelulares tienen en común la acumulación de pigmentos biliares en el interior del parénquima hepática** (Fig. 19-5). En los canaliculos biliares dilatados se observan tapones alargados de bilis de color pardo-verdoso. La rotura de estos canaliculos provoca la extravasación de la bilis, que es fagocitada por las células de Kupffer. Las gotitas de pigmento biliar pueden acumularse también en el interior de los hepatocitos, que adoptan un aspecto algodonoso (**degeneración espumosa o plumosa**).

**La obstrucción del árbol biliar, tanto intra como extrahepática, hace que la bilis distienda los conductos biliares corriente arriba.** La estasis biliar y la presión retrógrada estimulan la proliferación de las células epiteliales de los conductos, lo que se traduce en reduplicaciones y formación de asas en los conductos, fenómeno conocido como proliferación de conductos biliares. Los conductos laberínticos reducen aún más la velocidad del flujo biliar y favorecen la formación de concreciones que obstruyen sus luces. En los espacios porta se observan lesiones consistentes en edema e infiltrados periductales de neutrófilos. La colestasis obstructiva prolongada no sólo induce la aparición de lesiones de degeneración espumosa de los hepatocitos, sino que también provoca la destrucción focal del parénquima, originando los llamados **lagos biliares**, ocupados por restos celulares y pigmento. **Si la obstrucción no se elimina, conducirá a la fibrosis portal**, que primero se extiende hacia el parénquima vecino al que subdivide, aunque sin alterar de manera importante la arquitectura hepática. Sin embargo, finalmente acaba por dar lugar a un hígado cirrótico teñido de bilis (cirrosis biliar, véase más adelante).

A menudo, la obstrucción biliar extrahepática es susceptible de un tratamiento quirúrgico, por lo que es imprescindible hacer su diagnóstico precoz y correcto. Por el contrario, en las colestasis secundarias a las enfermedades del árbol biliar intrahepático o a la insuficiencia secretora hepatocelular (cuadro

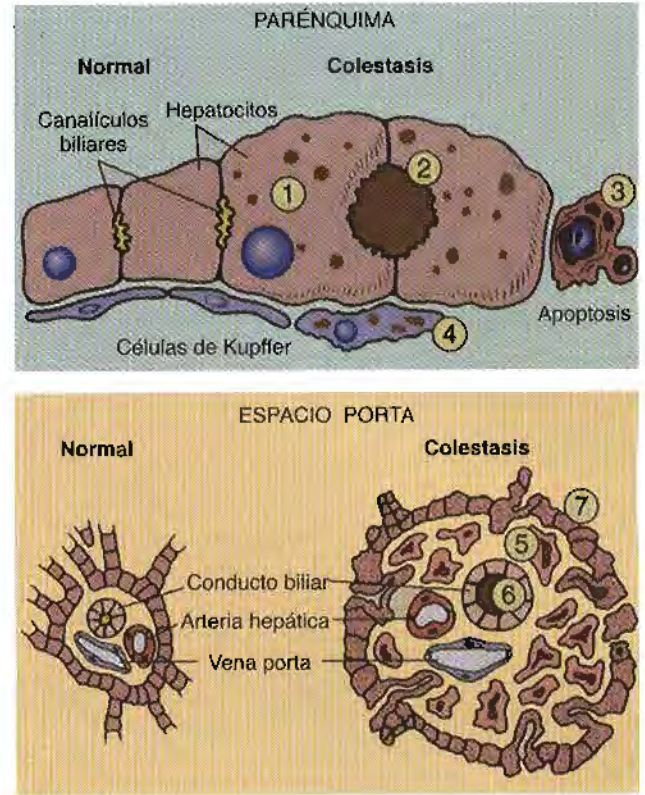


Figura 19-5

Ilustración de las características morfológicas de la colestasis (*derecha*) y comparación con el hígado normal (*izquierda*). En el parénquima (*dibujo superior*), los hepatocitos colestásicos (1) aumentan de tamaño y muestran espacios canaliculares dilatados (2). Pueden observarse células apoptóticas (3) y es frecuente que las células de Kupffer contengan pigmento biliar regurgitado (4). En los espacios porta de los hígados con obstrucción (*dibujo inferior*), también se observa proliferación de los conductos biliares (5), edema, retención de pigmento biliar (6) y, por último, inflamación neutrófila (no mostrada). Los hepatocitos adyacentes (7) sufren tumefacción y degeneración tóxica.

que, en conjunto, se denomina *colestasis intrahepática*), el tratamiento quirúrgico no es eficaz e incluso puede empeorar el estado del paciente. *Por tanto, el diagnóstico correcto de la causa de lo ictericio y de la colestasis debe hacerse con relativa urgencia.*

## Insuficiencia hepática y cirrosis

La consecuencia clínica más grave de la enfermedad hepática es la insuficiencia hepática que, aunque puede deberse a una destrucción brusca y masiva del tejido hepático, suele ser el estadio final de una lesión progresiva del órgano, bien por destrucción insidiosa de los hepatocitos, bien por oleadas repetidas y separadas de agresión. Sea cual sea la secuencia, para que se produzca una insuficiencia hepática debe desaparecer el 80 a 90 % de la capacidad funcional del órgano. En muchos casos, la balanza se desequilibra, hacia la descompensación a causa de cuadros intercurrentes que implican un aumento de la demanda funcional del órgano. Así sucede en las hemorragias digestivas, las infecciones sistémicas, los trastor-

nos electrolíticos o las situaciones de estrés grave, como una intervención quirúrgica importante o una insuficiencia cardíaca. En la mayoría de los casos de alteración funcional grave del hígado, la única esperanza de supervivencia es el trasplante. Sólo algunos afortunados pueden sobrevivir a un episodio agudo tratado con medidas conservadoras hasta que la regeneración logre restablecer una función hepática adecuada. En conjunto, la mortalidad por insuficiencia hepática oscila entre el 70 % y el 95 %.

Las alteraciones morfológicas que producen insuficiencia hepática pertenecen a uno de los tres grupos siguientes:

- **Necrosis hepática masiva.** Lo habitual es que sea consecuencia de una hepatitis viral (virus hepatotropos o no hepatotropos). También determinados fármacos, como el paracetamol, el halotano, los agentes antituberculosos rifampicina, isoniazida) o los antidepresivos inhibidores de la monoamino oxidasa y productos químicos como el tetracloruro de carbono o toxinas de hongos (*Amanita phalloides*) pueden provocar una necrosis hepática masiva. El mecanismo puede ser una lesión tóxica directa de los hepatocitos (p. ej., paracetamol, tetracloruro de carbono, toxinas de hongos), pero lo más frecuente es que se trate de una combinación variable de toxicidad e inflamación, en la que la destrucción de los hepatocitos obedece a un mecanismo inmunitario.
- **Hepatopatía crónica.** Es el camino más frecuente hacia la insuficiencia hepática, como punto de llegada de una hepatitis crónica que no cede o de una hepatopatía alcohólica que acaba en la cirrosis.
- **Alteración funcional sin necrosis franca.** Con menos frecuencia, los hepatocitos pueden ser viables pero incapaces de llevar a cabo su función metabólica normal, tal como sucede en el síndrome de Reye, la toxicidad por tetraciclinas o la esteatosis hepática aguda del embarazo.

**Manifestaciones clínicas.** Sea cual sea su causa, los signos clínicos de insuficiencia hepática son siempre muy parecidos. La ictericia es un hallazgo casi invariable. Son alteraciones especialmente temibles la *hipoalbuminemia*, que predispone a la formación de edemas periféricos, y la *hiperamonniemia*, que contribuye a las alteraciones encefálicas. A veces, se aprecia *fetor hepaticus*, un olor corporal característico descrito de varias maneras, desde «mohoso» a «dulce y amargo». Se debe a la acción de las bacterias intestinales sobre el aminoácido metionina, que contiene azufre. La flora intestinal forma mercaptanos, que son desviados de la circulación portal para pasar a la sistémica (derivación portosistémica). La alteración del metabolismo de los estrógenos, con la consiguiente hiperestrogenemia, es la causa probable del *eritema palmar* (reflejo de la vasodilatación local) y de los *angiomatos en araña* que aparecen en la piel. Cada angioma está formado por una arteriola central, dilatada y pulsátil, desde la que irradian vasos pequeños. En los varones, la hiperestrogenemia también puede producir *hipogonadismo* y *ginecomastia*.

La insuficiencia hepática supone una amenaza para la vida por varias razones. En primer lugar, en *los casos de alteración grave de la función hepática, los pacientes son muy propensos a desarrollar insuficiencia multiorgánica*. Así, la insuficiencia respiratoria con neumonía se combina con la insuficiencia renal para reclamar las vidas de muchos de estos enfermos. Puede producirse una *coagulopatía*, atribuible a la alteración de la

síntesis hepática de los factores de la coagulación II, VII, IX y X, con la consiguiente facilidad para la producción de hemorragias gastrointestinales o de ptequias en cualquier localización. La absorción intestinal de la sangre provoca una sobrecarga metabólica para el hígado y contribuye a la magnitud de la insuficiencia. El pronóstico final de la insuficiencia hepática plenamente desarrollada es grave, siendo habitual un deterioro rápido que lleva a la muerte en el plazo de varias semanas o meses al 80 % de los enfermos. A veces, se consigue mantener con vida al paciente durante un episodio agudo hasta que la regeneración hepatocelular restablece una función adecuada. Otra posibilidad de salvar la vida del paciente radica en el trasplante hepático.

Dos de las complicaciones del cuadro tienen una importancia especial, ya que anuncian estadios más graves de la insuficiencia hepática.

La *encefalopatía hepática* se manifiesta por un espectro de alteraciones de la consciencia, que oscilan desde sutiles alteraciones del comportamiento a una confusión importante con estupor, coma profundo y muerte. A ellas se asocian signos neurológicos fluctuantes, consistentes en rigidez, hiperreflexia y, sobre todo, *asterixis*, es decir, movimientos de flexión-extensión rápidos y arrítmicos de la cabeza y las extremidades, que se observan mejor cuando se mantienen las manos en extensión con las muñecas en dorsiflexión. *La causa de la encefalopatía hepática es una neurotransmisión anormal del sistema nervioso central y de los sistemas neuromusculares<sup>9</sup> y parece asociarse a las elevadas concentraciones de amonio en la sangre, que alteran las funciones neuronales y facilitan la producción de un edema cerebral generalizado.*

El *síndrome hepatorenal* consiste en la *aparición de una insuficiencia renal aguda en los pacientes con hepatopatías graves, en ausencia de causas morfológicas o funcionales intrínsecas que la justifiquen. Cuando se logra superar el episodio de insuficiencia hepática, la función renal mejora rápidamente.* Tal como se describe en el Capítulo 21, la patogenia de la insuficiencia renal aguda en este contexto está relacionada con la disminución de la perfusión renal<sup>10</sup>.

La aparición de este síndrome suele ir precedida de una caída de la diuresis, asociada a una elevación de las concentraciones sanguíneas de nitrógeno ureico y de creatinina. Su pronóstico es malo, con una mortalidad del 80 % al 90 %. Otra posibilidad es que produzca una insuficiencia renal limítrofe (concentraciones de creatinina sérica de 2 a 3 mg/dL) durante semanas o meses, como sucede en los pacientes cirróticos cuya ascitis no responde a la administración de diuréticos.

## CIRROSIS

La cirrosis es una de las diez primeras causas de muerte en el mundo occidental. Aunque en gran medida se debe al consumo del alcohol, otros factores importantes que contribuyen a su desarrollo son la hepatitis crónica, la enfermedad biliar y la sobrecarga de hierro. Este estadio terminal de las hepatopatías crónicas tiene tres características específicas:

- **Tabiques fibrosos,** en forma de bandas delicadas que unen las distintas estructuras portales o centrolobulillares, o en forma de amplias cicatrices que sustituyen a varios lobulillos adyacentes.

- **Nódulos parenquimatosos**, causados por la regeneración de los hepatocitos que quedaron aislados, de tamaño variable, desde pequeños (< 3 mm de diámetro o micronódulos) a grandes (varios centímetros de diámetro o macronódulos).
- **Alteración de la arquitectura de todo el hígado.**

Debe insistirse en varios aspectos:

- **La lesión parenquimatosa y la fibrosis consiguiente son difusas** y se extienden por todo el hígado; las lesiones focales con cicatrización no constituyen cirrosis.
- **Para poder establecer el diagnóstico, son imprescindibles los nódulos**, reflejo del equilibrio entre la actividad regeneradora y la cicatrización constrictiva.
- **La fibrosis, una vez establecida, suele ser irreversible**, aunque en casos raros de esquistosomiasis y hemocromatosis se ha observado regresión.
- **Existe una reorganización de la arquitectura vascular**, secundaria a la lesión parenquimatosa y a la cicatrización, con formación de comunicaciones anormales entre los vasos que llevan la sangre al órgano y los canales venosos de salida.

Salvo por la especificación de la presunta causa etiológica, no existe una clasificación satisfactoria de la cirrosis. Aunque el tamaño de los nódulos puede sugerir la etiología, no deben utilizarse los términos micronodular y macronodular como clasificación básica. Muchas formas de cirrosis, sobre todo la alcohólica, son inicialmente micronodulares, pero los nódulos tienden a aumentar de tamaño con el tiempo, lo que se contrarresta por las limitaciones impuestas por las cicatrices fibrosas.

La etiología de la cirrosis varía en función de factores tanto geográficos como sociales. En el mundo occidental, la frecuencia aproximada de las categorías etiológicas es la siguiente:

Hepatopatía alcohólica	60-70 %
Hepatitis viral	10 %
Enfermedades biliares	5-10 %
Hemocromatosis primaria	5 %
Enfermedad de Wilson	Rara
Déficit de $\alpha_1$ -antitripsina	Rara
Cirrosis	10-15 %

Existen otros tipos raros de cirrosis, como: 1) la que se desarrolla en lactantes y niños con galactosemia y tirosinosis (Capítulo 11), 2) la destrucción hepática por un cáncer infiltrante difuso, 3) la cirrosis secundaria a fármacos (Capítulo 10) y 4) la producida por la sífilis (Capítulo 9). Las enfermedades cardíacas pueden dar lugar a una esclerosis intensa (llamada cirrosis cardíaca, véase más adelante). Una vez excluidas todas las causas conocidas de cirrosis, queda aún un número considerable de casos sin filiar. La magnitud de esta categoría «cajón de sastre», denominada *cirrosis criptogénica*, revela con claridad las dificultades que conlleva discernir entre los muchos orígenes posibles de la enfermedad. *Una vez establecida la cirrosis, el diagnóstico etiológico suele ser difícil de precisar sólo a partir de los hallazgos morfológicos.*

**Patogenia.** En la cirrosis, el proceso patogénico central es la fibrosis progresiva. En el hígado normal, el colágeno intersticial (tipos I y III) se concentra en los espacios porta y al-

rededor de las venas centrolobulillares, con algunas bandas en los espacios de Disse. El colágeno (reticulina) que sigue el trayecto de los hepatocitos está formado por delicadas fibras de colágeno tipo IV situadas en el espacio de Disse. *En la cirrosis, se deposita colágeno de los tipos I y III en el lobulillo, creando tabiques fibrosos finos o anchos.* En estos tabiques, se forman canales vasculares nuevos que comunican la región portal (arterias hepáticas y venas porta) con las venas centrolobulillares, estableciendo cortocircuitos por los que la sangre evita el parénquima. El depósito continuado de colágeno en el espacio de Disse del parénquima conservado se asocia a la pérdida de las fenestraciones de las células endoteliales de los sinusoides. En el proceso, el espacio sinusoidal termina por parecer más un capilar que un canal para el intercambio de solutos entre los hepatocitos y el plasma. Todo ello provoca graves alteraciones de la secreción hepatocelular de proteínas (p. ej., albúmina, factores de la coagulación, lipoproteínas, etc.).

Parece que la mayor parte del exceso de colágeno presente en la cirrosis procede de las *células hepáticas estrelladas* (células de Ito) perisinusoidales, que se encuentran en el espacio de Disse. Aunque en condiciones normales su función primordial es el almacenamiento de vitamina A, durante el desarrollo de la cirrosis se activan, pierden sus depósitos de ésteres de retinil y se transforman en células de tipo miofibroblástico. Como muestra la Figura 19-6, los estímulos para la síntesis y el depósito de colágeno pueden proceder de fuentes diversas:

- **Inflamación crónica**, con producción de citocinas inflamatorias del tipo del factor de necrosis tumoral (TNF)- $\alpha$ , factor de transformación del crecimiento (TGF)- $\beta$  e interleucina 1.
- **Producción de citocinas por las células endógenas estimuladas** (células de Kupffer, células endoteliales, hepatocitos y células epiteliales de los conductos biliares).
- **Alteración de la matriz extracelular.**
- **Estimulación directa de las células estrelladas por toxinas.**

La aparición de miofibrillas en las células estrelladas perisinusoidales y su transformación en miofibroblastos aumentan también la resistencia vascular en el interior del parénquima hepático, ya que la contracción tónica de estos «miofibroblastos» reduce la luz de los canales vasculares sinusoidales.

Durante todo el proceso de lesión y fibrosis hepática, los hepatocitos restantes reciben estímulos continuos de regeneración, por lo que proliferan y forman nódulos esféricos dentro de los límites de los tabiques fibrosos. El resultado final neto es un hígado fibroso y nodular, con una grave limitación de la sangre que llega a los hepatocitos y la consiguiente disminución de su capacidad para secretar sustancias al plasma. La alteración de la interfaz entre el parénquima y los espacios porta oblitera asimismo los conductillos biliares. Por tanto, *el paciente cirrótico puede desarrollar ictericio e incluso insuficiencia hepática, aunque la masa hepática total sea normal.*

**Manifestaciones clínicas.** Las manifestaciones clínicas pueden ser escasas o nulas en todas las formas de cirrosis. Cuando la enfermedad es sintomática, sus síntomas suelen ser inespecíficos: anorexia, pérdida de peso, debilidad, osteoporosis y, en los estadios avanzados, debilidad franca. Puede desarrollarse una insuficiencia hepática incipiente o clara, provocada, en general, por la adición de una sobrecarga metabólica, por ejemplo, una infección generalizada o una hemorragia

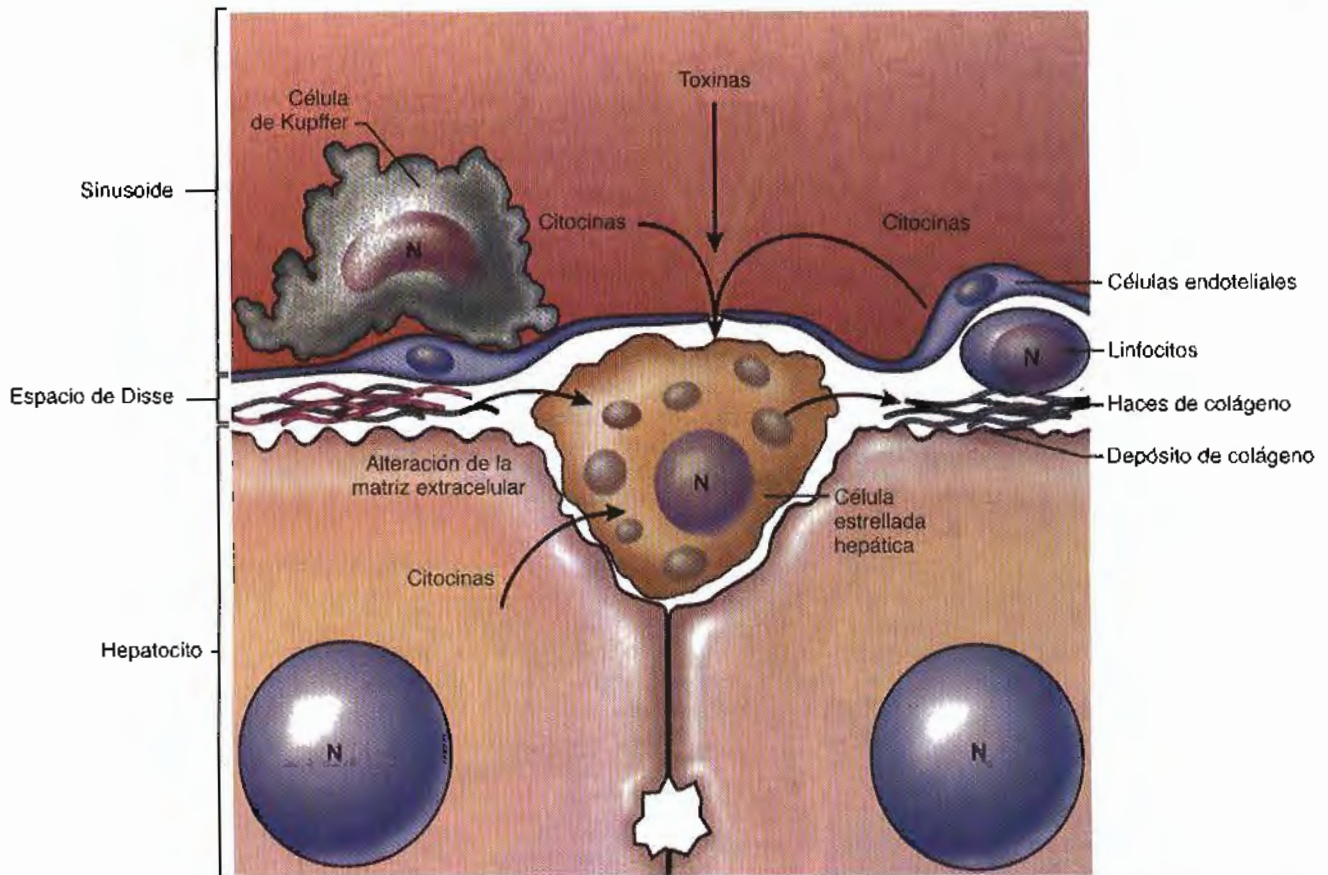


Figura 19-6

Mecanismos propuestos para la estimulación de la producción de colágeno por las células estrelladas hepáticas en la cirrosis. Como posibles estímulos para la transformación de las células estrelladas hepáticas (Ipcitos) en miofibroblastos secretores de colágeno se han propuesto la distorsión de la matriz extracelular, la secreción de citocinas por parte de las células endoteliales, las células de Kupffer, los hepatocitos y distintas células inflamatorias como los linfocitos, y la acción directa de las toxinas (o de sus metabolitos).

gastrointestinal. La asociación de desequilibrios del flujo sanguíneo pulmonar, de origen mal conocido, causa una grave alteración de la oxigenación (*síndrome hepatopulmonar*), añadiendo un nuevo estrés para el paciente<sup>11</sup>. En la mayoría de los pacientes con cirrosis, las causas inmediatas de muerte son: 1) la insuficiencia hepática progresiva (ya comentada), 2) una complicación relacionada con la hipertensión portal, o 3) el desarrollo de un carcinoma hepatocelular.

## HIPERTENSIÓN PORTAL

El flujo sanguíneo portal aumenta en distintas circunstancias, que pueden dividirse en *causas prehepáticas, intrahepáticas y posthepáticas*. Los principales cuadros prehepáticos son la trombosis obstructiva y el estrechamiento de la vena porta antes de su ramificación en el interior del hígado. La esplenomegalia masiva puede hacer que la cantidad de sangre derivada hacia la vena esplénica sea excesiva. Las causas posthepáticas principales son la insuficiencia cardíaca derecha grave, la pericarditis constrictiva y la obstrucción al flujo sanguíneo en las venas suprahepáticas. Estas alteraciones vasculares se expondrán más adelante en este capítulo. La causa intrahepática más importante es la cirrosis, responsable de la

mayor parte de los casos de hipertensión portal. Mucho menos frecuentes son la esquistosomiasis, la esteatosis masiva, las enfermedades granulomatosas fibrosantes difusas, como la sarcoidosis o la tuberculosis miliar, y las enfermedades que afectan a la microcirculación portal, cuyo ejemplo es la hiperplasia nodular regenerativa (véase más adelante).

En la cirrosis, la hipertensión portal se debe al aumento de la resistencia al flujo portal en los sinusoides y a la compresión de las venas centrolobulillares por la fibrosis perivenular y los nódulos parenquimatosos en expansión. Las anastomosis entre los sistemas arterial y porta en las bandas de fibrosis también contribuyen a su desarrollo, ya que crean condiciones de presión arterial en un sistema de baja presión, como es el sistema venoso portal. Las cuatro consecuencias clínicas fundamentales son: 1) ascitis, 2) formación de cortocircuitos venosos portosistémicos, 3) esplenomegalia congestiva y 4) encefalopatía hepática. En la Figura 19-7 se ilustran estas consecuencias.

### Ascitis

La ascitis consiste en una colección de líquido que se acumula en la cavidad peritoneal. Clínicamente, se hace evidente cuando alcanza al menos 500 mL, pero la cantidad acumulada puede ser de muchos litros y provocar una distensión abdomi-

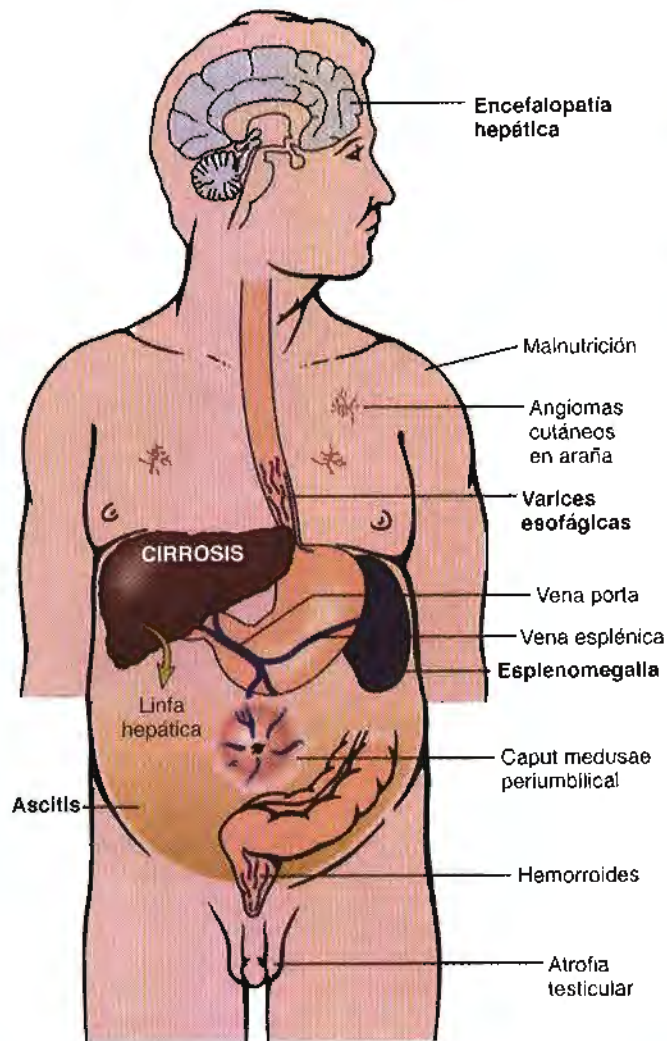


Figura 19-7

Principales consecuencias clínicas de la hipertensión portal de la cirrosis.

nal masiva. En general, se trata de un líquido seroso con menos de 3 g/dL de proteínas (en su mayor parte albúmina) y cuyas concentraciones de solutos (glucosa, sodio y potasio) son similares a las sanguíneas. El hallazgo de neutrófilos indica una infección secundaria, mientras que la presencia de hemáties apunta hacia un posible cáncer intraabdominal diseminado. En las ascitis de larga evolución, la filtración del líquido peritoneal a través de los linfáticos transdiafragmáticos pueden producir hidrotórax, sobre todo en el lado derecho.

La *patogenia de la ascitis* es compleja y en ella intervienen los siguientes mecanismos<sup>12</sup>:

- **Hipertensión sinusoidal**, que altera las fuerzas de Starling llevando líquido hacia los espacios de Disse, desde los que es retirado por los linfáticos hepáticos; la *hipoalbuminemia* también contribuye a este movimiento de los líquidos.
- **El paso de la linfa hepática hacia la cavidad peritoneal**. El flujo linfático normal del conducto torácico es de unos 800 a 1000 mL/día. En la cirrosis, el flujo linfático hepático puede ser de casi 20 L/día, superando la capacidad de dre-

naje del conducto torácico. La linfa hepática es rica en proteínas y pobre en triglicéridos, lo que se refleja en la composición, rica en proteínas, del líquido ascítico.

- **Extravasación de líquido intestinal**. La hipertensión portal hace ascender la presión de perfusión en los capilares intestinales. La acción osmótica del líquido ascítico, rico en proteínas, favorece el paso de cantidades adicionales de líquido, procedentes de los capilares intestinales, hacia el abdomen.
- **La retención renal de agua y sodio**, debida al hiperaldosteronismo secundario (Capítulo 26).

### Cortocircuitos portosistémicos

El ascenso de la presión en el sistema porta favorece el desarrollo de derivaciones en las zonas en que las circulaciones sistémica y portal comparten lechos capilares. Las localizaciones principales son las venas rectales y perirectales (lo que se manifiesta con hemorroides), la unión cardioesofágica (produciéndose varices gastroesofágicas), el retroperitoneo y el ligamento falciforme del hígado (con aparición de colaterales periumbilicales y en la pared abdominal). Aunque las hemorragias hemorroidales son posibles, rara vez son masivas o suponen un peligro para la vida del paciente. *Mucho más importantes son las varices gastroesofágicas, que aparecen en alrededor del 65% de los pacientes con cirrosis hepática avanzada y que causan hematemesis masivas y la muerte en alrededor de la mitad de los mismos* (véase Fig. 18-7C). Las colaterales de la pared abdominal aparecen como venas subcutáneas dilatadas que se extienden a partir del ombligo hacia el reborde costal (*caput medusae*) y que constituyen un importante marcador clínico de hipertensión portal.

### Esplenomegalia

La congestión mantenida del bazo puede producir una esplenomegalia congestiva. El aumento del peso del órgano es muy variable y, a veces, llega a alcanzar 1000 gramos, aunque sin guardar una correlación exacta con el grado de hipertensión portal. La esplenomegalia masiva puede causar diversas alteraciones hematológicas, atribuibles al hiperesplenismo.

## ENFERMEDADES INFECCIOSAS

En la práctica clínica de la Hepatología predominan los trastornos inflamatorios del hígado, lo que, en parte, se debe a que prácticamente todas las agresiones pueden provocar la muerte de los hepatocitos, que atrae a las células inflamatorias<sup>13</sup>, y también a que las enfermedades inflamatorias son a menudo procesos crónicos de larga duración, que requieren tratamiento médico. Entre las enfermedades inflamatorias, la infección ocupa el primer puesto. Es casi inevitable que el hígado se vea envuelto en las infecciones hematógenas, tanto generales como originadas en el abdomen. Entre las infecciones que causan una lesión hepática predominante se encuentran la tuberculosis miliar, el paludismo, la bacteriemia estafilocócica, la salmonelosis, la candidiasis y la amebiasis. No obstante, la inmensa mayoría de las infecciones hepáticas son de origen viral.

## Hepatitis viral

Las infecciones virales sistémicas que pueden producir la afectación del hígado son: 1) la mononucleosis infecciosa (virus de Epstein-Barr), que puede dar lugar a una hepatitis leve durante la fase aguda, 2) la infección por citomegalovirus, sobre todo en recién nacidos y en pacientes inmunodeprimidos, y 3) la fiebre amarilla, que ha sido una causa grave e importante de hepatitis en los países tropicales. En raras ocasiones, las infecciones por virus de la rubéola, adenovirus, herpesvirus o enterovirus<sup>14</sup> provocan afectación hepática en niños o pacientes inmunodeprimidos. Sin embargo, *salvo que se especifique lo contrario, el término «hepatitis viral» se reserva para la infección hepática producida por un grupo de virus que muestran una especial afinidad por el hígado* (Tabla 19-3). Como todos estos virus producen enfermedades cuyas características se superponen, se estudiará cada uno de ellos antes de tratar la patología de cada una de las hepatitis virales.

### VIRUS DE LA HEPATITIS A

La hepatitis A, conocida durante mucho tiempo como hepatitis infecciosa y azote de las campañas militares desde la antigüedad, es una enfermedad benigna, autolimitada, con un período de incubación de 2 a 6 semanas. *El virus de la hepatitis A (VHA) no produce hepatitis crónica ni estado de portador y sólo en casos raros provoca una hepatitis fulminante, por lo que su tasa de mortalidad es de alrededor del 0,1 %.* El VHA se encuentra en todo el mundo y es endémico en los países con condiciones de higiene y salubridad precarias, donde la mayoría de las poblaciones nativas tienen anticuerpos anti VHA detectables antes de cumplir los 10 años de edad. La enfermedad clínica tiende a ser leve o asintomática y es rara después de la infancia. En los países desarrollados, la prevalencia de la seropositividad aumenta de manera gradual con la

edad; en Estados Unidos, alcanza el 50 % a los 50 años. En estas poblaciones, la infección aguda por el VHA tiende a producir una enfermedad febril esporádica. En conjunto, el VHA es el responsable de alrededor del 25 % de las hepatitis agudas clínicamente evidentes que se producen en el mundo.

El VHA es un picomavirus RNA, pequeño, monocatenario y sin envoltura, único representante de su género, Hepatovirus. Ultraestructuralmente, es una cápside icosaédrica de 27 nm de diámetro. Se propaga por ingestión de agua o alimentos contaminados y se desprende en las heces durante 2 a 3 semanas antes y 1 semana después de la aparición de la ictericia. Por tanto, la mayoría de los contagios se producen por contacto personal estrecho con una persona infectada o por contaminación fecal-oral durante este período. Ello explica los brotes de tipo institucional, como los que se describen en escuelas y guarderías, y las epidemias de origen hídrico en condiciones de hacinamiento y escasos recursos de higiene pública. El VHA no pasa en cantidades apreciables a la saliva, la orina o el semen. En los países desarrollados, las infecciones esporádicas pueden contraerse consumiendo moluscos crudos o hechos al vapor (ostras, mejillones, almejas), pues éstos concentran el virus a partir del agua marina contaminada por el alcantarillado. *Como la viremia del VHA es transitoria, la transmisión hematológica es rara, lo que hace innecesario el estudio específico de este virus de forma sistemática en la sangre de los donantes.*

**Diagnóstico serológico.** Cuando comienzan los síntomas, aparecen en la sangre anticuerpos específicos frente al VHA de tipo inmunoglobulina M (IgM), que constituyen un marcador fiable de infección aguda (Fig. 19-8). El paso del virus a las heces acaba cuando los títulos de IgM se elevan. La respuesta de IgM suele iniciar su declive tras algunos meses y va seguida de la aparición de una IgG anti VHA que persiste durante años, quizá durante toda la vida, proporcionando protección inmunitaria frente a la reinfección por cualquier cepa del VHA.

Tabla 19-3. LOS VIRUS DE LA HEPATITIS

	Virus de la hepatitis A	Virus de la hepatitis B	Virus de la hepatitis C	Virus de la hepatitis D	Virus de la hepatitis E	Virus de la hepatitis G*
Agente	Cápside icosaédrica, ssRNA	dsDNA con cubierta	ssRNA con cubierta	ssRNA con cubierta	ssRNA sin cubierta	Virus ssRNA
Transmisión	Fecal-oral	Parenteral; contacto íntimo	Parenteral; contacto íntimo	Parenteral; contacto íntimo	Transmitido por el agua	Parenteral
Período de incubación	2-6 semanas	4-26 semanas	2-26 semanas	4-7 semanas	2-8 semanas	Desconocido
Estado de portador	Ninguno	0,1-1,0 % de los donantes de sangre de EE. UU. y países occidentales	0,2-1,0 % de los donantes de sangre de EE. UU. y países occidentales	1-10 % en los drogadictos y hemofílicos	Desconocido	1-2 % de los donantes de sangre de EE. UU.
Hepatitis crónica	No	5-10 % de las infecciones agudas	> 50 %	< 5 % coinfección, 80 % superinfección	No	No
Carcinoma hepatocelular	No	Sí	Sí	No superior al VHB	Desconocido, pero improbable	No

\* En la actualidad, el virus de la hepatitis G no está considerado un virus patógeno. ss, monocatenario (single stranded); ds, bicatenario (double stranded).

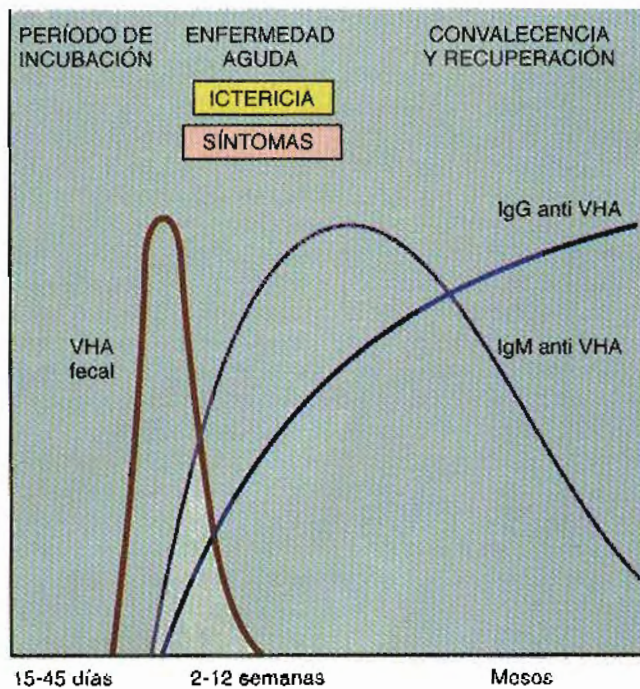


Figura 19-8

Secuencia de los marcadores serológicos en la hepatitis viral aguda de tipo A.

## VIRUS DE LA HEPATITIS B

El virus de la hepatitis B (VHB), la causa de la «hepatitis sérica», puede producir: 1) una hepatitis aguda, 2) una hepatitis crónica no progresiva, 3) una hepatitis crónica progresiva que acaba en cirrosis, 4) una hepatitis fulminante con necrosis hepática masiva, 5) un estado de portador asintomático, con o sin enfermedad subclínica progresiva, y 6) un nicho para el virus D de la hepatitis (VHD). Además, el VHB interviene también en el desarrollo del carcinoma hepatocelular. En la Figura 19-9 se recogen las posibles evoluciones de la infección por el VHB.

La patología hepática producida por el VHB constituye, en conjunto, un problema enorme, calculándose que la cifra de portadores en todo el mundo asciende a 300 millones; sólo en Estados Unidos se producen 300 000 infecciones nuevas cada año. A diferencia del VHA, el virus B permanece en la sangre durante los últimos estadios de un largo periodo de incubación (4 a 26 semanas) y durante los episodios activos de hepatitis aguda y crónica. También se encuentra en todos los líquidos orgánicos, salvo las heces. El VHB es un virus resistente y puede soportar grados extremos de temperatura y humedad. Por tanto, aunque los vehículos más importantes de transmisión son la sangre y los líquidos orgánicos, también puede propagarse mediante contacto con las secreciones orgánicas como semen, saliva, sudor, lágrimas, leche materna y derrames patológicos. *Las transfusiones, los hemoderivados, la diálisis, los pinchazos accidentales del personal sanitario con agujas, el consumo de drogas intravenosas y la actividad homosexual constituyen las principales categorías de riesgo de infección por el VHB.* En la tercera parte de los pacientes no se logra identificar el foco de la infección. En las regiones endémicas,

como África y el Sudeste Asiático, es frecuente el contagio de la madre al recién nacido durante el parto (*transmisión vertical*). A menudo, estas infecciones neonatales hacen que el paciente pase a ser portador durante el resto de su vida.

El VHB es un miembro de la familia Hepadnaviridae, virus que contienen DNA y que producen hepatitis en múltiples especies de animales. El virión maduro es una «partícula Dane» esférica, de doble capa, compuesto por una superficie externa formada por proteínas, lípidos y carbohidratos, que rodea a un núcleo ligeramente hexagonal. El genoma del VHB es una molécula de DNA circular que, en parte, forma una doble cadena (Fig. 19-10). La organización del genoma tiene la peculiaridad de que todas las regiones del mismo codifican secuencias proteicas:

- Una proteína «central» o «core» de la nucleocápside (HBcAg, antígeno central de la hepatitis B) y un polipéptido más largo que se transcribe con una región prenuclear y otra nuclear y al que se denomina HBeAg (antígeno e de la hepatitis B).
- Una envoltura glucoprotéica (HBsAg, antígeno de superficie de la hepatitis B). Los hepatocitos infectados pueden sintetizar y secretar cantidades masivas de proteína de superficie no infectiva (HBsAg).
- Una DNA polimerasa con actividad de transcriptasa inversa, con replicación genómica que ocurre a través de un molde intermedio de RNA.
- Una proteína de la región X (HBX), necesaria para la replicación del virus y que actúa como transactivador de la transcripción de los genes virales y una amplia variedad de promotores de genes del huésped. Se cree también que HBX desempeña un papel esencial en el desarrollo del carcinoma hepatocelular.

Las infecciones por el VHB atraviesan dos fases. Durante la *fase proliferativa*, el DNA del VHB se encuentra en forma episómica, formándose viriones completos y todos los antígenos asociados. La expresión del HBsAg y del HBcAg del virus en la superficie celular, asociados a las moléculas de clase I del complejo principal de histocompatibilidad (MHC), provoca la activación de los linfocitos T CD8+ citotóxicos y la destrucción de los hepatocitos. En los que no son destruidos por la respuesta inmunitaria, puede haber una *fase de integración*, en la que el DNA del virus se incorpora al genoma del huésped. Cuando cesa la replicación del virus y aparecen los anticuerpos antivirales, se interrumpe la infectividad y la lesión hepática cede. Sin embargo, el riesgo de carcinoma hepatocelular no desaparece.

A veces, durante la replicación activa de una cepa natural del VHB surgen cepas mutantes infecciosas, algunas de las cuales pueden tener consecuencias catastróficas. En primer lugar, algunos mutantes replican bien, pero no pueden expresar el HBeAg aunque sigan produciendo HBcAg. La pérdida del HBeAg circulante y, por tanto, la falta de producción de anticuerpo anti HBe se asocian a hepatitis fulminante. En segundo lugar, parece que los mutantes de escape inducidos por la vacuna se replican incluso aunque ésta produzca inmunidad.

**Diagnóstico serológico.** Tras la exposición al VHB, hay un largo periodo de incubación asintomático de 4 a 26 semanas (6 a 8 semanas como promedio), al que sigue una enfermedad aguda que dura de muchas semanas a varios meses (Fig. 19-11A). En la mayoría de los pacientes, la enfermedad se resuelve espontáneamente:

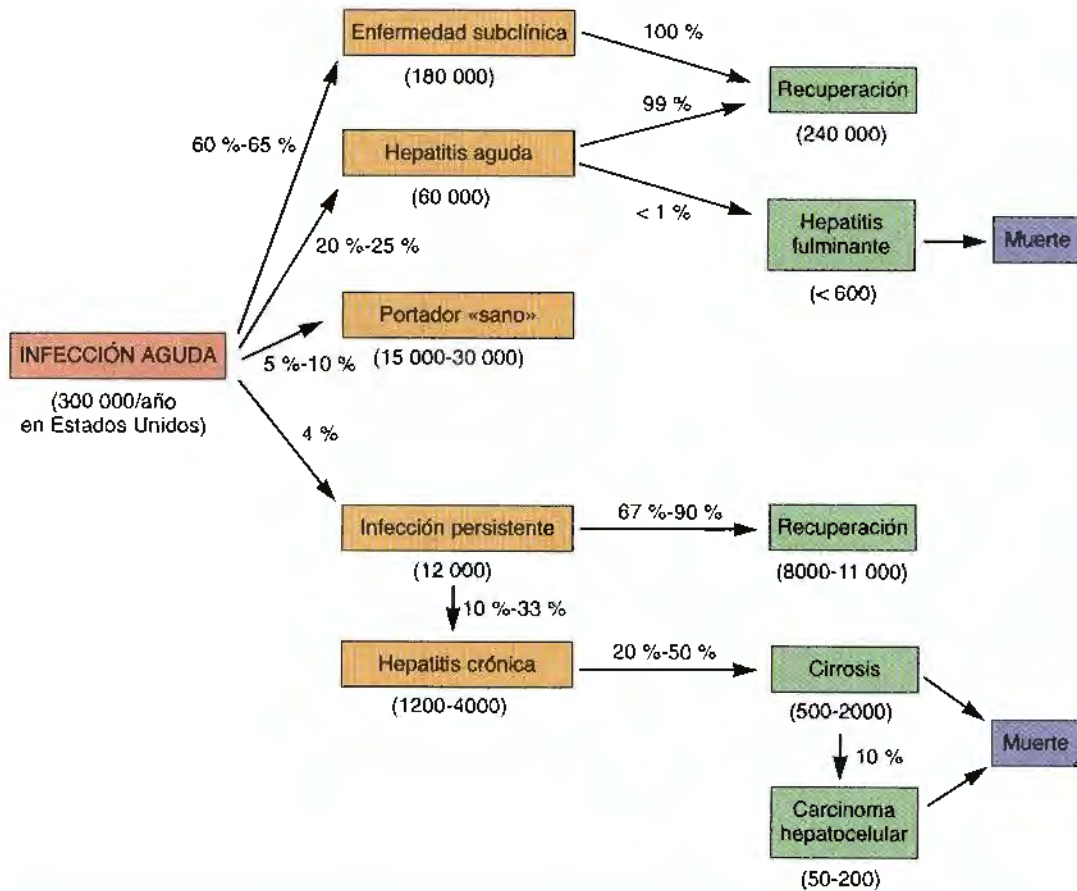


Figura 19-9

Esquema de la evolución final de la infección por hepatitis B en los adultos, con frecuencias anuales aproximadas en Estados Unidos. (Cálculos de población, por cortesía de John L. Gollan, MD, PhD, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

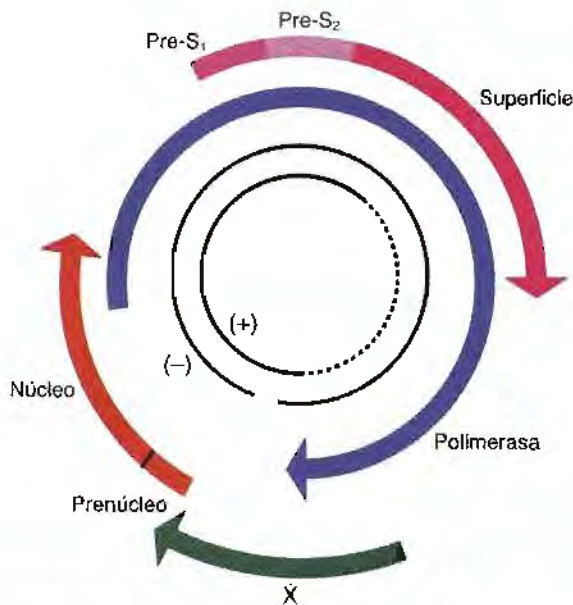


Figura 19-10

Representación esquemática de la estructura del virión de la hepatitis B y de los componentes que transcribe.

- El HBsAg aparece antes de que lo hagan los síntomas, alcanza su título más elevado durante el período de enfermedad clínica y, a continuación, declina hasta llegar a niveles no detectables en un intervalo de 3 a 6 meses.
- El HBeAg, el DNA del VHB y la DNA polimerasa se encuentran en el suero inmediatamente antes de que aparezcan los síntomas, al mismo tiempo que ascienden los niveles séricos de transaminasas. A lo largo de meses, el anticuerpo IgM va siendo sustituido por una IgG anti HBe.
- El anti HBe puede detectarse poco después de que desaparezca el HBeAg, lo que implica que la infección aguda ha alcanzado su grado máximo y que la enfermedad va a comenzar a ceder.
- La IgG anti HBs no se eleva hasta que la fase aguda ha terminado y, en general, no puede detectarse hasta algunas semanas a varios meses después de la desaparición del HBsAg. El anti HBs puede persistir durante toda la vida, confiriendo protección frente a la enfermedad, lo que constituye la base de las actuales estrategias de vacunación, para las que se utiliza HBsAg no infeccioso.

El estado de portador se define por la presencia de HBsAg en el suero durante al menos 6 meses a partir de su detección inicial. La presencia de HBsAg solo no indica necesariamente



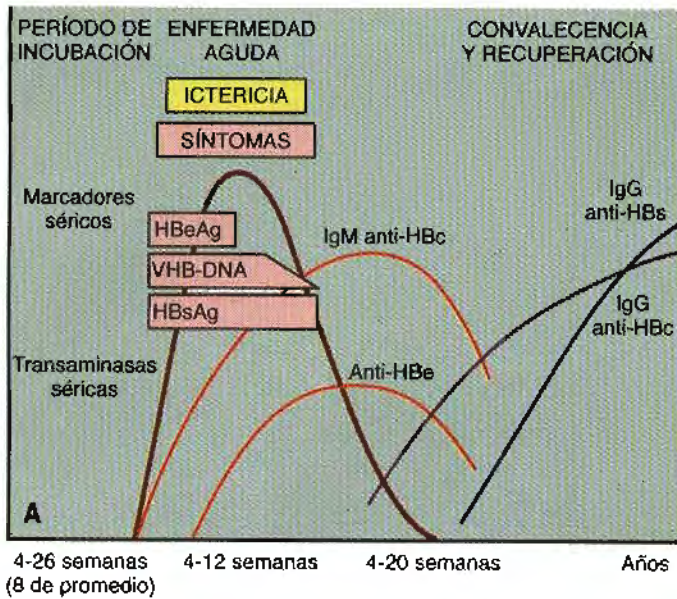
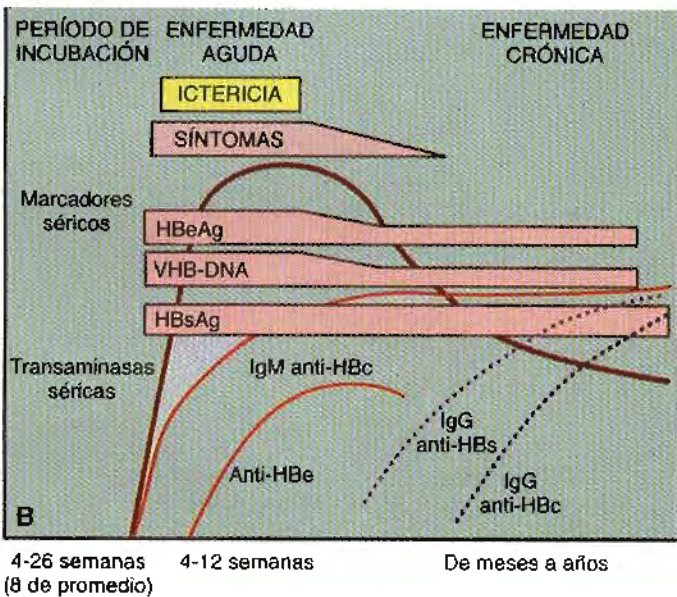


Figura 19-11

Secuencia de los marcadores serológicos de la hepatitis viral de tipo B que muestra la infección aguda con resolución (A) y la progresión a la infección crónica (B).



replicación de viriones completos, y los pacientes pueden estar asintomáticos y no tener lesión hepática. Por el contrario, la replicación crónica de los viriones del VHB se caracteriza por la persistencia de HBsAg, HBeAg y DNA del VHB circulantes, habitualmente con anti HBe y, a veces, con anti HBs (Fig. 19-11B). Estos pacientes pueden sufrir una enfermedad hepática progresiva.

## VIRUS DE LA HEPATITIS C

El virus de la hepatitis C (VHC) es también una causa importante de enfermedad hepática en todo el mundo. Las vías de transmisión principales son las inoculaciones y las transfusiones sanguíneas. Se cree que el VHC es la causa más importante de hepatitis asociada a transfusión, pues sería el responsable del 90 % al 95 % de todos los casos. La transmisión sexual y la transmisión vertical son raras. En el 40 % de los casos, se en-

cuentran hepatitis esporádicas en las que no se logra identificar el foco de origen. En la población de Estados Unidos, la seroprevalencia es inferior al 0.2 %, pero alcanza porcentajes mayores en los contactos domiciliarios de los pacientes, en los homosexuales, en los pacientes en hemodiálisis, en los hemofílicos y en los drogadictos que usan la vía parenteral (estos últimos muestran prevalencias de 50 % a 90 %). Las tasas de prevalencia de anti VHC en los enfermos con cirrosis criptogénica (inexplicada) y carcinoma hepatocelular superan el 50 %. Al contrario de lo que sucede con el VHB, el VHC se asocia a un alto porcentaje de progresión hacia la enfermedad crónica o la cirrosis, con proporciones que superan el 50 % (Fig. 19-12). Por tanto, el VHC podría ser, de hecho, la primera causa infecciosa de hepatopatía crónica en el mundo occidental.

El VHC y su pariente cercano, el virus de la hepatitis G, forman un género de la familia Flaviviridae. Se trata de un virus de escaso tamaño, con una sola cadena pequeña de RNA y

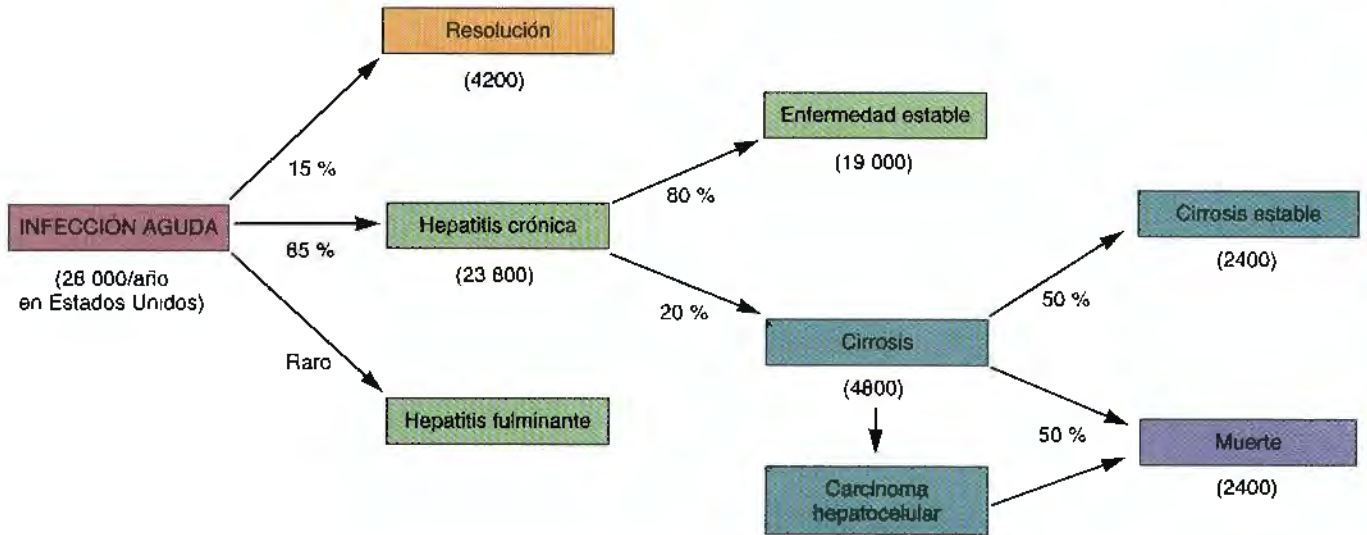


Figura 19-12

Esquema de las evoluciones potenciales de la infección por el virus de la hepatitis C en los adultos de Estados Unidos. Los cálculos de población se refieren a nuevas infecciones. Incluyendo los diagnósticos de los casos de hepatitis C no sospechados previamente, la incidencia anual registrada total de casos supera, en realidad, los 100 000, y las tasas de mortalidad anuales por hepatitis C se aproximan a 10 000. (Cálculos de población basados en el informe de consenso de National Institutes of Health Consensus Development Conference, Hepatology 26: Suppl. 1:1S-153S, 1997.)

que posee envoltura; su genoma codifica una sola poliproteína (Fig. 19-13), que posteriormente es procesada a proteínas funcionales. El VHC es de naturaleza inestable, por lo que origina múltiples tipos y subtipos. Esta variabilidad dificulta en gran medida los intentos por desarrollar una vacuna. En concreto, los títulos elevados de IgG anti VHC existentes después de la infección activa no proporcionan inmunidad efectiva. Así pues, una de las características típicas de la infección por el VHC es la aparición de brotes repetidos de lesión hepática, consecuencia de la reactivación de una infección preexistente o del desarrollo de cepas endógenas con mutaciones nuevas. A pesar de la naturaleza generalmente asintomática de la enfermedad aguda, los elementos clave de la infección por el VHC son la infección persistente y la hepatitis crónica. En el momento del diagnóstico puede existir ya una cirrosis o ésta puede desarrollarse durante el período de 5 a 10 años siguiente.

**Diagnóstico serológico.** El período de incubación de la hepatitis debida al virus C oscila entre 2 y 26 semanas, con una media de 6 a 12 semanas. El RNA del VHC puede detectarse en la sangre durante 1 a 3 semanas, coincidiendo con el ascenso

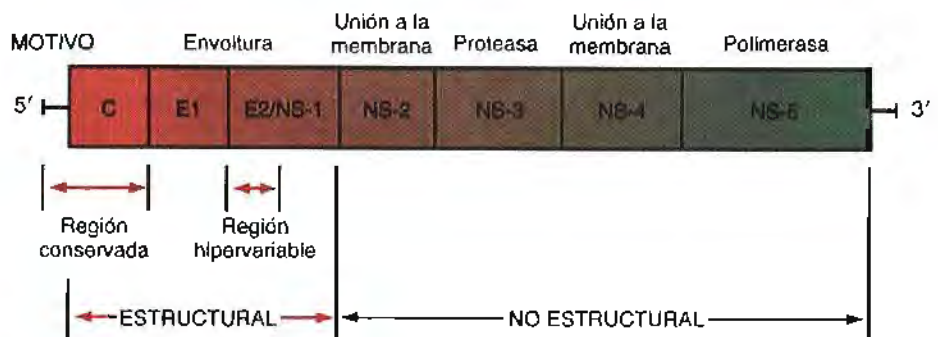
de las transaminasas séricas (Fig. 19-14A). El RNA circulante persiste en muchos pacientes pese a la presencia de anticuerpos neutralizantes; más del 90 % de los que sufren una enfermedad crónica pertenecen a este grupo. La evolución clínica de la hepatitis aguda por el virus C tiende a ser más leve que la del virus B, pero algunos casos puede ser grave e indistinguible de las hepatitis por los VHA o VHB. Una característica clínica típica de la infección crónica por el VHC es la elevación episódica de las transaminasas séricas, con períodos intermedios de normalidad o casi normalidad (Fig. 19-14B). Otras posibilidades son que la elevación de las transaminasas sea persistente o que su cifra permanezca normal.

### VIRUS DE LA HEPATITIS D

Llamado también agente delta y virus de la hepatitis delta, el VHD es un virus RNA peculiar de replicación defectuosa, que sólo produce infección cuando está encapsulado por el HBsAg. Por tanto, aunque taxonómicamente distinto del VHB, el VHD depende de forma absoluta de la información genética propor-

Figura 19-13

Representación esquemática de la estructura genómica del virus de la hepatitis C. Un único marco de lectura abierto codifica las proteínas nuclear (C) y de la envoltura (E), así como una serie de proteínas no estructurales (NS). Conviene observar que la mayor parte del genoma es variable, de manera que, entre los distintos genotipos, sólo el extremo 5' está bien conservado.



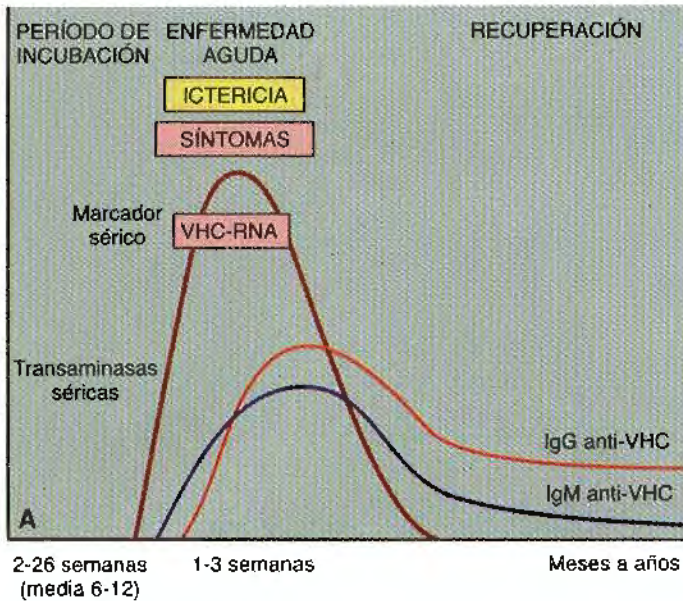
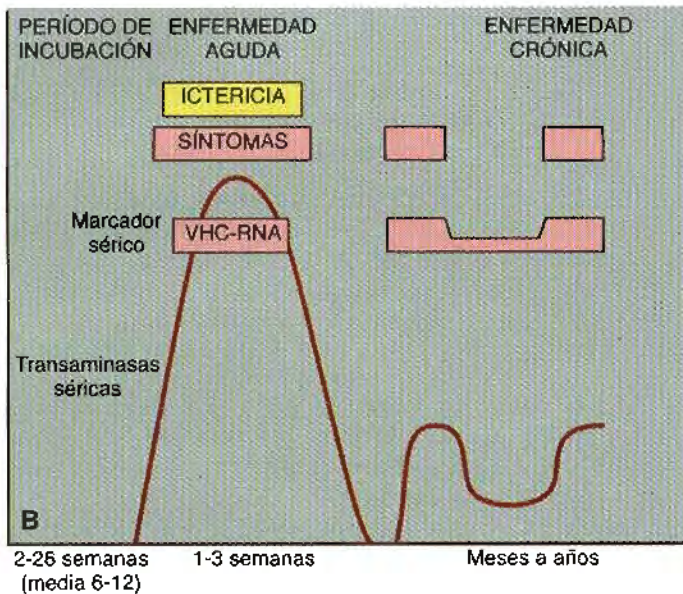


Figura 19-14

Secuencia de los marcadores serológicos de la hepatitis viral de tipo C que muestra la infección aguda con resolución (A) y la progresión a la infección crónica recidivante (B).



ccionada por el VHB para poder multiplicarse y sólo provoca hepatitis en presencia de aquél. En consecuencia, la hepatitis delta aparece en dos circunstancias<sup>15</sup> (Fig. 19-15):

- La infección aguda se produce tras la exposición a un suero que contenga tanto VHD como VHB. Este último ha de establecerse primero para proporcionar el HBsAg necesario para el desarrollo de los viriones completos del VHD.
- Sobreinfección de un portador crónico del VHB que recibe un nuevo inóculo de VHD (y del VHB), lo que produce la enfermedad unos 30 a 50 días después. El portador puede haber estado previamente «sano» o tener ya una hepatitis crónica.

La infección simultánea por los VHB y VHD produce una hepatitis cuya gravedad oscila desde escasa a fulminante, siendo esta última más probable (alrededor del 3 % al 4 %) que cuando la enfermedad se debe sólo al VHB. La cronicidad es rara. Cuando el VHD se asocia a una infección crónica por el

VHB, existen tres posibilidades: 1) una hepatitis B leve puede convertirse en una enfermedad fulminante, 2) un portador de VHB previamente sano puede desarrollar una hepatitis aguda grave, o 3) puede desarrollarse una enfermedad crónica progresiva (80 % de los casos), que a menudo evoluciona a la cirrosis.

La infección por el agente delta se encuentra en todo el mundo, pero sus tasas de prevalencia son muy variables. En África, Oriente Medio y el sur de Italia, el 20 % al 40 % de los portadores de HBsAg tienen anti VHD. En Estados Unidos, la infección por el VHD es rara y se limita en gran medida a drogadictos y hemofílicos, en los que las tasas de prevalencia oscilan entre el 1 % y el 10 %. Por motivos desconocidos, el riesgo de infección por el VHD en otros grupos de riesgo para el VHB, como los varones homosexuales y los trabajadores sanitarios, es bajo. Sorprendentemente, la infección por el VHD es rara en las grandes poblaciones de portadores del HBsAg del Sudeste Asiático y China.

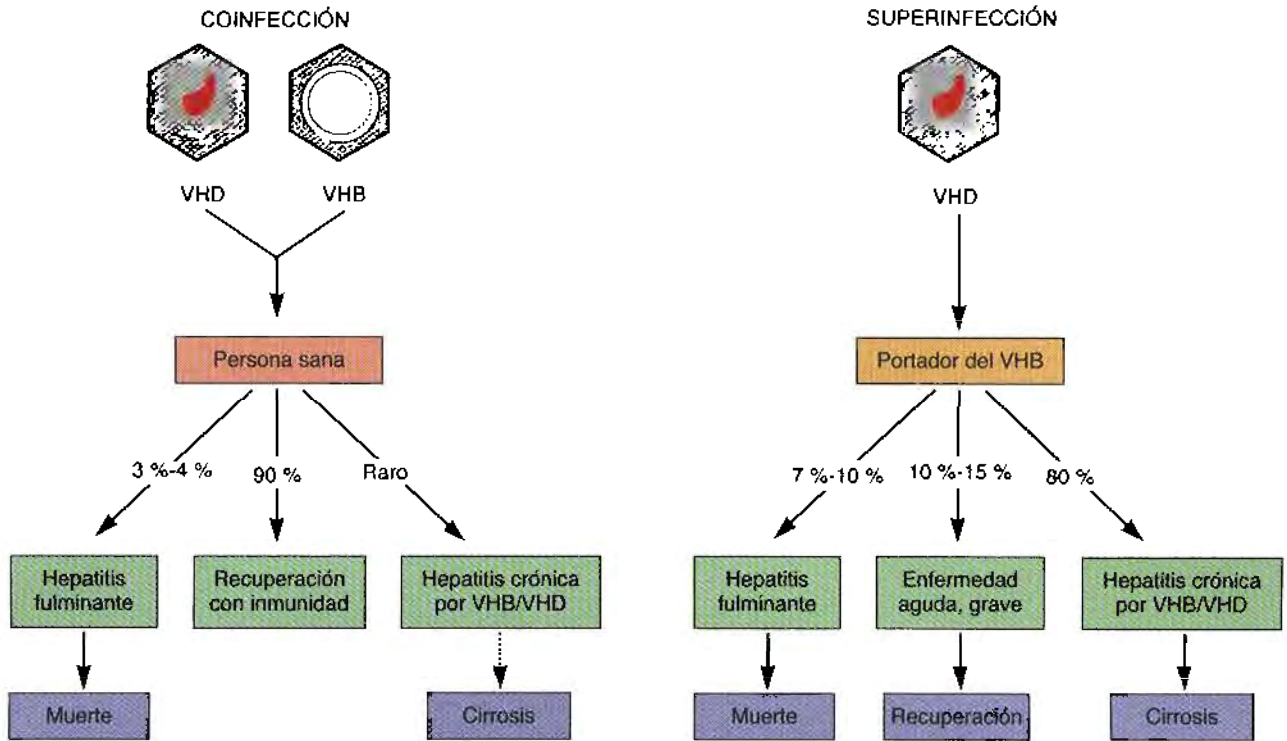


Figura 19-15

Distintas consecuencias clínicas de dos patrones de infección combinada por los virus de la hepatitis B y D.

El VHD es una partícula de 35 nm y doble envoltura que, en el estudio con el microscopio electrónico, se parece a la partícula Dane del VHB. La capa antigénica externa de HBsAg rodea a un complejo polipéptido interno llamado antígeno delta (HDAG). Asociada a éste se encuentra una molécula circular de RNA monocatenario, cuya longitud es menor que la del genoma de cualquier virus animal conocido<sup>16</sup>. Se considera que este RNA es «genómico», pero el HDAG es el único producto proteico codificado por el VHD detectado hasta el momento.

**Diagnóstico serológico.** El RNA del VHD puede detectarse en la sangre y en el hígado inmediatamente antes del desarrollo de las primeras manifestaciones de la enfermedad sintomática aguda y durante los primeros días siguientes al mismo (Fig. 19-16A). El indicador más fiable de exposición reciente al VHD es la IgM anti VHD, aunque su aparición es tardía y su hemivida es, a menudo, breve. No obstante, la detección de IgM frente al HDAG y el HBcAg es el mejor indicio de coinfección aguda por el VHD y el VHB (este hallazgo denota una infección nueva por el VHB). Cuando la hepatitis delta crónica se debe a la sobreinfección por el VHD (Fig. 19-16B), se encuentra HBsAg en el suero y la IgM anti VHD persiste durante meses o incluso años.

## VIRUS DE LA HEPATITIS E

El virus de la hepatitis E (VHE) se transmite por vía intestinal, vehiculado por el agua, y afecta sobre todo a adultos jóvenes o de edad media; en los niños, tanto las infecciones espo-

rádicas como la enfermedad declarada son raras<sup>17</sup>. Se han descrito epidemias en Asia y en el subcontinente indio, el África subsahariana y México. Parece que las infecciones esporádicas son raras y afectan sobre todo a viajeros. *Una característica típica de la infección por el VHE es la elevada tasa de mortalidad de las mujeres embarazadas infectadas, que se acerca al 20 %.* En la mayoría de los casos, la enfermedad se resuelve espontáneamente; el VHE no se asocia a hepatopatía crónica ni a viremias persistentes. El período de incubación medio tras la exposición es de 6 semanas.

El VHE es un virus RNA monocatenario y sin envoltura, estructuralmente similar a los Caliciviridae<sup>18</sup>. Durante la infección, es posible identificar un antígeno específico (HEVAg) en el citoplasma de los hepatocitos; los viriones se excretan con las heces mientras dura la enfermedad aguda.

**Diagnóstico serológico.** Antes de que aparezca la enfermedad clínica, es posible detectar el RNA y los viriones del VHE en las heces y en el hígado. El comienzo de la elevación de las transaminasas séricas, la aparición de la enfermedad clínica y el ascenso de los títulos de IgM anti VHE son prácticamente simultáneos. Los síntomas ceden al cabo de 2 a 4 semanas, período durante el cual la IgM es sustituida por un título de IgG anti VHE persistente.

## OTROS VIRUS DE LA HEPATITIS

Los estudios epidemiológicos revelan que algunos casos de hepatitis se deben a agentes infecciosos distintos a los antes citados. Se ha logrado clonar un agente viral que posee simili-

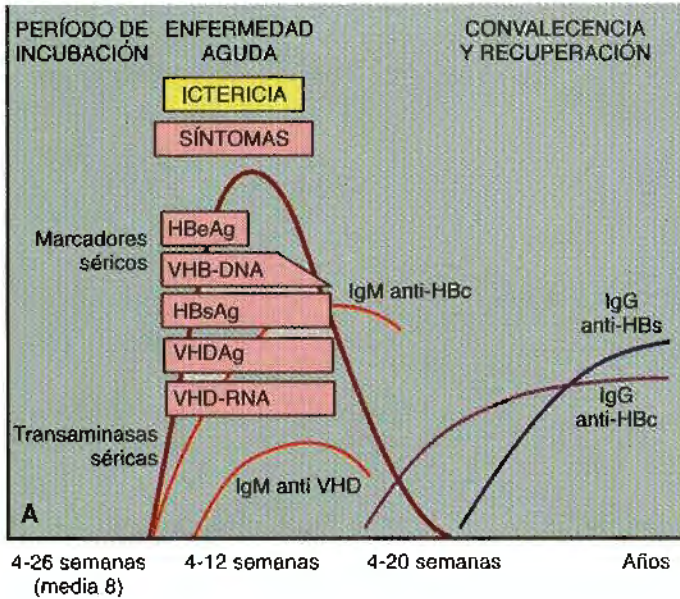
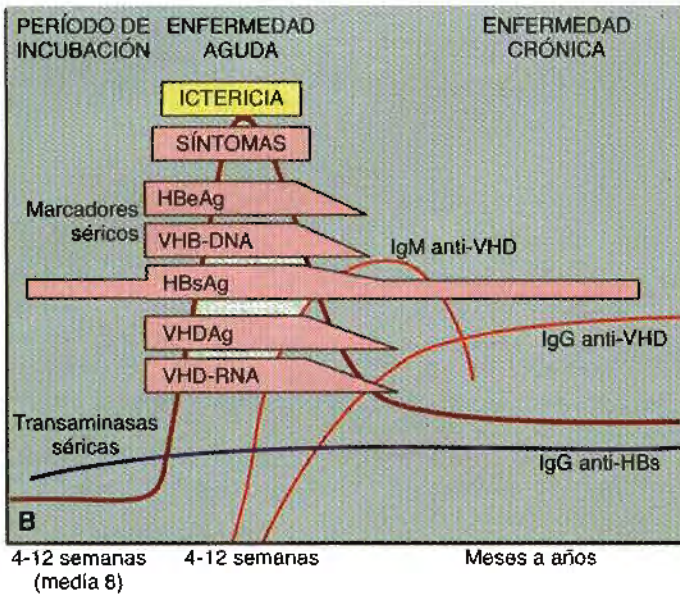


Figura 19-16

Secuencia de los marcadores serológicos de la hepatitis viral de tipo D que muestra la coinfección por el virus de la hepatitis B (VHB) (A) y la superinfección de los portadores de VHB (B).



tudes con el VHC y que ha sido denominado virus de la hepatitis G (VHG). Su transmisión por las transfusiones está confirmada y el 1 % a 2 % de los donantes de sangre de Estados Unidos presentan signos de exposición al VHG. Sin embargo, *parece que este virus no es patógeno y no produce enfermedad hepática ni exacerbación de la ya existente*. Así pues, la designación del VHG como «virus de la hepatitis» podría ser prematura.

## SÍNDROMES CLINICOPATOLÓGICOS

Tras la exposición a los virus de la hepatitis, pueden desarrollarse distintos síndromes clínicos:

- *Estudo de portador*: sin enfermedad clínicamente evidente o con hepatitis crónica.
- *Infección asintomática*: sólo signos serológicos de infección.

- *Hepatitis aguda*: anictérica o ictérica.
- *Hepatitis crónica*: con o sin progresión a la cirrosis.
- *Hepatitis fulminante*: necrosis hepática submasiva o masiva.

No todos los virus hepatotropos provocan todos y cada uno de estos síndromes clínicos; con raras excepciones, el VHA y el VHE no producen hepatitis crónica ni generan portadores. *Además, otras causas infecciosas o no infecciosas, especialmente los fármacos y las toxinas, pueden dar lugar a síndromes clínicos esencialmente iguales*. Por tanto, los estudios serológicos forman parte fundamental del diagnóstico de la hepatitis viral y de la distinción entre los distintos tipos.

### Estado de portador

Un «portador» es una persona asintomática que tiene, y por tanto puede transmitir, un microorganismo. En el caso de los virus hepatotropos existen: 1) portadores que tienen uno o va-

rios virus pero con escasos o nulos efectos adversos debidos a esta situación (portador «sano») y 2) portadores que sufren una hepatopatía crónica que apenas produce síntomas o incapacidad. Ambos tipos constituyen reservorios de la infección. El estado de portador del VHB es el mejor caracterizado. La infección durante las primeras etapas de la vida, sobre todo cuando se debe a una transmisión vertical durante la lactancia, produce estado de portador en el 90 al 95 % de los casos. Por el contrario, sólo el 1 al 10 % de las infecciones del adulto tienen tales consecuencias. *Las personas con alteración de la inmunidad son especialmente propensas a convertirse en portadores.* El VHC también puede inducir el estado de portador y se calcula que así sucede en el 0.2 % al 0.6 % de la población general de Estados Unidos. Los hígados de los portadores son morfológicamente normales, pueden contener algunos hepatocitos con aspecto de vidrio esmerilado y núcleos arenosos (VHB) o, en el caso del VHC, mostrar signos de hepatitis crónica.

### Infeción asintomática

Como cabría esperar, los pacientes de este grupo sólo se identifican de manera accidental gracias al hallazgo de una mínima elevación de las transaminasas séricas o de la presencia de anticuerpos antivirales.

### Hepatitis viral aguda

Cualquiera de los virus hepatotropos puede producir una hepatitis viral aguda. Sea cual sea el agente causal, *la enfermedad es más o menos similar y puede dividirse en cuatro fases: 1) un período de incubación, 2) una fase preictérica sintomática, 3) una fase icterica sintomática y 4) la convalecencia.* El período de incubación de los distintos tipos de virus se recoge en la Tabla 19-5. La fase de máxima infectividad tiene lugar durante los últimos días asintomáticos del período de incubación y los primeros días de sintomatología aguda.

La fase preictérica viene caracterizada por síntomas generales inespecíficos. Tras algunos días de malestar indeterminado, aparecen fatigabilidad general, náuseas y pérdida del apetito. La pérdida de peso, la febrícula, las cefaleas, los dolores musculares y articulares, y la diarrea son síntomas inconstantes. Alrededor del 10 % de los pacientes con hepatitis aguda, sobre todo en el caso de la hepatitis B, desarrollan un síndrome parecido a la enfermedad del suero, caracterizado por fiebre, erupción cutánea y artralgias, atribuible a los inmunocomplejos circulantes. La elevación de los niveles séricos de aminotransferasas indica el origen verdadero de todos estos síntomas. La exploración física revela un hígado ligeramente aumentado de tamaño y doloroso con la palpación.

En algunos pacientes, los síntomas inespecíficos son más graves, con fiebre alta, escalofríos con temblor y cefaleas, acompañados a veces de dolor en el hipocondrio derecho y hepatomegalia dolorosa con la palpación. Sorprendentemente, cuando aparece la ictericia y los pacientes entran en la fase icterica, los demás síntomas ceden. La ictericia se debe, sobre todo, a una hiperbilirrubinemia conjugada, por lo que va acompañada de una orina de color oscuro debida a la presencia de bilirubina conjugada. Las heces pierden color y la retención de sales biliares puede provocar un molesto prurito cutáneo. Los datos analíticos consisten en prolongación del tiempo de protrombina e hiperglobulinemia; la elevación de la

fosfatasa alcalina sérica suele ser ligera. En los adultos (pero no así en los niños) infectados por el VHA es habitual una fase icterica, y lo mismo sucede en la mayor parte de los casos de infección por el VHC. Tras algunas semanas o quizá meses, la ictericia y la mayoría de los síntomas generales restantes desaparecen y comienza la convalecencia.

### Hepatitis viral crónica

La hepatitis crónica se define por la prolongación o reaparición de los signos sintomáticos, bioquímicos o serológicos de enfermedad hepática durante más de 6 meses, con comprobación histológica de inflamación y necrosis. Aunque los virus de la hepatitis son los responsables de casi todos los casos de hepatitis crónica, existen otras muchas causas posibles (descritas más adelante). Entre ellas se encuentran la enfermedad de Wilson, el déficit de  $\alpha_1$ -antitripsina, el alcoholismo crónico, los fármacos (isoniazida, metildopa, metotrexato) y la autoinmunidad.

Entre 1968 y los primeros años 1990, la hepatitis crónica se clasificó según la magnitud histológica de la inflamación. Sin embargo, actualmente se sabe que *el factor aislado más importante para determinar la probabilidad de desarrollo de una hepatitis crónica progresiva es, más que el patrón histológico, la etiología.* En concreto, es notorio que el VHC produce una hepatitis crónica que evoluciona a la cirrosis en un elevado porcentaje de los pacientes (véase Fig. 19-14), y ello con independencia de las manifestaciones histológicas encontradas en el momento del estudio inicial.

Las manifestaciones clínicas de la hepatitis crónica son extraordinariamente variables y no permiten predecir su evolución final. En algunos pacientes, el único signo de enfermedad crónica es la elevación persistente de las transaminasas séricas, que dio lugar al confuso término de «transaminitis». El síntoma más frecuente es la fatiga; menos comunes son el mal estado general, la anorexia y los episodios ocasionales de ictericia leve. Los hallazgos físicos son escasos, siendo los más frecuentes los angiomias en araña y una ligera esplenomegalia. Los estudios analíticos pueden mostrar una prolongación del tiempo de protrombina y, en algunos casos, hiperglobulinemia, hiperbilirrubinemia y un discreto ascenso de la fosfatasa alcalina. En los casos de infección por el VHB y el VHC, puede desarrollarse una enfermedad por inmunocomplejos, secundaria a la presencia de complejos antígeno-anticuerpo circulantes, que adopta la forma de una vasculitis (subcutánea o visceral, Capítulo 12) o de una glomerulonefritis (Capítulo 22). El 35 % de los pacientes con hepatitis crónica C presentan crioglobulinemia.

#### MORFOLOGÍA DE LA HEPATITIS AGUDA Y CRÓNICA.

Las características morfológicas generales de la hepatitis viral se muestran, de manera esquemática, en la Figura 19-17. **Las alteraciones morfológicas de la hepatitis viral aguda y crónica son comunes a todos los virus hepatotropos e incluso pueden encontrarse en las reacciones farmacológicas.** Aunque la mayoría de los virus no producen cambios citopáticos específicos, **la infección por el VHB puede generar hepatocitos en «vidrio esmerilado»** (Fig. 19.18), caracterizados por tener un citoplasma eosinófilo finamente granular en el que, con el microscopio electrónico, se encuentran esferas y túbulos de HBsAg. Otros hepato-

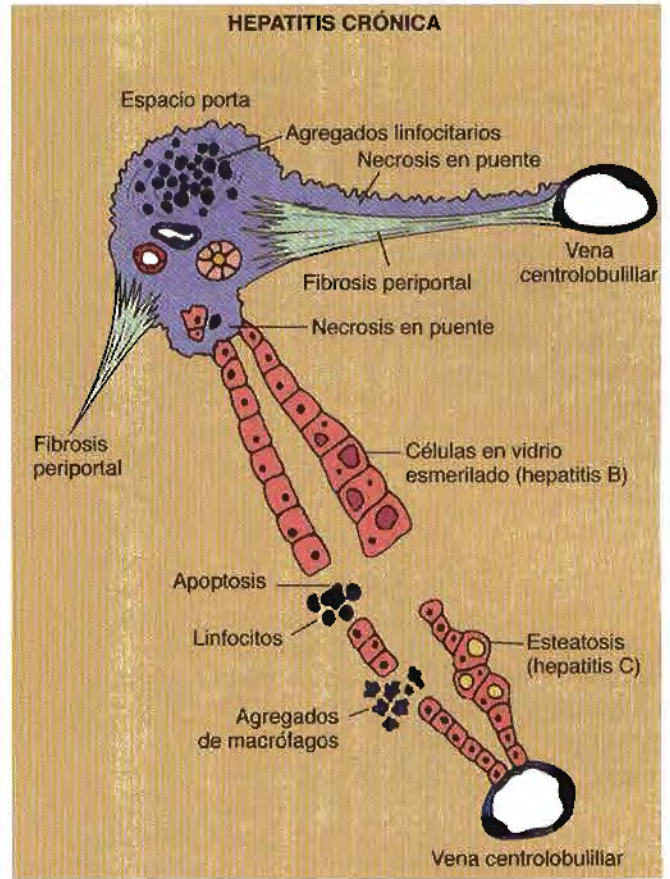
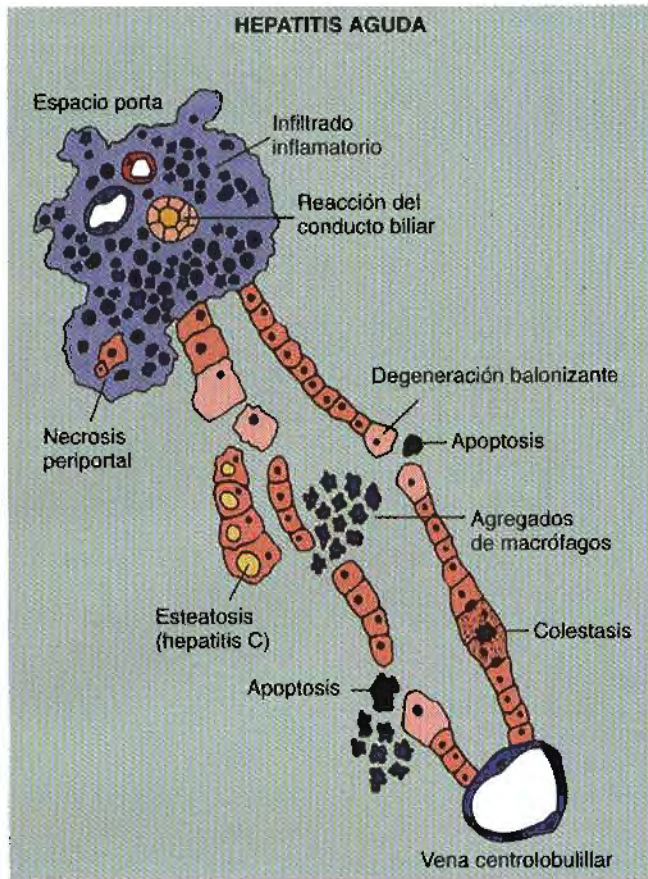


Figura 19-17

Representación esquemática de las características morfológicas de la hepatitis aguda y crónica.

citios infectados por el VHB muestran **núcleos «arenosos»** debido a su abundante contenido en HBcAg, lo que indica una replicación viral activa.

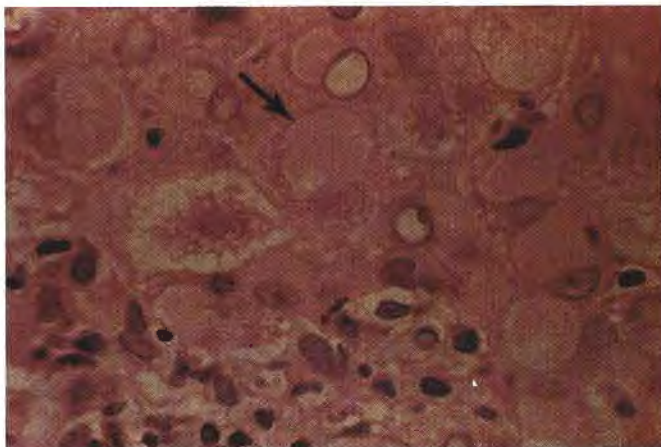


Figura 19-18

Hepatocitos en vidrio esmerilado (flecha) en la infección por el VHB (H-E).

**Hepatitis aguda.** En la hepatitis aguda, la lesión hepatocitaria adopta la forma de tumefacción difusa (**degeneración balonizante**), por lo que los citoplasmas parecen vacíos y contienen sólo briznas salpicadas de restos citoplasmáticos. Un hallazgo inconstante es la **colestasis**, con tapones biliares de los hepatocitos. La **esteatosis** es rara, salvo en la hepatitis por virus C. Pueden identificarse dos patrones de necrosis hepatocitaria. El primero se caracteriza por la rotura de las membranas celulares y la consiguiente citólisis. Parece como si las células hepáticas se hubiesen «caído», con colapso de la trama de reticulina en las áreas de pérdida celular; los **grupos de macrófagos** encargados de retirar los restos señalan los focos de necrosis. El segundo patrón de muerte celular, la **apoptosis**, es más evidente. Los hepatocitos apoptóticos aparecen retraídos e intensamente eosinófilos, con fragmentación del núcleo; en la vecindad inmediata de estas células pueden encontrarse aún linfocitos T efectores. Las células apoptóticas también son fagocitadas por los macrófagos en cuestión de horas, de ahí la dificultad para encontrarlas incluso aunque exista una clara lesión hepatocitaria. En los casos graves, la necrosis confluyente de los hepatocitos causa una **necrosis en puentes**, que conec-

tan unos espacios porta con otros, unen las venas centrolobulillares entre sí o se extienden entre los espacios porta y las regiones centrales de lobulillos adyacentes, lo que indica que la lesión es una forma más grave de hepatitis aguda. La tumefacción y la regeneración hepatocitarias comprimen a los sinusoides, y la disposición más o menos radial del parénquima desaparece.

La inflamación es una característica típica y habitualmente importante de la hepatitis aguda (Figura 19-19). **Las células de Kupffer sufren hipertrofia e hiperplasia** y, a menudo, se encuentran llenas de lipofucsina, un pigmento procedente de la fagocitosis de los restos hepatocitarios. **Los espacios porta están ocupados por una mezcla de células inflamatorias.** El infiltrado inflamatorio puede esparcirse hacia el parénquima adyacente, provocando la necrosis de los hepatocitos periportales: esta «hepatitis de interfaz» se encuentra tanto en la hepatitis aguda como en la crónica. Por último, los epitelios de los conductos biliares pueden aparecer reactivos e incluso proliferar formando estructuras ductales mal definidas, sobre todo en la hepatitis por el virus C.

**Hepatitis crónica.** Las manifestaciones histológicas de la hepatitis crónica pueden ser sumamente leves o muy intensas. En todas las formas de hepatitis crónica puede producirse una necrosis hepatocitaria lenta que afecte a cualquier zona del lobulillo. En los casos más leves, la inflamación se limita a los espacios porta y está compuesta por linfocitos, macrófagos, algunas células plasmáticas y raros neutrófilos y eosinófilos. En la infección por el VHC suelen aparecer **agregados linfocitarios** en los espacios porta (Fig. 19-20). En general, la arquitectura hepática está bien conservada. La **hepatitis de interfaz** continuada y la **necrosis en puentes** anuncian una lesión hepática progresiva. **La clave de la lesión hepática irreversible es el depósito de tejido fibroso.** Al principio, sólo los espacios porta muestran un au-

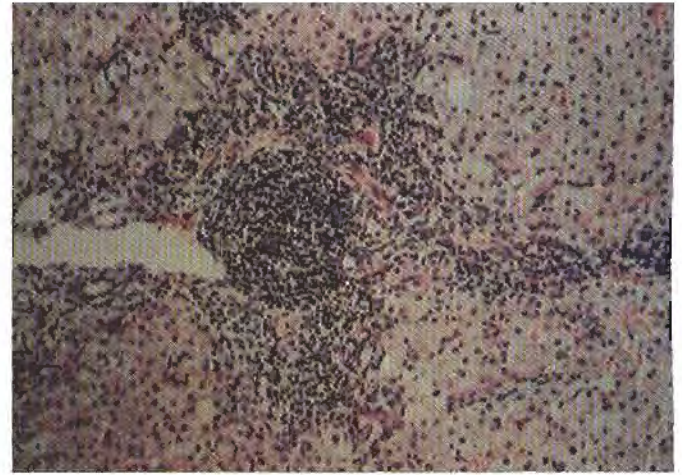


Figura 19-20

Hepatitis viral crónica por el virus C con expansión del espacio porta por células inflamatorias y tejido fibroso, hepatitis de interfaz y paso de la inflamación al parénquima adyacente. Se observa un agregado linfocitario.

mento fibroso pero, con el tiempo, se desarrolla una **fibrosis periportal** a la que sigue la unión de los tabiques fibrosos de los distintos lobulillos (**fibrosis en puentes**).

**La pérdida continua de hepatocitos y la acumulación de tejido fibroso producen la cirrosis, con formación de tabiques fibrosos y de nódulos de hepatocitos regenerativos.** Este patrón de cirrosis se caracteriza por nódulos de tamaño irregular separados por cicatrices variables, aunque anchas en su mayor parte (Fig. 19-21). Históricamente, este patrón de la cirrosis se conocía como **cirrosis posnecrótica**, aunque son muchas las causas que pueden provocar una cirrosis hepática con nódulos grandes, por lo que parece preferible evitar dicho término. En algunos casos, encontradas sobre todo en autopsias, resulta imposible determinar la causa que provocó estas grandes cicatrices («cirrosis criptogénica»).

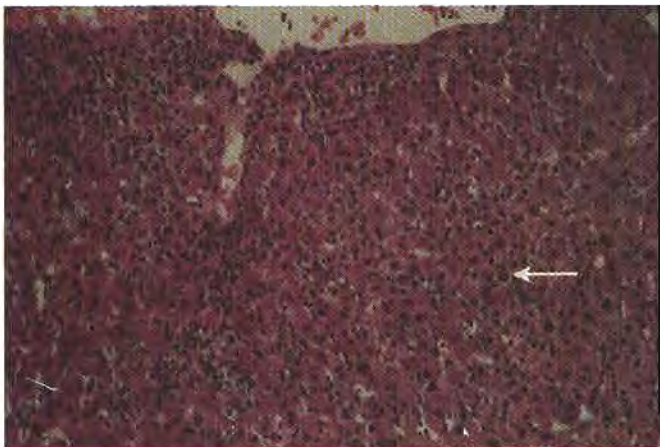


Figura 19-19

Hepatitis viral aguda con interrupción de la arquitectura del lobulillo, presencia de células inflamatorias en los sinusoides y apoptosis hepatocitaria (flecha).

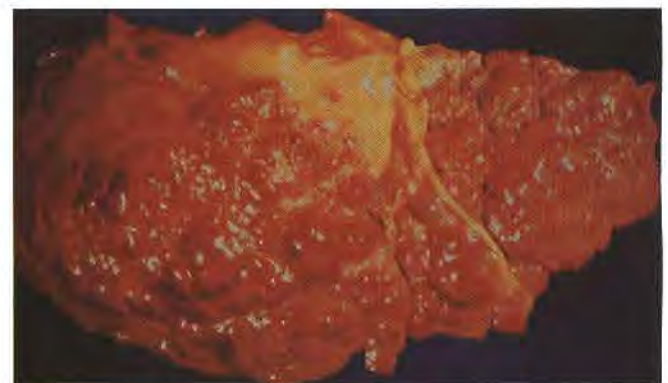


Figura 19-21

Cirrosis secundaria a una hepatitis viral crónica. Obsérvense la amplia cicatriz y los gruesos nódulos superficiales.



La evolución clínica de la hepatitis viral es imprevisible. Los pacientes pueden experimentar una remisión espontánea o sufrir una enfermedad indolente que no progresa durante años. Por el contrario, algunos casos tienden a desarrollar una enfermedad rápidamente progresiva que evoluciona a la cirrosis al cabo de pocos años. Dos son las causas principales de muerte: la cirrosis, con insuficiencia hepática y encefalopatía hepática o hematemesis masiva a partir de varices esofágicas, y el carcinoma hepatocelular, en los casos de infección de larga evolución por el VHB (sobre todo neonatal) o por el VHC.

### Hepatitis fulminante

Cuando la insuficiencia hepática progresa desde los síntomas iniciales a la encefalopatía hepática en un plazo de tan sólo 2 a 3 semanas, se habla de *insuficiencia hepática fulminante*. Cuando la evolución es menos rápida, de unos 3 meses, se denomina *insuficiencia subfulminante*.

La hepatitis viral fulminante es la causa del 50 % al 65 % de los casos de insuficiencia hepática fulminante, la cual puede ser provocada por las virus A, B, C, D (como coinfección o como sobreinfección con el virus B) y E de la hepatitis. La reactivación de una hepatitis B crónica o una infección aguda por herpesvirus son también causas posibles.

Los fármacos y los tóxicos químicos son los responsables de la mayor parte del resto de casos (25 a 30 %), actuando bien como hepatotóxicos directos o bien a través de reacciones inflamatorias de tipo idiosincrásico. Las sustancias más frecuentemente implicadas son el paracetamol (en dosis suicidas), la isoniazida, los antidepresivos (en especial los inhibidores de la monoamino oxidasa), el halotano, la metildopa y las micotoxinas de la seta *Amanita phalloides*.

Mucho más raras, pero igualmente peligrosas para la vida, son la necrosis hepática isquémica, la obstrucción de las venas suprahepáticas, la infiltración maligna masiva del hígado, la enfermedad de Wilson, la hipertermia (golpe de calor) y los síndromes de esteatosis microvesicular, sobre todo la esteatosis hepática aguda del embarazo.

**MORFOLOGÍA.** Todos los agentes causales producen alteraciones esencialmente idénticas, que varían según la gravedad del proceso necrotizante. En todo caso, la distribución de la destrucción hepática es muy caprichosa: **la afectación puede abarcar a la totalidad del hígado o sólo a algunas áreas distribuidas al azar.** Cuando hay una pérdida masiva de sustancia, el hígado se retrae hasta pesar sólo 500 a 700 gramos, transformándose en un órgano flácido, rojo, y cubierto por una cápsula arrugada y demasiado grande. Al corte, las áreas de necrosis tienen un aspecto rojo fangoso, pastoso, con zonas de coloración biliar. En el estudio microscópico, se observa la destrucción completa de los hepatocitos de lobulillos contiguos; tan sólo se conservan la trama de reticulina, colapsada, y los espacios porta. Sorprendentemente, la inflamación puede ser muy escasa. Si el paciente sobrevive algunos días, puede observarse una afluencia masiva de células inflamatorias, que comienzan la limpieza mediante la fagocitosis de los restos necróticos.

La supervivencia del paciente durante algunas semanas permite observar la actividad regenerado-

ra secundaria de los hepatocitos que no se destruyeron. En los casos de necrosis zonal, la trama reticular se conserva y la regeneración procede de manera ordenada, restableciéndose la arquitectura original. Cuando la destrucción de lobulillos contiguos es mayor, la regeneración es desordenada y origina masas nodulares de hepatocitos. En los casos de evolución prolongada de una necrosis submasiva o parcheada, puede producirse cicatrización, lo que, como ya se ha comentado, constituye una vía hacia el desarrollo de la llamada cirrosis posnecrótica.

La insuficiencia hepática fulminante puede manifestarse con ictericia, encefalopatía y fetor hepático. En la exploración física, llama la atención la notable ausencia de estigmas de hepatopatía crónica (ginecomastia, arañas vasculares). Las complicaciones extrahepáticas más importantes son la coagulopatía y las hemorragias, la inestabilidad cardiovascular, la insuficiencia renal, el síndrome de dificultad respiratoria del adulto, las alteraciones de los electrolitos y del equilibrio ácido-base y la sepsis. Si no se recurre al trasplante hepático, las tasas de mortalidad oscilan entre el 25 % y el 90 %.

### Infecciones por bacterias, parásitos y helmintos

Las infecciones bacterianas extrahepáticas, especialmente la sepsis, pueden provocar una inflamación hepática leve y diversos grados de colestasis hepatocelular, atribuible a los efectos de las citocinas proinflamatorias liberadas por las células de Kupffer y endoteliales como respuesta a la endotoxina circulante. Son varios los microorganismos causantes de la infección directa del hígado, entre ellos: *Staphylococcus aureus*, en los casos de síndrome de shock tóxico, *Salmonella typhi*, en la fiebre tifoidea, y *Treponema*, en la sífilis secundaria o terciaria. Además, las bacterias pueden proliferar en un árbol biliar alterado por una obstrucción parcial o completa. En estos casos, la composición de la población bacteriana refleja la de la flora intestinal y la respuesta inflamatoria aguda grave del interior del árbol biliar se denomina *calangitis ascendente*.

Las infecciones por parásitos y helmintos son causas importantes de morbilidad en todo el mundo y el hígado es uno de los órganos afectados con mayor frecuencia. Entre las enfermedades que pueden producir alteración hepática, y que fueron comentadas en el Capítulo 9, se encuentran la esquistosomiasis, la strongiloidiasis, la criptosporidiosis, la leishmaniasis y las infecciones por los gusanos planos hepáticos *Fasciola hepatica*, *Clonorchis sinensis* y *Opisthorchis viverrini*. Una forma de infección hepática que merece una mención especial es el absceso.

En los países en vías de desarrollo, los abscesos hepáticos son frecuentes; la mayoría se deben a infecciones por parásitos, por ejemplo, los amebianos o equinocócicos y, con menor frecuencia, a otros organismos protozoarios o helmínticos. En los países desarrollados, los abscesos hepáticos son raros, con una escasa incidencia de abscesos amebianos, que suelen afectar a inmigrantes procedentes de regiones donde esta enfermedad es endémica. La mayor parte de los abscesos son piógenos y aparecen como complicaciones de las infecciones

bacterianas de otras localizaciones. El microorganismo alcanza el hígado por: 1) la vena porta, 2) la arteria hepática, 3) ascendiendo por la vía biliar (colangitis ascendente), 4) por invasión directa del hígado a partir de un foco cercano, o 5) por una herida penetrante. Casi todos los abscesos hepáticos son secundarios a la propagación portal de infecciones intraabdominales (p. ej., apendicitis, diverticulitis, colitis). En la actualidad, a causa de los avances logrados en el tratamiento de estos cuadros, la propagación más frecuente se hace a través del árbol hiliar o de la irrigación arterial en pacientes que sufren alguna forma de inmunodeficiencia (ancianos con enfermedades debilitantes, inmunodepresión, quimioterapia por cáncer con insuficiencia medular, etc.). En estas circunstancias, los abscesos pueden desarrollarse sin necesidad de que exista un foco en otro lugar.

**MORFOLOGÍA.** Los abscesos hepáticos piógenos pueden adoptar la forma de lesiones únicas o múltiples, con tamaños que oscilan desde pocos milímetros a lesiones masivas de muchos centímetros de diámetro. La propagación bacteriémica a través de los sistemas arterial o porta tiende a producir abscesos pequeños y múltiples, mientras que la extensión directa y los traumatismos suelen provocar lesiones únicas y grandes. Los abscesos biliares, habitualmente múltiples, pueden contener material purulento procedente de los conductos biliares adyacentes. Las características macroscópicas y microscópicas son similares a las de cualquier otro absceso. A veces, cuando el microorganismo causal es un parásito o un hongo, puede ser identificado en el estudio histológico. En raras ocasiones, los abscesos localizados en la región subdiafragmática, sobre todo los amebianos, perforan los tejidos hasta llegar a la cavidad torácica, donde dan lugar a empiemas o abscesos pulmonares. La rotura de los abscesos hepáticos subcapsulares puede producir asimismo peritonitis o abscesos peritoneales localizados.

Los abscesos hepáticos se manifiestan con fiebre y, en muchos casos, con dolor en el hipocondrio derecho y una hepatoesplenomegalia dolorosa. La obstrucción biliar extrahepática puede dar lugar a ictericia. Aunque el tratamiento con antibióticos permite controlar las lesiones de menor tamaño, en las grandes suele ser necesario recurrir al drenaje quirúrgico. Dado que el diagnóstico suele ser tardío y que los pacientes son a menudo ancianos y sufren otras enfermedades graves, la tasa de mortalidad de los abscesos hepáticos grandes oscila entre el 30 % y el 90 %. Con un diagnóstico y un tratamiento precoces, puede lograrse la supervivencia del 80 % de los casos<sup>19</sup>.

## HEPATITIS AUTOINMUNITARIA

La hepatitis autoinmunitaria es un síndrome de hepatitis crónica que aparece en pacientes con un cuadro heterogéneo de alteraciones inmunológicas. Sus manifestaciones histológicas son indistinguibles de las encontradas en la hepatitis crónica viral. Esta enfermedad puede adoptar un curso indolente o,

por el contrario, rápidamente progresivo y es típico que responda de forma espectacular al tratamiento inmunosupresor. Sus características principales son:

- Predominio en el sexo femenino (70 %), sobre todo en mujeres jóvenes o perimenopáusicas.
- Ausencia de marcadores virales en el suero.
- Elevación de los niveles séricos de IgG (> 2.5 g/dL).
- Títulos séricos elevados de autoanticuerpos en el 80 % de los casos; entre estos autoanticuerpos se encuentran los antinucleares, los anti músculo liso y los antimitocondriales.
- Frecuencia de HLA-B8 o de HLA-DRw3 mayor que la de la población general.

El 60 % de los pacientes tienen otras formas de enfermedad autoinmunitaria, como artritis reumatoide, tiroiditis, síndrome de Sjögren o colitis ulcerosa. En un subgrupo de pacientes más jóvenes, se encuentran anticuerpos frente a los microsomas hepáticos o renales, o un «antígeno hepático soluble» (citoqueratinas 8 y 18), lo que sugiere que existen tres tipos de hepatitis autoinmunitarias.

La presentación clínica es similar a la de las otras formas de hepatitis crónica, aunque los pacientes tienden a presentar mayores grados de afectación, por lo que en ellos está indicado el tratamiento inmunosupresor. La hepatitis autoinmunitaria también puede manifestarse de forma atípica, con enfermedades asociadas que afectan a otros órganos, lo que dificulta el diagnóstico. Además, la forma de hepatitis clínica con destrucción de los conductos biliares («colangitis autoinmunitaria») puede ser difícil de distinguir de la cirrosis biliar primaria y de la colangitis esclerosante primaria (véase más adelante)<sup>20</sup>.

## HEPATOPATÍAS TÓXICAS

Como órgano fundamental en el metabolismo y la detoxificación, el hígado se encuentra sometido a los posibles daños producidos por una enorme cantidad de productos químicos, tanto farmacéuticos como ambientales<sup>21</sup>. La lesión puede ser consecuencia de: 1) toxicidad directa, 2) conversión hepática de una sustancia biológica extraña en una toxina activa, o 3) a través de mecanismos inmunitarios, habitualmente por un fármaco o un metabolito que actúa como hapteno, convirtiendo una proteína celular en un agente inmunógeno.

Los principios básicos de las alteraciones por fármacos y toxinas se estudian en el Capítulo 10. Baste recordar aquí que las reacciones farmacológicas pueden clasificarse en *predecibles (intrínsecas)* o *imprevisibles (idiosincrásicas)*. Las primeras se producen en todas las personas que acumulan dosis suficientes del producto tóxico. Las segundas dependen de la idiosincrasia del huésped, especialmente de su tendencia a desarrollar respuestas inmunitarias ante estímulos antigénicos y de la velocidad con la que metabolice al agente. Entre los ejemplos más demostrativos se encuentran la clorpromazina, un agente que produce colestasis en los pacientes en los que el metabolismo hacia el producto secundario inocuo es lento, y el halotano, que puede provocar una hepatitis mortal, de mecanismo inmunológico, en algunos pacientes expuestos al anestésico en diversas ocasiones. En la Tabla 19-4, se recoge una clasificación de los agentes nocivos. Hay que recordar que:

**Tabla 19-4. LESIONES HEPÁTICAS INDUCIDAS POR FÁRMACOS Y TOXINAS**

Lesión hepatocelular	Ejemplos
Esteatosis microvesicular	• Tetraciclina, salicilatos, fósforo amarillo, etanol
Esteatosis macrovesicular	• Etanol, metotrexato, amiodarona
Necrosis centrolobulillar	• Bromobenceno, CCl <sub>4</sub> , paracetamol, halotano, rifampicina
Necrosis difusa o masiva	• Halotano, isoniazida, paracetamol, metildopa, trinitrotolueno, toxina de <i>Amanita phalloides</i> (seta)
Hepatitis, aguda y crónica	• Metildopa, isoniazida, nitrofurantoina, difenilhidantoína, oxifenisatina
Fibrosis-cirrosis	• Etanol, metotrexato, amiodarona, casi todos los fármacos que producen hepatitis crónica
Formación de granulomas	• Sulfamidas, metildopa, quinidina, fenilbutazona, hidralazina, alopurinol
Colestasis (con o sin lesión hepatocelular)	• Clorpromazina, esteroides anabolizantes, eritromicina estolato, anticonceptivos orales, arsenicales orgánicos

- La lesión puede ser inmediata o tardar en desarrollarse semanas o meses, manifestándose sólo cuando la alteración hepática es ya grave.
- La lesión puede adoptar la forma de *necrosis hepatocitaria*, *colestasis* o *alteración funcional hepática de comienzo insidioso*.
- *La hepatitis crónica tóxica es clínica e histológicamente indistinguible de la hepatitis crónica viral, por lo que, para establecer la distinción, es esencial hacer un estudio de los marcadores serológicos de infección viral.*

Entre los agentes enumerados en la Tabla 19-4, los que dan lugar a reacciones previsibles son el paracetamol, la tetraciclina, los agentes antineoplásicos, la toxina de *Amanita phalloides*, el tetracloruro de carbono y, hasta cierto punto, el alcohol. Muchos otros, como las sulfamidas, la metildopa o el alupurinol, producen reacciones idiosincrásicas.

El *síndrome de Reye*, un cuadro de disfunción mitocondrial del hígado, el encéfalo y cualquier otro órgano, que es potencialmente mortal, afecta sobre todo a niños tratados con ácido acetilsalicílico (aspirina) para aliviar una fiebre de origen viral. Esta enfermedad, que se caracteriza por una acumulación de vacuolas de grasa en el interior de los hepatocitos (esteatosis microvacuolar), es muy rara. Nunca se ha llegado a establecer una relación causal con los salicilatos, pero una campaña nacional durante los años 1970 y 1980 contra el uso de la aspirina en los niños con enfermedades febriles puede haber servido para evitar una epidemia de síndrome de Reye.

La lesión hepática inducida por los fármacos suele ceder al retirar el agente causal. *En el diagnóstico diferencial de las hepatopatías ha de incluirse siempre la exposición a fármacos y toxinas.*

## Hepatopatía alcohólica

El consumo excesivo de alcohol es la primera causa de enfermedad hepática en la mayor parte del mundo occidental. Los siguientes datos estadísticos de Estados Unidos atestiguan la magnitud del problema<sup>22</sup>:

- Más de 10 millones de estadounidenses son alcohólicos.
- El abuso del alcohol produce 200 000 muertes anuales, situándose como la quinta causa de muerte; muchas de estas muertes están relacionadas con accidentes de tráfico.
- Entre el 25 % y el 30 % de los pacientes hospitalizados tienen problemas relacionados con el abuso del alcohol.

El consumo crónico de alcohol produce distintos efectos adversos, que fueron revisados en el Capítulo 10. Sin embargo, los de mayor impacto son las tres formas de hepatopatía que, aunque distintas, se superponen muchas veces: 1) esteatosis hepática, 2) hepatitis alcohólica y 3) cirrosis; en conjunto, se emplea el término de hepatopatía alcohólica para englobar las tres formas de lesión. Como los dos primeros cuadros pueden desarrollarse de manera independiente, no forman necesariamente un espectro continuo de enfermedad. Se comentará primero la morfología de las tres formas de hepatopatía alcohólica, a fin de facilitar la consideración de su patogenia. En la Figura 19-22, se muestran las diversas formas de hepatopatía alcohólica.

### MORFOLOGÍA. Esteatosis hepática (hígado graso).

Tras una ingestión de alcohol incluso moderada, aparecen pequeñas gotitas de lípidos en los hepatocitos (**esteatosis microvacuolar**). Cuando la ingestión de alcohol es crónica, los lípidos se acumulan hasta formar grandes glóbulos **macrovacuolares** claros, que comprimen y desplazan al núcleo hacia la periferia del hepatocito. Esta transformación se inicia en el centro del lobulillo pero, en los casos graves, llega a afectar a la totalidad del mismo (Fig. 19-23). Macroscópicamente, el hígado graso del alcoholismo crónico es un gran órgano blando (puede alcanzar un peso de 4 a 6 kg), amarillento, grasiento y que puede romperse fácilmente. Aunque al principio no existe fibrosis o ésta es muy escasa, la ingestión continuada de alcohol hace que aparezcan cantidades crecientes de tejido fibroso alrededor de las venas centrolobulillares, extendiéndose hacia los sinusoides adyacentes. **Hasta el momento en que aparece la fibrosis, la esteatosis es completamente reversible, siempre que el paciente deje de tomar alcohol.**

**Hepatitis alcohólica.** Se caracteriza por:

- **Tumefacción y necrosis de los hepatocitos.** Células aisladas o grupos de células sufren tumefacción (balonización) y necrosis. La primera se debe a la acumulación de grasa y agua, además de las proteínas secretadas normalmente por el hepatocito.
- **Cuerpos de Mallory.** Algunos hepatocitos acumulan ovillos de filamentos intermedios de citoqueratina y otras proteínas, que se manifiestan como inclusiones citoplasmáticas eosinófilas visibles en los hepatocitos degenerados (Fig. 19-24). Estas inclusiones son características, pero no específicas, de

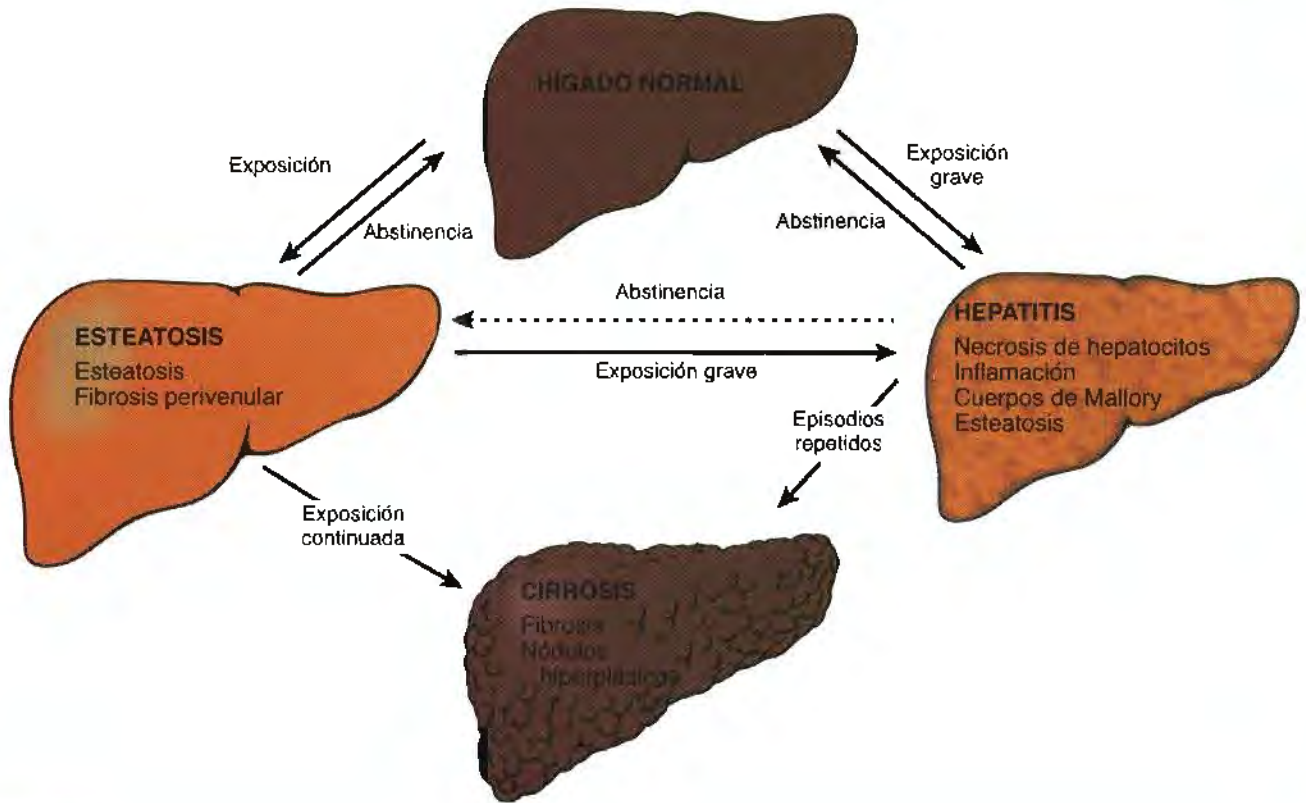


Figura 19-22

Hepatopatía alcohólica. Se muestran las interrelaciones entre la esteatosis hepática, la hepatitis y la cirrosis, junto con las principales características morfológicas.

la hepatopatía alcohólica, ya que también pueden verse en la cirrosis biliar primaria, la enfermedad de Wilson, los síndromes colestásicos crónicos y los tumores hepatocelulares.



Figura 19-23

Hepatopatía alcohólica: esteatosis macrovesicular que afecta a la mayor parte de las regiones del lobulillo hepático. La grasa intracitoplasmática aparece en forma de vacuolas claras. Existe cierta fibrosis inicial (*teñida de azul*). (Tricrómico de Masson.)

- **Infiltración por neutrófilos.** Los neutrófilos permean los lobulillos y se acumulan alrededor de los hepatocitos en degeneración, sobre todo en los que tienen cuerpos de Mallory. Los linfocitos y macrófagos penetran también en los espacios porta y se extienden hacia el parénquima.
- **Fibrosis.** La hepatitis alcohólica va acompañada casi siempre por una fibrosis sinusoidal y perivenular; a veces, predomina la fibrosis periportal, sobre todo si se han producido brotes repetidos de fuerte consumo de alcohol. En algunos casos se observan colestasis y un ligero depósito de hemosiderina (hierro) en los hepatocitos y en las células de Kupffer.

Macroscópicamente, el hígado presenta un aspecto rojizo moteado con áreas teñidas de bilis. Aunque el tamaño puede ser normal o grande, a menudo existen nódulos y fibrosis visibles que indican la evolución hacia la cirrosis.

**Cirrosis alcohólica.** El estadio final e irreversible de hepatopatía alcohólica suele alcanzarse de manera lenta e insidiosa. Al principio, el hígado cirrótico es pardo-amarillento, graso y de gran tamaño, con un peso que, en general, supera los 2 kg. A lo largo de años, se va transformando en un órgano pardo, retraído y sin grasa que, a veces, llega a pesar menos de 1 kg. Sin embargo, en el contexto de una hepati-

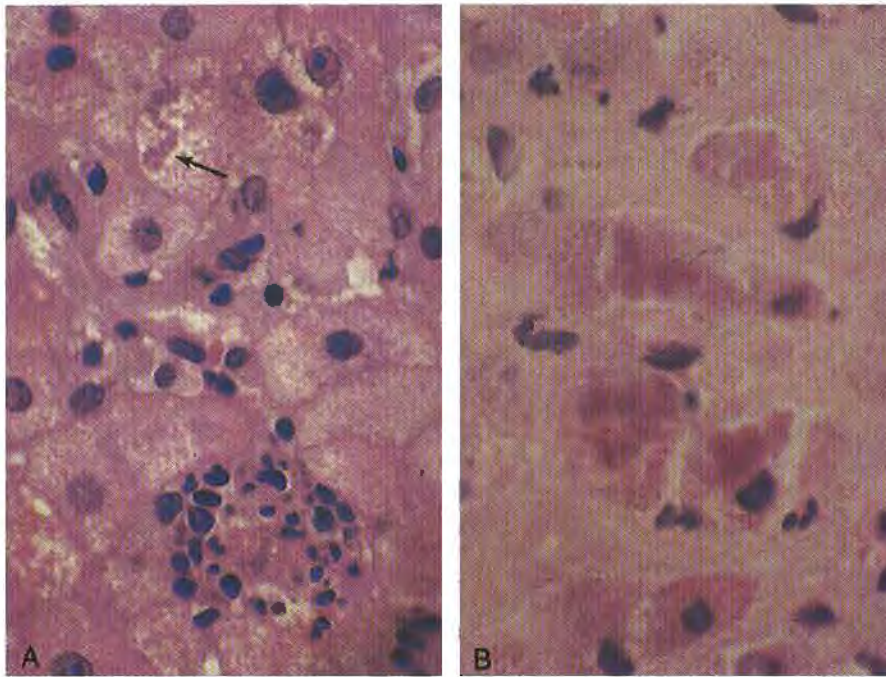


Figura 19-24

Hepatitis alcohólica. *A*, La acumulación de células inflamatorias indica el lugar donde se encuentra un hepatocito necrótico. Un segundo hepatocito (*flecha*) muestra un cuerpo de Mallory. *B*, Se observan cuerpos de Mallory en los hepatocitos, rodeados por tejido fibroso (H-E).

tis alcohólica, la cirrosis puede desarrollarse en un período mucho menor, de 1 ó 2 años. Inicialmente, los tabiques fibrosos son finos y se extienden a través de los sinusoides desde las venas centrales a las regiones portales y unen los espacios porta entre sí. La actividad regeneradora de los hepatocitos que quedan atrapados genera «micronódulos» de tamaño bastante uniforme. Con el tiempo, la nodulación se hace más prominente; los nódulos mayores salpicados hacen que la superficie hepática adopte un aspecto «claveteado» (Fig. 19-25A). Cuando

los tabiques disecan y rodean a los nódulos, el hígado se hace más fibroso, pierde grasa y progresivamente disminuye de tamaño. Los islotes parenquimatosos van siendo ahogados por bandas de tejido fibroso cada vez más anchas, y el órgano termina por adoptar un patrón mixto macro y micronodular (Fig. 19-25B). La necrosis isquémica y la obliteración fibrosa de los nódulos producen amplias bandas de tejido cicatrizal pálido y duro (cirrosis de Laënnec). A menudo se desarrolla colestasis; en este estado, es raro encontrar ya cuerpos de Mallory. Por tanto, la

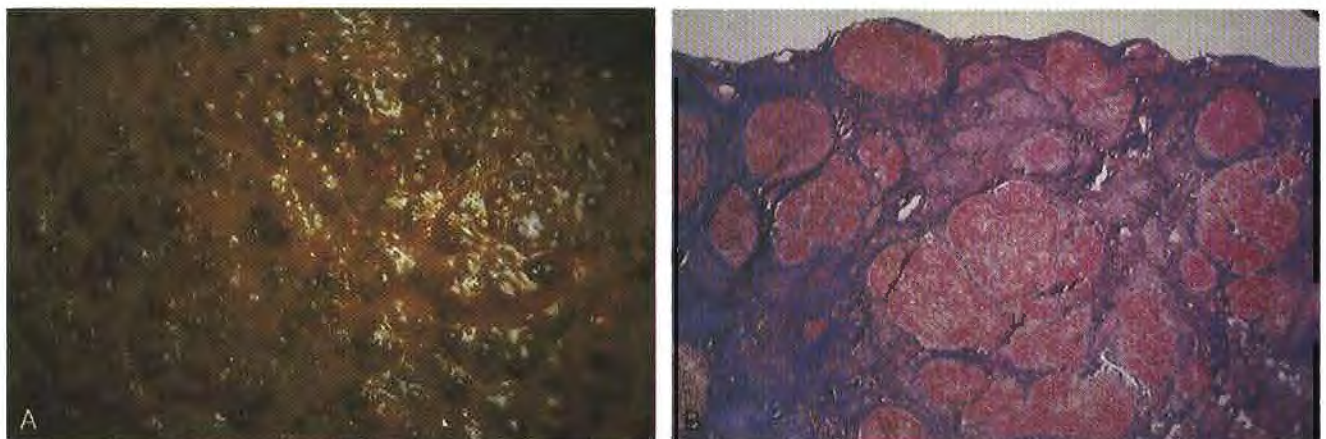


Figura 19-25

Cirrosis alcohólica. *A*, La nodulación difusa característica de la superficie refleja la interacción entre la regeneración nodular y la cicatrización. En esta fotografía cercana, el tamaño medio del nódulo es de 3 mm. El tono verdoso de algunos nódulos se debe a la bilis. *B*, La imagen microscópica muestra nódulos de tamaños variables rodeados por tejido fibroso, teñido de azul. La cápsula hepática está en la parte superior de la fotografía. (Tricrómico de Masson.)

**cirrosis alcohólica terminal acaba pareciéndose, tanto macro como microscópicamente, a la cirrosis producida por una hepatitis viral o por cualquier otra causa.**

**Patogenia.** La ingestión a corto plazo de 80 gramos de etanol (ocho cervezas o 200 mL de una bebida de 40 grados) suele producir cambios hepáticos leves y reversibles del tipo de la esteatosis. La ingestión diaria de 80 gramos u más supone un riesgo significativo de lesión hepática grave, mientras que la ingestión diaria de 160 gramos o más durante 10 a 20 años se asocia de forma más constante con una lesión grave. *Sin embargo, sólo el 10 al 15 % de los alcohólicos terminan por desarrollar una cirrosis.* Por razones relacionadas con una reducción del metabolismo gástrico del etanol y con diferencias en la composición del organismo, las mujeres son aparentemente más propensas a la lesión hepática que los varones. Podría existir una susceptibilidad genética individual pero, por el momento, no se han encontrado marcadores genéticos fiables de la misma. Además, tampoco se ha aclarado cuál pueda ser la relación, tanto causal como temporal, entre la esteatosis hepática o la hepatitis alcohólica como posibles precursores de la cirrosis. Ésta puede desarrollarse sin antecedentes claros de esteatosis ni de hepatitis alcohólica. *Puesto que falta un conocimiento exacto de los factores patogénicos que influyen en la lesión hepática, no puede proponerse un límite superior «seguro» de consumo de alcohol (pese a la actual popularidad del vino tinto para mejorar la enfermedad vascular coronaria).*

En el Capítulo 10, se estudian la farmacocinética y el metabolismo del alcohol. En relación con las hepatopatías, resulta pertinente insistir en los efectos nocivos que el alcohol y los productos de su metabolismo ejercen en la función de los hepatocitos:

- La esteatosis hepatocelular se debe a: 1) la desviación de los sustratos normales, que pasan del catabolismo a la biosíntesis de lípidos a causa de la generación de un exceso de dinucleótido de nicotinamida adenina (NADH) por parte de las dos enzimas más importantes del metabolismo del alcohol, la alcohol deshidrogenasa y la acetaldehído deshidrogenasa, 2) la alteración de la organización y secreción de lipoproteínas y 3) el aumento del catabolismo periférico de las grasas.
- La inducción del citocromo P-450 favorece la transformación de otras sustancias químicas en metabolitos tóxicos.
- Los radicales libres producidos durante la oxidación del alcohol en el sistema microsomal oxidante del etanol reaccionan con las membranas y las proteínas celulares.
- El alcohol afecta directamente a la función microtubular y mitocondrial y a la fluidez de la membrana.
- El acetaldehído (principal metabolito intermedio del alcohol en la vía hacia la producción de acetato) induce la peroxidación de los lípidos y la formación de complejos entre acetaldehído y proteínas, que alteran aún más la función del citoesqueleto y de la membrana.
- El alcohol induce un ataque inmunitario a neoantígenos hepáticos, que posiblemente aparecen como consecuencia de la alteración de las proteínas hepáticas provocada por el alcohol o el acetaldehído.

Además, el alcohol es un alimento y puede convertirse en una fuente importante de calorías en la dieta de los alcohólicos, desplazando a otros nutrientes, con lo que facilita la malnutrición y los déficit de vitaminas (p. ej., B<sub>12</sub>). A ello se une la alteración de la función digestiva, relacionada sobre todo con la lesión crónica de las mucosas gástrica e intestinal, y la pancreatitis.

El depósito de colágeno por parte de las células estrelladas perisinusoidales hepáticas es la respuesta a muchos factores convergentes<sup>23</sup>:

- La activación de las células de Kupffer, con liberación de citocinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ , interleucinas 1 y 6, factor de transformación del crecimiento  $\beta$ ).
- La amplificación de los estímulos de las citocinas por parte del factor de activación de las plaquetas, un lípido relacionado con la lecitina y liberado por las células endoteliales y de Kupffer.
- La llegada de neutrófilos al parénquima como respuesta a las citocinas proinflamatorias, con liberación de sustancias nocivas.

Todos estos acontecimientos son desencadenados por los efectos tóxicos locales del alcohol y la liberación, provocada por éste, de endotoxinas bacterianas en la circulación portal a partir del intestino. El alcohol induce también la liberación de endotelinas vasoconstrictoras por las células endoteliales de los sinusoides. Las endotelinas estimulan a las células estrelladas de tipo miofibroblástico para que se contraigan, lo que reduce aún más la perfusión en los sinusoides y provoca una hipoxia regional.

El efecto neto es un trastorno crónico que se manifiesta por esteatosis, hepatitis, fibrosis progresiva y una importante alteración de la perfusión vascular. En esencia, puede afirmarse que la hepatopatía alcohólica es un estado de mala adaptación, en el que las células del hígado responden de una forma progresivamente patológica a un estímulo (el alcohol) que inicialmente era sólo escasamente peligroso.

**Evolución clínica.** La *esteatosis hepática* puede manifestarse clínicamente como una hepatomegalia con ligera elevación de la bilirrubina y la fosfatasa alcalina séricas. Otra posibilidad es que no existan signos clínicos ni bioquímicos de hepatopatía. Es raro que la alteración funcional sea intensa. El único tratamiento necesario es el abandono del consumo de alcohol y una dieta adecuada.

Por el contrario, la *hepatitis alcohólica* tiende a manifestarse de forma aguda, generalmente tras un período de fuerte ingestión alcohólica. Los síntomas y las manifestaciones analíticas pueden ser mínimos o consistir en una insuficiencia hepática fulminante. Entre estos dos extremos se encuentran los síntomas inespecíficos de mal estado general, anorexia, pérdida de peso, molestias en la parte superior del abdomen y hepatomegalia dolorosa con la palpación, así como los datos analíticos de hiperbilirrubinemia, niveles elevados de fosfatasa alcalina y, a menudo, leucocitosis con neutrofilia. Puede aparecer un síndrome colestásico agudo similar al de la obstrucción de los grandes conductos biliares. El pronóstico es imprevisible; el riesgo de muerte en cada brote de hepatitis es de 10 a 20 %. Al repetirse los brotes, alrededor de la tercera parte de los pacientes acaban por desarrollar cirrosis en el plazo de pocos años. La hepatitis alcohólica puede superponerse a una cirrosis ya establecida. Con una dieta adecuada y la interrupción completa de la ingestión alcohólica, la hepatitis puede curar lentamente. Sin embargo, en algunos casos, la hepatitis persiste a pesar de la abstinencia y progresa hacia la cirrosis.

Las manifestaciones de la *cirrosis alcohólica* son similares a las de las otras formas de cirrosis ya comentadas, y consisten en hipertensión portal (con hemorragias potencialmente mortales a partir de las varices esofagogástricas), ictericia, ascitis y otros estigmas (p. ej., gran distensión abdominal, emaciación de las extremidades, *caput medusae*, etc.). Los hallazgos analíticos reflejan el desarrollo de la alteración hepática, con elevación de las transaminasas séricas, hiperbilirrubinemia, ascenso variable de la fosfatasa alcalina sérica, hipoproteinemia (globulinas, albúmina y factores de la coagulación) y anemia. En algunos casos, puede estar indicada la biopsia hepática, ya que la experiencia enseña que en alrededor del 10 al 20 % de los pacientes con presunta hepatitis alcohólica, el estudio histológico revela otra enfermedad. Por último, la cirrosis puede ser clínicamente silente y descubrirse sólo en la autopsia o cuando un estrés sobrecargado, como una infección o un traumatismo, inclina la balanza hacia la insuficiencia hepática.

El pronóstico a largo plazo de los alcohólicos con hepatopatía es variable. La supervivencia a los 5 años es del 90 % en los que dejan de beber y no tienen ictericia, ascitis ni hematemesis, pero esta cifra cae al 50 ó 60 % en los que continúan bebiendo. En los alcohólicos terminales, las causas inmediatas de muerte son: 1) el coma hepático, 2) la hemorragia gastrointestinal masiva, 3) las infecciones intercurrentes (a las que estos pacientes están predispuestos), 4) un síndrome hepatorenal tras un brote de hepatitis alcohólica y 5) el carcinoma hepatocelular, en el 3 a 6 % de los casos.

Hay que mencionar un cuadro raro similar a la hepatitis alcohólica que aparece en pacientes que no beben alcohol. Llamada *esteatohepatitis no alcohólica*, esta entidad se caracteriza histológicamente por esteatosis, un ligero infiltrado inflamatorio del parénquima, hialina de Mallory y fibrosis sinusoidal<sup>24</sup>. Los pacientes suelen estar asintomáticos, pero muestran alteraciones en los resultados de los estudios bioquímicos. Pueden tener síntomas generales inespecíficos de debilidad, fatiga y mal estado general. La obesidad es el factor de riesgo más importante, aunque también pueden encontrarse antecedentes de diabetes mellitus tipo II y de hipertrigliceridemia. El peligro más importante es el desarrollo de cirrosis, que, afortunadamente, sólo se produce en una minoría de pacientes.

## ALTERACIONES CONGÉNITAS DEL METABOLISMO Y HEPATOPATÍAS PEDIÁTRICAS

Existe un grupo bien definido de enfermedades del hígado que son atribuibles a trastornos del metabolismo. Así, la hemocromatosis genética, la enfermedad de Wilson y el déficit de  $\alpha_1$ -antitripsina son enfermedades hereditarias bien caracterizadas. El síndrome de Reye no es una enfermedad hereditaria, pero sus características metabólicas indican una predisposición a su desarrollo. También se debe considerar aquí la hepatitis neonatal, una amplia categoría de enfermedad que engloba, junto a raros cuadros hereditarios, las infecciones neonatales.

### Hemocromatosis

La *hemocromatosis* se caracteriza por una acumulación excesiva de hierro en el organismo, gran parte del cual se deposi-

ta en órganos parenquimatosos como el hígado o el páncreas. Como el hombre no dispone de una vía principal de excreción del hierro, la hemocromatosis se debe bien a un defecto genético, que da lugar a una absorción excesiva del elemento, bien como consecuencia de su administración parenteral (generalmente en forma de transfusiones). La *hemocromatosis genética*, también llamada *hemocromatosis hereditaria*, es un trastorno hereditario homocigótico recesivo. Las formas adquiridas de hemocromatosis, en las que se conoce el origen del exceso de hierro, se denominan *hemocromatosis secundarias* (Tabla 19-5).

Como se expone en el Capítulo 14, la reserva orgánica total de hierro del adulto normal oscila entre 2 y 6 gramos, de los que alrededor de 0.5 gramos se encuentran en el hígado, el 98 % en los hepatocitos. En la hemocromatosis genética, la cantidad total de hierro acumulada puede superar los 50 gramos, de los que más de la tercera parte se encuentran en el hígado. Las características definitorias de la enfermedad son las siguientes:

- En los casos completamente desarrollados: 1) todos los pacientes tienen una *cirrosis micronodular*, 2) el 75 al 80 % sufren *diabetes mellitus*, y 3) el 75 al 80 % muestran *pigmentación cutánea*.
- La acumulación del hierro se produce a lo largo de toda la vida, aunque los síntomas suelen manifestarse por vez primera en el quinto o sexto decenios.
- El gen de la hemocromatosis se encuentra en el brazo corto del cromosoma 6, cerca del *locus* del gen HLA. Este gen, denominado *HLA-H*, codifica una nueva clase de molécula similar a las de clase I del HLA que, de alguna forma no conocida, influye en la absorción del hierro<sup>25</sup>. La mutación más frecuente consiste en la sustitución de una tirosina por una cisteína en el aminoácido 282, lo que inactiva esta proteína de 343 aminoácidos; se han identificado también otros alelos. Existe un desequilibrio en la relación entre HLA-H y HLA-A3, lo que justifica la asociación de este haplotipo con la hemocromatosis genética.

**Tabla 19-5. CLASIFICACIÓN DE LAS SOBRECARGAS DE HIERRO**

- I. Hemocromatosis genética
- II. Hemocromatosis secundarias
  - A. Sobrecarga parenteral de hierro
    - Transfusiones
    - Hemodiálisis a largo plazo
    - Anemia aplásica
    - Drepanocitosis
    - Síndromes mielodisplásicos
    - Leucemias
    - Inyecciones de hierro-dextrano
  - B. Eritropoyesis ineficaz con aumento de la actividad eritroide
    - $\beta$ -Talasemia
    - Anemia sideroblástica
    - Déficit de piruvato cinasa
  - C. Aumento de la ingestión oral de hierro
    - Sobrecarga de hierro africana (siderosis bantú)
  - D. Atransferrinemia congénita
  - E. Hepatopatías crónicas
    - Hepatopatía alcohólica crónica
    - Porfiria cutánea tarda

- Predominio en varones (5-7:1) con una manifestación clínica ligeramente más temprana, en parte debido a la pérdida fisiológica de hierro de las mujeres (menstruación, embarazos).

En la población blanca de origen norteamericano, se calcula que la frecuencia del gen es de alrededor del 6 %. La frecuencia de homocigotos es de 0.45 % (1 de cada 220 personas) mientras que la de heterocigotos es del 11 % (1 de cada 9 personas), lo que hace de la hemocromatosis genética uno de los trastornos congénitos del metabolismo más frecuentes.

**Patogenia.** Se recordará que el contenido total de hierro del organismo está estrictamente regulado, de forma que las escasas pérdidas diarias del mineral se compensan con la absorción gastrointestinal. En la hemocromatosis genética existe un defecto primario de la absorción intestinal del hierro de la dieta, que provoca una acumulación neta del elemento a un ritmo de 0.5 a 1 gramo anual. Es típico que la enfermedad sólo se manifieste cuando la cantidad acumulada alcanza los 20 gramos. No se conoce el mecanismo exacto por el que el defecto del HLA-A permite la absorción excesiva del mineral. Es posible que intervenga la transferencia regulada de hierro desde las células de la mucosa intestinal al plasma, ya que el HLA-H se expresa en la superficie de las células de la mucosa y establece interacciones con la  $\beta_2$ -microglobulina circulante<sup>26</sup>. Los ratones con defectos de la  $\beta_2$ -microglobulina plasmática desarrollan un síndrome similar al de la hemocromatosis genética<sup>27</sup>.

Parece que el exceso de hierro produce toxicidad directa en los tejidos del huésped, mediante los siguientes mecanismos: 1) la peroxidación de los lípidos a través de las reacciones de los radicales libres catalizadas por el hierro, 2) la estimulación de la formación de colágeno y 3) las interacciones directas del hierro con el DNA, que provocan una lesión letal o una predisposición al carcinoma hepatocelular. Sean cuales sean los efectos nocivos del hierro, o son mortales o son reversibles, por lo que la eliminación del exceso de mineral gracias al tratamiento favorece la recuperación de las funciones de los tejidos.

Las causas más frecuentes de hemocromatosis secundaria son las anemias hemolíticas asociadas a eritropoyesis ineficaz, expuestas en el Capítulo 14. En estas enfermedades, el exceso de hierro puede deberse no sólo a las transfusiones, sino también al aumento de su absorción intestinal. Por sí solas, las transfusiones (p. ej., en las anemias aplásicas) producen una hemosiderosis sistémica en la que las lesiones orgánicas parenquimatosas tienden a aparecer sólo en casos extremos. A menudo, la cirrosis alcohólica se asocia a un discreto aumento del hierro tóxico en el hígado. Sin embargo, este fenómeno representa una redistribución del hierro provocada por el alcohol, ya que, en realidad, no existe un aumento significativo del contenido total del mineral en el organismo. Una forma muy poco frecuente de sobrecarga de hierro similar a la de la hemocromatosis genética se produce en el África subsahariana, a consecuencia de la ingestión de grandes cantidades de bebidas alcohólicas fermentadas en utensilios de hierro (siderosis bantú). La destilación doméstica en alambiques de acero persiste en la actualidad, además de que se ha propuesto que esta población tiene una predisposición genética a la enfermedad<sup>28</sup>.

**MORFOLOGÍA.** Las alteraciones morfológicas de la hemocromatosis genética se caracterizan principalmente por: 1) **depósito de hemosiderina** en los siguientes órganos (por orden decreciente de intensidad): hígado, páncreas, miocardio, hipófisis, suprarrenales, tiroides y paratiroides, articulaciones y piel; 2) **cirrosis**; 3) **fibrosis pancreática**. En el hígado, el hierro se encuentra primero en forma de gránulos de hemosiderina de color dorado que aparecen en el citoplasma de los hepatocitos periportales y que se tiñen de azul con la técnica de azul de Prusia (Figura 19-26). Al aumentar la carga de hierro, la afectación se extiende al resto del lobulillo, al epitelio del conducto biliar y a las células de Kupffer. El hierro es una hepatotóxina directa, aunque es característica la ausencia de inflamación. En este estadio, el hígado es algo mayor de lo normal y tiene un aspecto denso y pardo achocolatado. Poco a poco, se desarrollan los tabiques fibrosos, que acaban por dibujar una cirrosis de patrón micronodular en un hígado intensamente pigmentado.

**El método habitual para cuantificar el contenido de hierro en el hígado es la determinación bioquímica de su concentración en el tejido no fijado.** En las personas normales, el contenido en hierro del tejido hepático no fijado es inferior a 1000  $\mu\text{g}$  por gramo de tejido fresco. Los pacientes adultos con hemocromatosis genética tienen más de 10 000  $\mu\text{g}$  por gramo de tejido seco; las concentraciones de hierro superiores a 22 000  $\mu\text{g}$  por gramo de tejido hepático seco se asocian al desarrollo de fibrosis y cirrosis.

El **páncreas** adquiere una pigmentación intensa y desarrolla una fibrosis intersticial difusa, pudiendo mostrar cierto grado de atrofia parenquimatosa. La hemosiderina se encuentra tanto en las células acinares como en las de los islotes y, a veces, en el estroma fibroso intersticial. El **corazón** suele estar aumentado de tamaño y muestra gránulos de hemosiderina en las fibras del miocardio. Puede encontrarse una delicada fibrosis intersticial. Aunque la pigmentación de la **piel** es parcialmente atribuible al depósito de hemosiderina en los macrófagos y en los fibroblastos de la dermis, la responsable principal es la mayor producción de melanina epidérmica. La combinación de estos pigmentos produce en la piel un color gris pizarra característico. La acumulación de hemosiderina en los **revestimientos de las articulaciones sinoviales** puede dar lugar a una sinovitis aguda. El depósito excesivo de pirofosfato cálcico lesiona el cartilago articular, produciendo una poliartritis incapacitante conocida como **pseudogota**. Los **testículos** pueden ser pequeños y atrofiados, aunque su pigmentación suele ser normal. Se cree que la atrofia es secundaria a la alteración del eje hipotálamo-hipofisario.

**Manifestaciones clínicas.** La hemocromatosis genética es con mayor frecuencia una enfermedad de varones y suele aparecer después de los 40 años. Sus manifestaciones principales consisten en hepatomegalia, dolor abdominal, pigmentación cutánea (sobre todo en las áreas expuestas a la luz solar), alteración de la homeostasis de la glucosa o diabetes mellitus franca por destrucción de los islotes pancreáticos, alteraciones cardíacas (arritmias, miocardiopatía) y artritis atípica. En al-



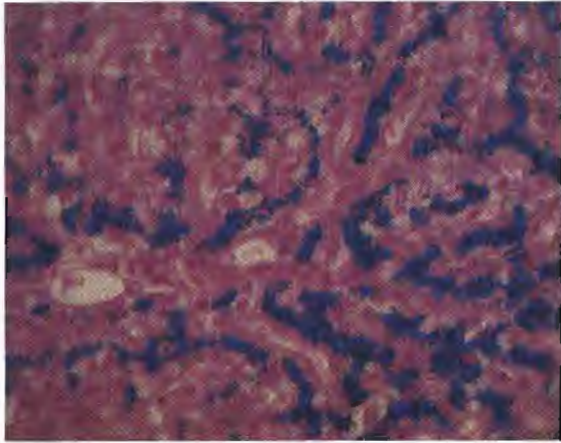


Figura 19-26

Hemocromatosis genética. En este corte teñido con azul de Prusia de un estadio inicial de la enfermedad, en el que la arquitectura parenquimatosa es aún normal, el depósito hepatocelular de hierro aparece en color azul.

gunos casos, la primera alteración depende del hipogonadismo (amenorrea en la mujer y pérdida de la libido e impotencia en el varón). La tríada clásica de cirrosis pigmentada con hepatomegalia, pigmentación cutánea y diabetes mellitus puede no manifestarse hasta estadios avanzados de la enfermedad. La muerte puede ser consecuencia de la cirrosis o de la enfermedad cardíaca. Una causa importante de muerte es el carcinoma hepatocelular, ya que estos pacientes corren un riesgo de desarrollarlo 200 veces superior al de la población general y el tratamiento de la sobrecarga de hierro no elimina el peligro de sufrir esta agresiva neoplasia.

Afortunadamente, la hemocromatosis genética puede diagnosticarse mucho antes de que produzca la lesión irreversible de los tejidos. La detección selectiva consiste en la demostración de niveles elevados de hierro y ferritina en el suero, la exclusión de las causas secundarias de sobrecarga de hierro, el análisis molecular de los genes HLA y la biopsia hepática en los casos en que esté indicada. *Es importante la detección selectiva de los familiares de los pacientes.* Los heterocigotos para el gen de la hemocromatosis genética también acumulan un exceso de hierro, aunque no de la magnitud suficiente para provocar lesiones de los tejidos. Es posible identificar a los homocigotos antes de la aparición clínica de la enfermedad. Los pacientes con hemocromatosis genética diagnosticada en las fases subclínica y precirrótica y que reciben tratamiento con flebotomías periódicas tienen una esperanza de vida normal.

## Enfermedad de Wilson

El hecho que define a esta enfermedad autosómica recesiva es la *acumulación de niveles tóxicos de cobre en muchos órganos y tejidos, especialmente en el hígado, el encéfalo y los ojos.* En circunstancias normales, cada día se absorbe el 40 al 60 % del cobre ingerido (2 a 5 mg): la absorción tiene lugar en el estómago y el duodeno, desde donde es transportado al hígado en forma de complejos poco estables con la albúmina. El cobre libre se disocia y pasa a los hepatocitos, que lo incorpo-

ran a una  $\alpha_2$ -globulina para formar ceruloplasmina (una metaloproteína) y secretarlo de nuevo hacia el plasma. El 90-95 % del cobre plasmático está unido a la ceruloplasmina, pero la función biológica de ésta sigue siendo desconocida, ya que los seis a siete átomos de cobre por molécula que contiene no son fácilmente intercambiables. La ceruloplasmina antigua, desializada, es captada por los hepatocitos y degradada en los lisosomas, para ser excretada hacia la bilis; se trata de la vía fundamental de excreción del cobre. Se calcula que la cantidad total de cobre contenido en el organismo es sólo de 50 a 150 mg.

El gen de la enfermedad de Wilson, llamado *ATP7B*, se encuentra en el cromosoma 14 y codifica una ATPasa transportadora de cobre a través de la membrana, situada en la región canalicular de los hepatocitos<sup>29</sup>. *La inmensa mayoría de los pacientes son heterocigotos y presentan mutaciones diferentes del gen de la enfermedad de Wilson en cada alelo.* La frecuencia global de alelo mutante es de 1:200, lo que hace que la incidencia de la enfermedad sea de alrededor de 1:30 000. La alteración de la excreción biliar del cobre provoca la acumulación del metal en el hígado, superando la capacidad de captación de la metaloproteína y causando una lesión hepática tóxica. En general, hacia los 5 años de edad, el cobre no unido a la ceruloplasmina sale a la circulación, y provoca hemólisis y alteraciones patológicas en otras localizaciones, como el encéfalo, la córnea, los riñones, los huesos, las articulaciones y las glándulas paratiroides. Al mismo tiempo, se produce un notable aumento de la excreción urinaria de cobre.

**MORFOLOGÍA.** El hígado es con frecuencia el blanco de la lesión en la enfermedad de Wilson; las alteraciones hepáticas oscilan desde una alteración relativamente poco importante a una afectación masiva. La **esteatosis** puede ser ligera o moderada, con núcleos vacuolados (por acumulación de glucógeno o agua) y a veces se observa necrosis focal de hepatocitos. Una **hepatitis aguda** puede mostrar características similares a las de la hepatitis aguda viral, salvo quizá por la esteatosis acompañante. La **hepatitis crónica** se parece a las producidas por los virus, los fármacos o el alcohol, aunque puede mostrar algunos rasgos distintivos como esteatosis, núcleos vacuolados y cuerpos de Mallory. La hepatitis crónica evoluciona hacia la **cirrosis**. La **necrosis hepática masiva** es una manifestación rara, pero indistinguible de la causada por los virus o fármacos. El exceso de cobre puede demostrarse con ayuda de tinciones especiales (rodanina para el cobre, orceína para la proteína asociada a él). Como el cobre también se acumula en la colestasis obstructiva crónica, y como la histología no permite distinguir con seguridad la enfermedad de Wilson de las hepatitis provocadas por virus o fármacos (y viceversa), la prueba más útil para confirmar el diagnóstico es la demostración de un contenido hepático en cobre superior a 250  $\mu\text{m}$  por gramo de peso seco.

En el **encéfalo**, la lesión tóxica afecta fundamentalmente a los núcleos de la base, sobre todo al putamen, que muestra atrofia e incluso cavitación. Casi todos los pacientes con afectación neurológica desarrollan unas **lesiones oculares** denominadas

**anillos de Kayser-Fleischer** (depósitos verdes o pardos de cobre en la membrana de Descemet en el limbo corneal); este hallazgo justifica la denominación alternativa de la enfermedad: *degeneración hepatolenticular*.

**Manifestaciones clínicas.** La edad de comienzo y la presentación clínica de la enfermedad de Wilson son extraordinariamente variables, pero es raro que se manifieste antes de los 6 años. La forma de presentación más frecuente es la de una hepatopatía crónica. Las alteraciones neuropsiquiátricas, como los cambios de comportamiento, la psicosis franca o un síndrome análogo a la enfermedad de Parkinson, constituyen la manifestación inicial en el resto de los casos. El diagnóstico bioquímico de la enfermedad de Wilson depende del *descenso de la ceruloplasmina sérica, del mayor contenido de cobre en el hígado y del aumento de la excreción urinaria del metal*. Los niveles séricos de cobre no tienen valor diagnóstico, ya que pueden ser bajos, normales o elevados, dependiendo del estadio evolutivo de la enfermedad. La demostración de los anillos de Kayser-Fleischer respalda el diagnóstico. El diagnóstico precoz y el tratamiento a largo plazo con productos quelantes del cobre (como la D-penicilamina) han modificado de manera espectacular la evolución habitualmente progresiva de la enfermedad.

## Déficit de $\alpha_1$ -antitripsina

El déficit de  $\alpha_1$ -antitripsina es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por unos niveles séricos anormalmente bajos de este importante inhibidor de las proteasas (Pi). La función fundamental de esta proteína es la de inhibir las proteasas, sobre todo la elastasa de los neutrófilos liberada en los focos inflamatorios. El déficit conduce al desarrollo de *enfisema pulmonar*, ya que la ausencia relativa de la proteína permite que las enzimas destructivas del tejido actúen sin control (véase el Capítulo 16).

La  $\alpha_1$ -antitripsina es una glucoproteína plasmática pequeña, formada por 394 aminoácidos y que se sintetiza predominantemente en el hígado. Su gen, localizado en el cromosoma 14, es polimórfico, habiéndose identificado al menos 75 formas de la proteína, que se designan alfabéticamente por su emigración relativa en un gel isoelectrico. El genotipo más frecuente es PiMM, presente en el 90 % de las personas. La mayor parte de las variantes alélicas muestran sustituciones conservadoras en la cadena polipeptídica y producen niveles normalmente funcionantes de  $\alpha_1$ -antitripsina. Algunas *variantes deficitarias*, entre ellas la variante S, dan lugar a una reducción de las concentraciones séricas de  $\alpha_1$ -antitripsina que no van acompañadas de manifestaciones clínicas. Sin embargo, los homocigotos para la proteína PiZZ tienen cifras circulantes de  $\alpha_1$ -antitripsina que sólo alcanzan el 10 % de los valores normales. En estos casos, existe un alto riesgo de desarrollar enfermedad clínica. La expresión de los alelos es autosómica codominante, por lo que los niveles plasmáticos de  $\alpha_1$ -antitripsina de los heterocigotos PiMZ son intermedios. En la población blanca de Norteamérica, la frecuencia del gen PiZ es de 0.0122, lo que arroja una frecuencia del genotipo PiZZ de alrededor de 1:7000. En las raras variantes denominadas Pi-nulo no existe  $\alpha_1$ -antitripsina sérica detectable.

**Patogenia.** En la mayoría de las variantes alélicas, se produce la traducción del mRNA y se sintetiza una proteína que se secreta normalmente. En las variantes deficientes se produce un defecto selectivo en el movimiento de esta proteína desde el retículo endoplásmico al aparato de Golgi, alteración que alcanza su grado máximo en el caso del polipéptido PiZ y que es atribuible a la sustitución de un solo aminoácido Glu<sub>342</sub> por Lis<sub>342</sub>. El polipéptido mutante ( $\alpha_1$ -antitripsina Z) se pliega de forma anómala, lo que bloquea su movimiento a lo largo del resto de la vía de secreción (Capítulo 2). Todas las personas con el genotipo PiZZ acumulan  $\alpha_1$ -antitripsina Z en el retículo endoplásmico de los hepatocitos, pero sólo el 10 % desarrollan una enfermedad hepática clínicamente evidente. Este subgrupo de pacientes susceptibles muestran también intervalos en la vía de degradación del retículo endoplásmico, un aparato de control de calidad fundamental de la célula normal desunado a degradar los polipéptidos con plegamientos anormales o no ensamblados. No se conoce cuál es el mecanismo por el que la retención de  $\alpha_1$ -antitripsina Z en el retículo endoplásmico provoca la lesión hepática.

**MORFOLOGÍA.** El déficit de  $\alpha_1$ -antitripsina se caracteriza por la presencia de inclusiones globulosas, redondeadas u ovaladas, en el citoplasma de los hepatocitos. Con la tinción habitual de hematoxilina-eosina, estas inclusiones son acidófilas y se hallan mal delimitadas del citoplasma que las rodea. Son muy positivas con el ácido peryódico de Schiff (PAS) y resisten a la diastasa (Fig. 19-27). También existen en los déficit intermedios, aunque su tamaño y número son menores. Los síndromes hepáticos asociados con los homocigotos PiZZ son extraordinariamente variados y varían desde la hepatitis neonatal con o sin colestasis y fibrosis (comentada a continuación), hasta la cirrosis infantil, la hepatitis inflamatoria crónica de evolución lenta o una cirrosis que se manifiesta en edades avanzadas. En la mayor parte de los casos, la única característica distintiva de la alteración hepática es la presencia de las inclusiones PAS positivas; en raras ocasiones, se observan también esteatosis y cuerpos de Mallory.

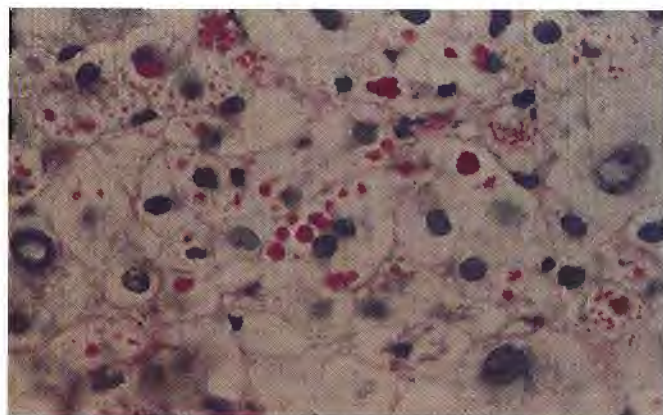


Figura 19-27

Déficit de  $\alpha_1$ -antitripsina. Tinción con ácido peryódico de Schiff (PAS) del hígado, con la que se resaltan los característicos gránulos citoplasmáticos rojos. (Cortesía del Dr. I. Wanles, Toronto Hospital, Toronto, Ontario, Canadá.)

**Manifestaciones clínicas.** El 10 a 20 % de los recién nacidos con este déficit desarrollan una hepatitis neonatal con ictericia colestásica. En la adolescencia, los síntomas iniciales pueden estar relacionados con la hepatitis o la cirrosis. Los ataques de hepatitis pueden ceder con una recuperación aparentemente completa o convertirse en un cuadro crónico que evoluciona progresivamente hacia la cirrosis. Por último, la enfermedad puede permanecer silente hasta que aparece la cirrosis en edades medias o avanzadas. El 2 al 3 % de los adultos PIZZ desarrollan carcinomas hepatocelulares, asociados generalmente, aunque no siempre, a la cirrosis. El tratamiento y la curación de la hepatopatía grave es el trasplante hepático ortotópico. En los pacientes con afectación pulmonar, el tratamiento más importante es evitar el tabaco, ya que el humo de los cigarrillos acelera notablemente la enfermedad pulmonar destructiva asociada al déficit de  $\alpha_1$ -antitripsina (Capítulo 14).

## Hepatitis neonatal

La hiperbilirrubinemia conjugada prolongada de los recién nacidos, denominada *colestasis neonatal*, afecta aproximadamente a 1 de cada 2500 nacidos vivos. Las causas principales son: 1) las enfermedades de la vía biliar, especialmente la *atresia biliar extrahepática* (véase más adelante), y 2) distintos trastornos que producen hiperbilirrubinemia conjugada en el recién nacido y que, en conjunto, reciben el nombre de *hepatitis neonatal*. La *colestasis* y la *hepatitis neonatales* no son entidades específicas, ni necesariamente de tipo inflamatoria. Más bien, el hallazgo de una «colestasis neonatal» debe hacer que se ponga en marcha una búsqueda de enfermedades hepáticas reconocibles de origen tóxico, metabólico e infeccioso<sup>30</sup> (Tabla 19-6). Una vez excluidas las causas identificables, queda el síndrome de hepatitis neonatal «idiopática», que tiene considerables coincidencias clínicas con la atresia biliar extrahepática.

Los lactantes afectados presentan ictericia, orina oscura, heces acólicas o poco pigmentadas, y hepatomegalia. Pueden identificarse grados variables de alteración de la síntesis hepática, como hipoprotrombinemia. El estudio de la biopsia hepática es esencial para establecer la distinción entre la hepatitis neonatal y una colangiopatía identificable.

### MORFOLOGÍA. Las características morfológicas de la hepatitis neonatal son

1. Desorganización lobulillar con necrosis hepatocitaria focal.
2. Transformación gigantocelular panlobulillar de los hepatocitos.
3. Colestasis hepatocelular y canalicular importante.
4. Infiltración mononuclear leve de los espacios porta.
5. Cambios reactivos de las células de Kupffer.
6. Hematopoyesis extramedular<sup>31</sup>.

Este patrón de lesión, predominantemente parenquimatoso, puede combinarse de forma imperceptible con un patrón ductal, caracterizado por proliferación de los conductillos biliares y fibrosis de los espacios porta, imposibilitando su distinción con los cuadros de colangiopatía obstructiva. Los hallazgos específicos que permiten establecer el diagnóstico de una causa concreta son las inclusiones de  $\alpha_1$ -antitripsina o de citomegalovirus, o la esteatosis grasa con cirrosis de la galactosemia y la tirosinemia. La microscopía electrónica puede ayudar cuando, por ejemplo, revela los remolinos de fosfolípidos de la enfermedad de Niemann-Pick.

Aunque la lista de enfermedades asociadas a la colestasis neonatal es larga, la mayoría son raras. La hepatitis neonatal «idiopática» representa el 50 al 60 % de los casos; alrededor del 20 % se deben a atresia biliar extrahepática y el 15 %, al déficit de  $\alpha_1$ -antitripsina. La diferenciación de las dos causas más frecuentes tiene gran importancia, ya que el tratamiento definitivo de la atresia biliar extrahepática requiere una intervención quirúrgica, mientras que cualquier tipo de cirugía puede empeorar la evolución clínica de la hepatitis neonatal. Afortunadamente, el conjunto de los datos clínicos y de los hallazgos morfológicos identificados en la biopsia hepática permiten diferenciar ambos cuadros en el 90 % de los casos.

## ALTERACIONES DE LA VÍA BILIAR INTRAHEPÁTICA

En esta sección, se expondrán tres trastornos de los conductos biliares intrahepáticos, recogidos en la Tabla 19-7, que culminan en cirrosis. Hay que insistir en que no siempre es posible separar estrictamente las enfermedades de la vía biliar en dos tipos principales, intrahepáticas y extrahepáticas, ya que los trastornos biliares extrahepáticos producen alteraciones secundarias en el interior del hígado. Además, los conductos biliares hepáticos suelen afectarse en el contexto de enfermedades hepáticas más generales, como la toxicidad por

**Tabla 19-6. PRINCIPALES CAUSAS DE COLESTASIS NEONATAL**

Obstrucción de los conductos biliares
Atresia biliar extrahepática
Infección neonatal
Citomegalovirus
Sepsis bacteriana
Infección urinaria
Sífilis
Tóxicas
Fármacos
Nutrición parenteral
Enfermedades metabólicas
Tirosinemia
Enfermedad de Niemann-Pick
Galactosemia
Alteraciones de las vías de síntesis de los ácidos biliares
Déficit de $\alpha_1$ -antitripsina
Fibrosis quística
Otras
Shock/hipoperfusión
Cirrosis infantil india
Síndrome de Alagille (escasez de conductos biliares)
Hepatitis neonatal idiopática

**Tabla 19-7. CARACTERÍSTICAS DISTINTIVAS DE LAS PRINCIPALES ALTERACIONES DE LOS CONDUCTOS BILIARES INTRAHEPÁTICOS**

	<b>Cirrosis biliar secundaria</b>	<b>Cirrosis biliar primaria</b>	<b>Colangitis esclerosante primaria</b>
<b>Etiología</b>	Obstrucción de los conductos biliares extrahepáticos: atresia biliar, litiasis, estenosis, carcinoma de la cabeza del páncreas	Posiblemente autoinmunitaria	Desconocida, posiblemente autoinmunitaria; 50-70 % asociados a enfermedad inflamatoria intestinal
<b>Predilección de sexo</b>	No	Mujer: varón 6:1	Mujer: varón 1:2
<b>Síntomas y signos</b>	Prurito, ictericia, malestar general, orina oscura, heces claras, hepatoesplenomegalia	Igual que la cirrosis biliar secundaria; comienzo insidioso	Igual que la cirrosis biliar secundaria; comienzo insidioso
<b>Datos analíticos</b>	Hiperbilirrubinemia conjugada, elevación de la fosfatasa alcalina sérica, los ácidos biliares y el colesterol	Igual que la cirrosis biliar secundaria, con elevación de los autoanticuerpos IgM séricos (sobre todo, la forma M2 de anticuerpo antimitocondrial)	Igual que la cirrosis biliar secundaria, con elevación de IgM séricas e hipergammaglobulinemia
<b>Hallazgos histológicos previos al desarrollo de la cirrosis</b>	Estasis biliar prominente en los conductos biliares, proliferación de los conductos biliares con manguitos de neutrófilos y edema de los espacios porta	Infiltrado linfocítico denso en los espacios porta con destrucción granulomatosa de los conductos biliares	Fibrosis periductal de los espacios porta, estenosis segmentaria de los conductos intra y extrahepáticos

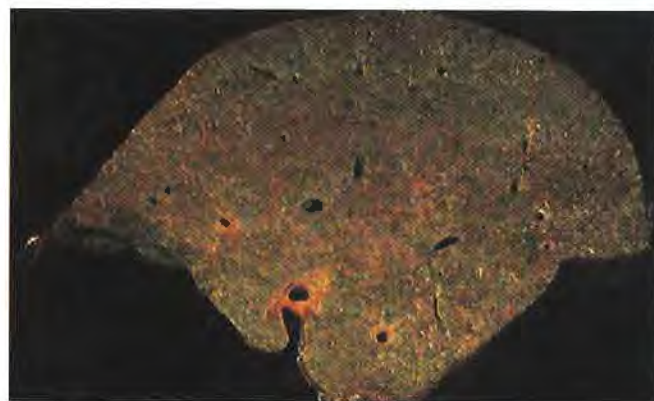
fármacos, la hepatitis viral o el trasplante (tanto el trasplante hepático ortotópico como la enfermedad de injerto contra huésped tras un trasplante de médula ósea).

## Cirrosis biliar secundaria

La obstrucción prolongada del árbol biliar extrahepático provoca una profunda alteración del parénquima hepático. En los adultos, la causa más frecuente de la obstrucción es la colelitiasis extrahepática (cálculos vesiculares, descritos más adelante), seguida de las neoplasias malignas del árbol biliar o de la cabeza del páncreas, y las estenosis secundarias a intervenciones quirúrgicas previas. En los niños, los cuadros obstructivos son la atresia biliar, los quistes del colédoco (una anomalía quística del árbol biliar extrahepático; véase más adelante), la fibrosis quística y los síndromes en los que el número de conductos biliares intrahepáticos es insuficiente (síndromes de escasez de conductos biliares)<sup>32</sup>. Las alteraciones morfológicas iniciales de la *colestasis*, descritas anteriormente, son reversibles cuando se corrige la obstrucción. Sin embargo, la inflamación secundaria a la obstrucción biliar desencadena la fibrosis periportal, que evoluciona hacia la cicatrización y la formación de nódulos, con la consiguiente *cirrosis biliar secundaria*. La obstrucción parcial puede favorecer la infección bacteriana secundaria del árbol biliar (*colangitis ascendente*) y agravar la lesión inflamatoria. Los responsables habituales son los microorganismos intestinales, como coliformes y enterococos.

**MORFOLOGÍA.** En sus estadios terminales, la obstrucción hepática se caracteriza por un hígado de color verde-amarillento intenso, asociado a una coloración intensamente icterica de todos los tejidos y li-

quidos orgánicos. Al corte, el hígado es duro y muestra un aspecto finamente granular (Fig. 19-28). Su estudio histológico revela la presencia de anchos tabiques fibrosos que subdividen al órgano según un patrón en rompecabezas. En el interior de los tabiques se encuentran conductos biliares grandes y pequeños distendidos, que a menudo contienen un material denso pigmentado. Se observa una proliferación exagerada de los conductillos biliares de menor calibre y edema, sobre todo en la interfaz entre los tabiques (que primitivamente eran los espacios porta) y el parénquima. Las manifestaciones de *colestasis* parenquimatosa pueden ser intensas, con extensa degeneración plumosa y formación de lagos biliares. Sin embargo, una vez formados los nódulos



**Figura 19-28**

Cirrosis biliar. Corte sagital del hígado para mostrar la fina nodulación y la tinción biliar de la cirrosis biliar terminal.

de regeneración, la estasis biliar tiende a disminuir. La aparición de infecciones bacterianas ascendentes origina una marcada infiltración de los conductos biliares por neutrófilos, pudiéndose encontrar una gran pileflebitis (inflamación de las venas) y formación de abscesos colangíticos.

## Cirrosis biliar primaria

La cirrosis biliar primaria es una enfermedad colestásica hepática crónica, progresiva y a menudo mortal, caracterizada por obstrucción de los conductos biliares intrahepáticos, inflamación y cicatrización portal, y evolución, en último término, hacia la cirrosis y la insuficiencia hepática. *La característica fundamental de esta enfermedad es la destrucción granulomatosa y no supurativa de los conductos biliares intrahepáticos de tamaño mediano.* La cirrosis sólo se desarrolla tras muchos años de evolución.

La enfermedad afecta sobre todo a mujeres de edad media, con un predominio de las mujeres sobre los varones de 6:1. La edad de comienzo se sitúa entre los 20 y 80 años, aunque con una incidencia máxima entre los 40 y 50 años.

Casi siempre se encuentran elevaciones de la fosfatasa alcalina y el colesterol en el suero; la hiperbilirrubinemia es un hallazgo tardío y suele indicar el inicio de la descompensación hepática. Una característica llamativa de la enfermedad es la presencia de autoanticuerpos en el suero, sobre todo antimitocondriales, en más del 90 % de los pacientes. Especialmente característicos de la cirrosis biliar primaria son los «anticuerpos antimitocondriales» circulantes frente a la subunidad E2 del complejo piruvato deshidrogenasa, la *dihidrolipoamida acetiltransferasa*, localizada en la cara interna de la membrana mitocondrial interna. Sin embargo, el 5 al 10 % de los pacientes con destrucción granulomatosa de los conductillos biliares no tienen anticuerpos antimitocondriales.

**Patogenia.** Son muchos los datos que apoyan una etiología autoinmunitaria para esta enfermedad, entre ellos la neoexpresión aberrante de moléculas de clase II del MHC en las células epiteliales de los conductos biliares y la acumulación de células T autorreactivas alrededor de los mismos. La enfermedad se caracteriza por una hipergammaglobulinemia policlonal autorreactiva, falta de conversión de los anticuerpos IgM en IgG e hipocomplementemia debida a la activación del complemento y a la formación de inmunocomplejos. Además, los pacientes pueden desarrollar asociaciones autoinmunitarias extrahepáticas, entre ellas síndrome de Sjögren, esclerodermia, tiroiditis, artritis reumatoide, fenómeno de Raynaud, glomerulonefritis membranosa y enfermedad celíaca. Sin embargo, no se conocen con exactitud los mecanismos que desencadenan la cirrosis biliar primaria ni la razón por la que los anticuerpos antimitocondriales inducen la formación de granulomas.

**MORFOLOGÍA.** La cirrosis biliar primaria es el prototipo de todos los cuadros que conducen a la fibrosis de los pequeños conductos biliares y, finalmente, a la cirrosis. **La cirrosis biliar primaria es una enferme-**

**dad focal y variable, con distintos grados de afectación de unas zonas del hígado a otras.** Durante la fase precirrótica, la inflamación granulomatosa destruye los conductos biliares interlobulillares (**lesión ductal florida**), lesión que se asocia a una densa infiltración de los espacios porta por linfocitos, macrófagos, células plasmáticas y algunos eosinófilos (Fig. 19-29). Con el tiempo, la obstrucción al flujo biliar intrahepático causa una lesión hepática progresiva. En los espacios porta situados corriente arriba de los conductos biliares destruidos se observa proliferación de los conductos biliares, inflamación y necrosis del parénquima hepatocitario periportal adyacente. Aparece una colestasis parenquimatosa generalizada. En un período de años o decenios, la cicatrización incesante de los espacios porta y la fibrosis en puentes conducen a la cirrosis.

Al principio, el hígado no muestra alteraciones macroscópicas, pero cuando la enfermedad progresa, la estasis biliar hace que el órgano adquiera una coloración verdosa. La cápsula permanece lisa y brillante hasta que aparece una fina granulación que culmina en una micronodulación uniforme bien desarrollada. Al comienzo de la enfermedad, el peso del hígado es normal o algo elevado (debido a la inflamación), pero en las fases avanzadas disminuye ligeramente. **En la mayoría de los casos, el cuadro final es indistinguible del de una cirrosis biliar secundaria o del de la cirrosis consecutiva a una hepatitis crónica activa.**

**Manifestaciones clínicas.** El comienzo es insidioso y la primera manifestación suele ser el prurito. La ictericia aparece después. Es típico encontrar hepatomegalia. Los xantomas y xantelasmas se deben a la retención de colesterol. Los estigmas de hepatopatía son manifestaciones tardías. A lo largo de un período de dos o más decenios, los pacientes desarrollan una descompensación hepática con hipertensión portal, hemorragias por varices esofágicas y encefalopatía hepática. La

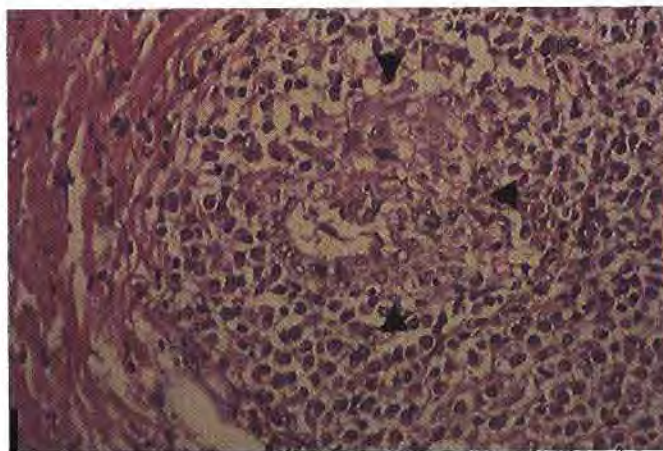


Figura 19-29

Cirrosis biliar primaria. Se observa un espacio porta muy ampliado por el infiltrado de linfocitos y células plasmáticas. Las flechas señalan una reacción granulomatosa al conducto biliar destruido (lesión ductal florida).

causa principal de muerte es la insuficiencia hepática, seguida en orden de frecuencia por la hemorragia masiva por varices y las infecciones intercurrentes. El tratamiento definitivo consiste en el trasplante hepático.

## Colangitis esclerosante primaria

La *colangitis esclerosante primaria* se caracteriza por inflamación, fibrosis obliterante y constricción segmentaria de los conductos biliares intrahepáticos y extrahepáticos. La característica imagen «arrosariada» de las columnas de bario en las radiografías del árbol biliar intra y extrahepático se debe a las estenosis irregulares con dilataciones secundarias de los conductos biliares afectados. *Habitualmente, la colangitis esclerosante primaria se asocia a la enfermedad inflamatoria intestinal (Capítulo 18), sobre todo a la colitis ulcerosa, que coexiste en alrededor del 70 % de los pacientes.* Al contrario, la prevalencia de la colangitis esclerosante primaria en los pacientes con colitis ulcerosa es del 4 %. La colangitis esclerosante primaria tiende a manifestarse entre el tercero y quinto decenios de la vida y predomina en los varones, en una proporción 2:1 (Tabla 19-7).

**Patogenia.** Pese a su clara asociación con la enfermedad inflamatoria intestinal, la causa de la colangitis esclerosante primaria sigue siendo desconocida. Entre los mecanismos propuestos se encuentran la liberación de toxinas a partir del intestino inflamado, una lesión de tipo inmunitario y la isquemia, que causaría la pérdida de los conductos biliares<sup>34</sup>.

**MORFOLOGÍA.** La *colangitis esclerosante primaria* es una lesión inflamatoria y fibrosante de los conductos biliares, con infiltrado linfocitario, atrofia progresiva del epitelio de los conductos biliares y obliteración de las luces (Fig. 19-30). A la fibrosis periductal concéntrica que rodea a los conductos afectados («fibrosis en capas de cebolla») sigue la desaparición de éstos, dejando cicatrices fibrosas, sólidas, de

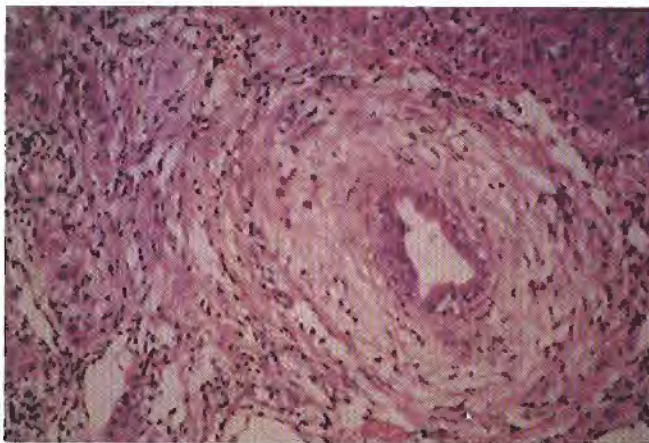


Figura 19-30

Colangitis esclerosante primaria. Un conducto biliar en vías de degeneración aparece atrapado por una densa cicatriz concéntrica en «capas de cebolla».

aspecto de cordón. Entre las áreas de estenosis progresiva, los conductos biliares se dilatan e inflaman, probablemente como consecuencia de la obstrucción distal. A medida que la enfermedad progresa, aumenta la colestasis, que culmina en una cirrosis biliar muy parecida a la que se observa en la cirrosis biliar primaria o secundaria.

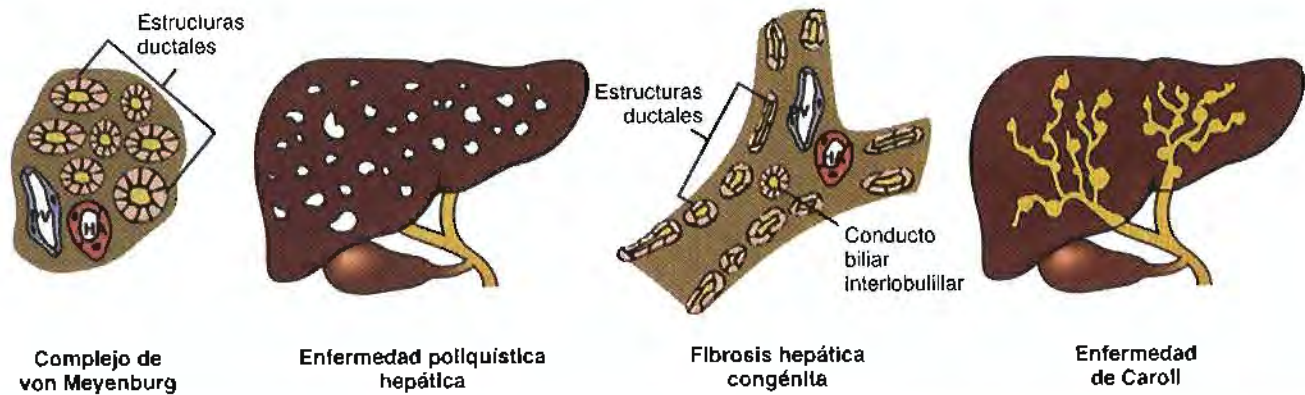
**Manifestaciones clínicas.** Los pacientes asintomáticos pueden tener sólo una elevación persistente de la fosfatasa alcalina sérica. Otra posibilidad es que comiencen a sufrir fatiga progresiva, prurito e ictericia. A diferencia de la cirrosis biliar primaria, los autoanticuerpos se detectan en menos del 10 % de los pacientes. Los más afectados tienen síntomas propios de la hepatopatía crónica, con pérdida de peso, ascitis, hemorragias por varices y encefalopatía. La enfermedad sigue un curso crónico, con muchos años de evolución. Existe un riesgo mayor de desarrollar colangiocarcinoma. Al igual que sucede en la cirrosis biliar, el tratamiento definitivo es el trasplante hepático.

## Alteraciones del árbol biliar (incluidos los quistes hepáticos)

Existe un grupo heterogéneo de lesiones en las que la alteración fundamental es la distorsión de la arquitectura normal del árbol biliar intrahepático. Es probable que una de las formas (complejos de von Meyenburg) se deba a una involución incompleta de los vestigios embrionarios de los conductos biliares<sup>35</sup>. Estas lesiones pueden encontrarse de manera incidental al hacer estudios radiográficos por otros motivos o en la autopsia. También pueden manifestarse por hepatosplenomegalia e hipertensión portal, sin alteración funcional del hígado. Es típico que los síntomas comiencen al final de la infancia, durante la adolescencia o en la vida adulta. En la Figura 19-31 se presentan las alteraciones histológicas. En algunos casos, se observan quistes y fibrosis. Aunque suele predominar uno de los patrones, no es raro encontrar en el mismo hígado manifestaciones de más de uno de ellos.

**MORFOLOGÍA. Complejos de von Meyenburg.** En las proximidades o en el interior de los espacios porta existen pequeños grupos de conductos biliares discretamente dilatados y rodeados por un estroma fibroso, a veces hialinizado. Aunque estos «microhamartomas biliares» pueden comunicar con el árbol biliar, en general no contienen material pigmentado en su interior. A veces, puede encontrarse un hamartoma biliar triangular (mal llamado adenoma ductal) inmediatamente por debajo de la cápsula de Glisson.

**Enfermedad poliquística hepática.** El hígado contiene múltiples lesiones quísticas difusas, cuyo número puede oscilar desde unas pocas hasta centenares. Los quistes están revestidos por un epitelio biliar cúbico o aplanado, y contienen un líquido de color rosado. No poseen material pigmentado y no parecen comunicar con el árbol biliar. En ocasiones, se identifican quistes hepáticos solitarios de origen biliar, sobre todo en la mujer (4:1).



**HERENCIA:**

Esporádico	Autosómica dominante	Autosómica recesiva	Autosómica recesiva
<b>ASOCIACIÓN CON LA ENFERMEDAD POLIQUÍSTICA RENAL (EPR)</b>			
EPR autosómica dominante +	+++	+	+
EPR autosómica recesiva -	-	+++	+

Figura 19-31

Alteraciones de los conductos biliares. Se representan las características morfológicas de los cuatro grupos principales, junto con los patrones aparentes de herencia y la asociación con la enfermedad poliquística renal.

**Fibrosis hepática congénita.** Los espacios porta aparecen aumentados de tamaño debido a la presencia de bandas de tejido colágeno anchas e irregulares, que forman tabiques y dividen el hígado en áreas de tamaños diversos. El tejido fibroso contiene cantidades variables de conductos biliares malformados que se distribuyen a lo largo de los márgenes de los tabiques. A veces se observan conductos biliares curvos, que se disponen formando círculos concéntricos alrededor de los espacios porta. Estos conductos biliares comunican con el árbol biliar normal.

**Enfermedad de Caroli.** Los conductos biliares de mayor tamaño de la vía intrahepática muestran dilataciones segmentarias y pueden contener una billa densa. Las formas puras son raras; la enfermedad suele asociarse a una fibrosis de los espacios porta similar a la de la fibrosis hepática congénita.

**Manifestaciones clínicas.** Los complejos de von Meyenburg son frecuentes y, en general, de nula importancia clínica, salvo la posible confusión radiológica con un carcinoma metastásico. Los pacientes con *enfermedad poliquística hepática* pueden presentar dolor abdominal con la palpación, o dolor al inclinarse, lo que a veces obliga a realizar una intervención quirúrgica. La enfermedad muestra cierta predilección por las mujeres, siendo frecuente que se manifieste durante el embarazo. Aunque es raro que los pacientes con *fibrosis hepática congénita* desarrollen cirrosis, sí pueden

sufrir las complicaciones de la hipertensión portal, especialmente las hemorragias asociadas a las varices gastroesofágicas. La *enfermedad de Caroli* suele complicarse con colelitiasis intrahepática (véase más adelante), colangitis y abscesos hepáticos, además de con hipertensión portal. Además, en el caso de la enfermedad de Caroli y de la fibrosis hepática congénita hay un riesgo mayor de colangiocarcinoma (véase más adelante).

Como muestra la Figura 19-31, los quistes hepáticos constituyen la manifestación extrarrenal más frecuente de la enfermedad poliquística renal autosómica dominante (Capítulo 21), encontrándose en el 15 al 40 % de los pacientes afectados. Existe una fuerte asociación entre la fibrosis hepática congénita y la forma autosómica recesiva de la enfermedad poliquística renal. En ambas situaciones, la alteración renal es la que domina el cuadro clínico y la que determina el pronóstico final. Se cree que las lesiones renales y hepáticas obedecen a una patogenia común<sup>37</sup>.

El *síndrome de Alagille* (síndrome de escasez de conductos biliares) es una enfermedad autosómica dominante rara en la que el hígado es casi normal, pero carece por completo de conductos biliares en los espacios porta<sup>38</sup>. Estos pacientes muestran algunas características extrahepáticas, como son una facies peculiar, alteraciones vertebrales y cardiopatías congénitas. La supervivencia hasta la edad adulta es posible, pero con un riesgo elevado de insuficiencia hepática y de carcinoma hepatocelular. Se ha propuesto que el defecto genético de la enfermedad radicaría en mutaciones del gen *Jagged1* del cromosoma 20p, que codifica un ligando para Notch1 y que interviene en las interacciones entre el epitelio y el mesénquima<sup>39</sup>.

## TRASTORNOS CIRCULATORIOS

Teniendo en cuenta la enorme cantidad de sangre que fluye a través del hígado, no es sorprendente que las alteraciones circulatorias ejerzan un impacto considerable en el estado de este órgano. En la mayoría de los casos no se producen lesiones significativas, pero la morfología hepática puede mostrar cambios llamativos. Estos trastornos se agrupan según que la alteración del flujo sanguíneo se produzca antes, en el propio hígado o después de él (Fig. 19-32).

### Alteración del flujo sanguíneo que llega al hígado

#### COMPROMISO DE LA ARTERIA HEPÁTICA

Gracias al doble aporte sanguíneo que llega al hígado, los infartos son raros. Sin embargo, la trombosis o la compresión de una rama intrahepática de la arteria hepática por embolias, neoplasias, poliarteritis nudosa (Capítulo 12) o sepsis pueden dar lugar a un infarto localizado, que suele ser anémico y de color tostado pálido, aunque a veces es hemorrágico por la extravasación de la sangre portal (Fig. 19-33). La interrupción de la arteria hepática no siempre produce necrosis isquémica del órgano, sobre todo cuando éste es, por lo demás, normal. Para mantener la irrigación del parénquima, basta el flujo arterial retrógrado a través de los vasos accesorios, unido al aporte de sangre venosa portal. La única excepción es la trombosis de la arteria hepática en el hígado trasplantado, ya que el árbol

biliar intrahepático sólo está irrigado por la arteria hepática, por lo que, en estos casos, suele perderse el órgano.

### OBSTRUCCIÓN Y TROMBOSIS DE LA VENA PORTA

El bloqueo del tronco principal de la vena porta puede ser progresivo y bien tolerado, o resultar catastrófico y potencialmente mortal: en la mayoría de los casos, el cuadro clínico se sitúa en algún punto entre estos dos extremos. La enfermedad oclusiva de la vena porta y de sus ramas principales produce dolor abdominal y, habitualmente, ascitis y otras manifestaciones de hipertensión portal, sobre todo varices esofágicas, que tienden a romperse. La ascitis, cuando existe, suele ser masiva y rebelde al tratamiento. La alteración aguda del flujo sanguíneo visceral provoca una congestión intensa e infartos intestinales.

La *obstrucción de la vena porta extrahepática* puede deberse a:

- Sepsis peritoneal, por ejemplo, por diverticulitis o apendicitis aguda que causan *pileflebitis* en la circulación esplácnica.
- Metástasis linfáticas de cánceres abdominales, que producen un aumento masivo del tamaño de los ganglios del hilio hepático.
- Pancreatitis, que desencadenan la trombosis de la vena esplénica, propagada después hacia la vena porta.
- Trombosis posquirúrgica, tras intervenciones de la parte superior del abdomen.
- Trombosis remota de la vena porta, en la que la oclusión subclínica (como sucede en la onfalitis neonatal o en el catterismo de la vena umbilical) se manifiesta como he-

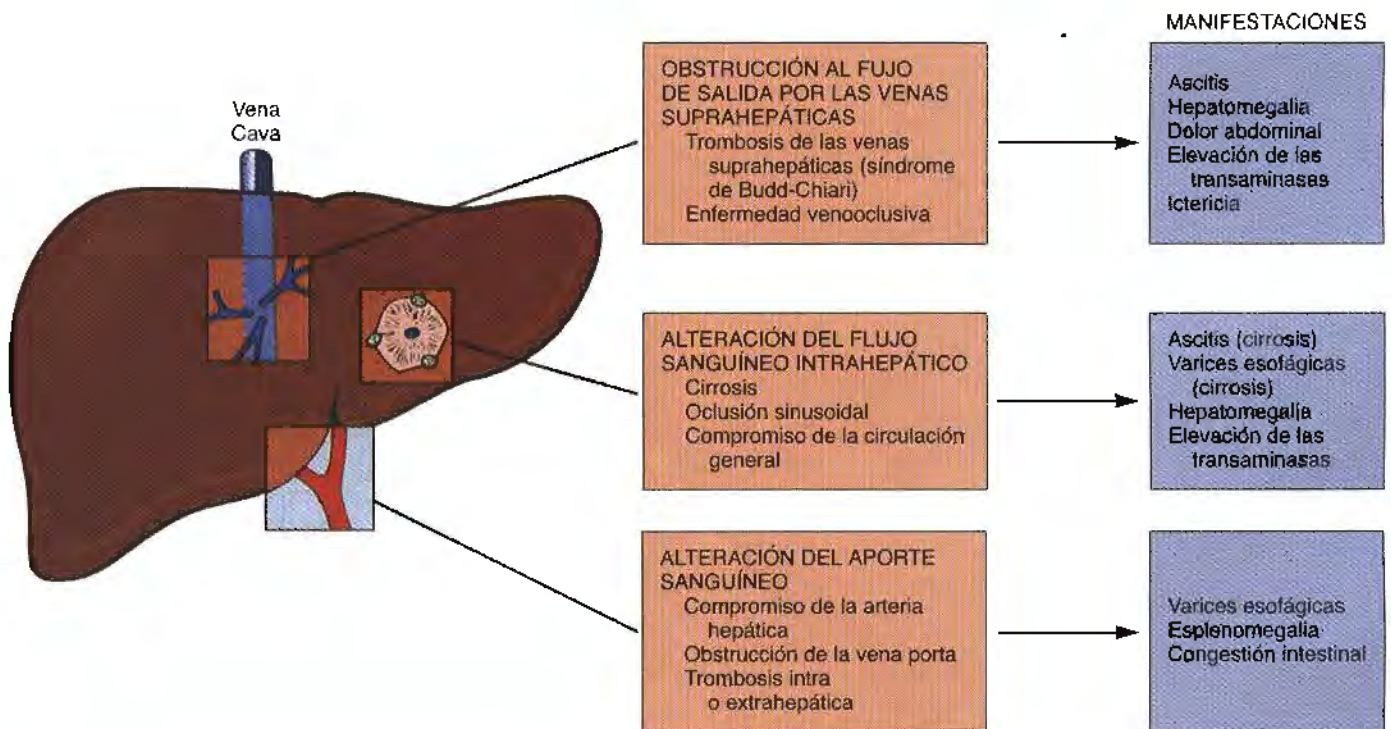


Figura 19-32

Alteraciones de la circulación hepática. Se comparan las formas y manifestaciones clínicas del compromiso del flujo sanguíneo.



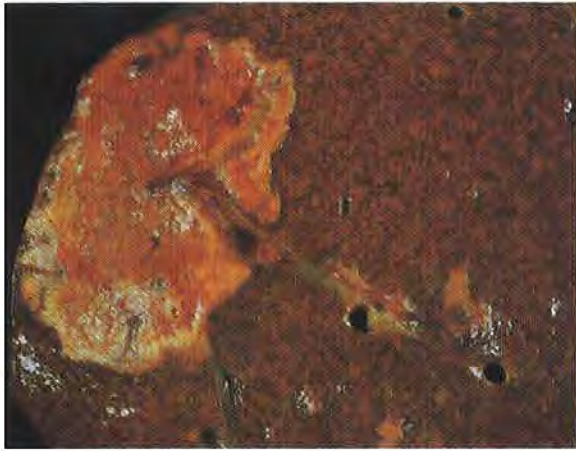


Figura 19-33

Infarto hepático. Un trombo, alojado en una rama periférica de la arteria hepática, comprime a la vena porta adyacente; el tejido hepático distal es pálido, con un reborde hemorrágico.

morragias por varices y ascitis años después del episodio oclusivo; la recanalización de una vena porta eclásica (transformación cavernomatosa de la vena porta) y la esplenomegilia asociada reciben a veces el nombre de *síndrome de Banti*.

La *trombosis intrahepática de una rama de la vena porta* no produce, cuando es aguda, un infarto isquémico, sino que, más bien, da lugar a un área de coloración rojo-azulada netaamente delimitada (el llamado *infarto de Zahn*). En dicha zona no existe necrosis, sino una atrofia hepatocelular con intensa congestión en los sinusoides distendidos. La infiltración vascular por un cáncer primitivo o secundario en el hígado puede producir la oclusión progresiva del flujo sanguíneo portal; las lengüetas de un carcinoma hepatocelular pueden incluso ocluir el tronco principal de la vena porta.

La *hipertensión portal idiopática* es una entidad crónica, en general poco agresiva, consistente en la esclerosis progresiva de los espacios porta y consiguiente alteración del flujo sanguíneo portal. Cuando pueden identificarse, sus causas suelen ser un trastorno mieloproliferativo con hipercoagulabilidad, una peritonitis o la exposición crónica a arsenicales.

## Alteración del flujo sanguíneo a través del hígado

La *causa intrahepática* más frecuente de obstrucción del flujo sanguíneo portal es la *cirrosis*, ya descrita.

Además, existe un grupo de enfermedades, pequeño pero curioso, que producen la oclusión física de los *sinusoides*. En la *drepanocitosis*, los sinusoides hepáticos pueden quedar completamente ocupados por drepanocitos, tanto libres en el espacio vascular como fagocitados por las células de Kupffer, produciendo una necrosis parenquimatosa panlobulillar. La *coagulación intravascular diseminada* también puede ocluir los sinusoides. Estos cuadros no suelen tener consecuencias, salvo en el caso de la oclusión sinusoidal periportal y la necro-

sis parenquimatosa que forman parte de la *eclampsia* (véase más adelante). Por último, las células tumorales metastásicas (p. ej., de un carcinoma de mama o un linfoma) pueden ocupar los sinusoides hepáticos incluso sin dar lugar a una lesión ocupante de espacio macroscópicamente visible. La consiguiente obstrucción del flujo sanguíneo y la necrosis masiva de los hepatocitos pueden provocar una insuficiencia hepática fulminante.

## CONGESTIÓN PASIVA Y NECROSIS CENTROLOBULILLAR

Estas manifestaciones hepáticas de alteración de la circulación general forman un continuo morfológico, por lo que se comentarán juntas. Ambas alteraciones suelen encontrarse en las autopsias, ya que prácticamente en todos los fallecimientos existe un elemento de insuficiencia circulatoria preterminal.

**MORFOLOGÍA.** La *descompensación cardíaca derecha* produce la *congestión pasiva del hígado*. Éste se encuentra algo aumentado de tamaño, tenso, cianótico y con los bordes redondeados. En el estudio microscópico, se observa congestión de los sinusoides centrolobulillares. Con el tiempo, los hepatocitos centrolobulillares se atrofian, lo que se traduce en una intensa atenuación de las trabéculas hepatocitarias. La *insuficiencia cardíaca izquierda* o el *shock* pueden dar lugar a hipoperfusión e hipoxia hepática. En estos casos, son los hepatocitos de la región central del lobulillo los que sufren la necrosis isquémica (necrosis centrolobulillar).

La combinación de hipoperfusión y congestión retrógrada tiene efectos sinérgicos y provoca una *necrosis hemorrágica centrolobulillar*. El hígado adopta un aspecto moteado abigarrado, reflejo de la hemorragia y necrosis de las regiones centrolobulillares, tradicionalmente conocido como *hígado en nuez moscada* (Fig. 19-34). Microscópicamente, se observa una neta delimitación entre los hepatocitos periportales viables y los pericentrales necróticos.

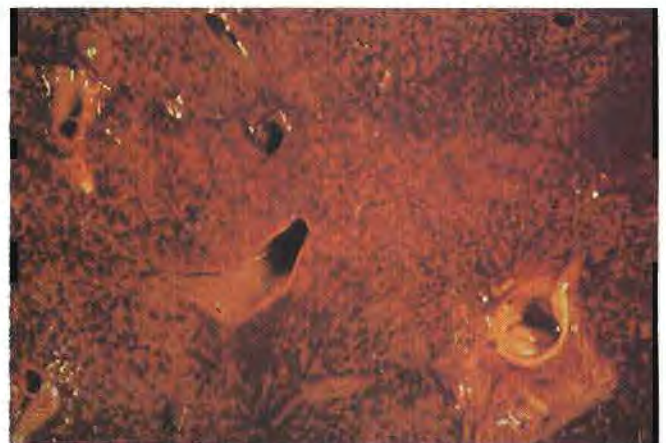


Figura 19-34

Necrosis hemorrágica centrolobulillar. La superficie de corte del hígado, en la que se observan vasos sanguíneos importantes, presenta un aspecto abigarrado, moteado y de color rojizo (hígado en nuez moscada).

con hemorragia en la región centrolobulillar. Una rara complicación de la insuficiencia cardíaca congestiva crónica grave es la llamada **esclerosis cardíaca**. El patrón de la fibrosis hepática es peculiar, ya que muestra predominio centrolobulillar. Es raro que la lesión cumpla los criterios aceptados para el diagnóstico de cirrosis, pero no resulta fácil hacer olvidar el término, históricamente consagrado, de **cirrosis cardíaca**.

En la mayoría de los casos, el único signo clínico de la necrosis centrolobulillar es una elevación leve o moderada de las aminotransferasas séricas. La lesión parenquimatosa puede ser suficiente como para producir una ictericia leve o moderada.

## PELIOSIS HEPÁTICA

Cualquier cuadro que cause un impedimento a la salida de sangre del hígado provocará la dilatación de los sinusoides. La *peliosis hepática* es una entidad rara, en la que esta dilatación es primaria. Aunque su patogenia se desconoce, lo más frecuente es que se asocie a la exposición de esteroides anabolizantes y, en raras ocasiones, a los anticonceptivos orales o al danazol. Los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana pueden desarrollar una peliosis secundaria a la infección hepática por *Bartonella henselae*, formando parte, por tanto, de la angiomatosis bacilar (Capítulo 12). Aunque no suelen existir signos clínicos ni siquiera en los casos avanzados, pueden producirse hemorragias intraabdominales potencialmente mortales o una insuficiencia hepática. En el caso de la peliosis de origen farmacológico, las lesiones suelen desaparecer al interrumpir el tratamiento.

## Obstrucción al flujo venoso de salida

### TROMBOSIS DE LAS VENAS SUPRAHEPÁTICAS (SÍNDROME DE BUDD-CHIARI)

El síndrome de Budd-Chiari fue descrito como la oclusión trombótica aguda y generalmente mortal de las venas suprahepáticas. En la actualidad, su definición se amplía para incluir los síndromes oclusivos subagudos y crónicos caracterizados por hepatomegalia, aumento de peso, ascitis y dolor abdominal. *La trombosis de la vena hepática se asocia (por orden de frecuencia) a policitemia vera, embarazo, puerperio, uso de anticonceptivos orales, hemoglobinuria paroxística nocturna y cánceres intrabdominales, sobre todo el carcinoma hepatocelular.* Todas estas afecciones producen tendencia a la trombosis o, en el caso de los cánceres hepáticos, a la estasis del flujo sanguíneo. Alrededor del 30 % de los casos son idiopáticos.

**MORFOLOGÍA.** La trombosis aguda de las venas suprahepáticas principales o de la vena cava inferior hace que el hígado aparezca tumefacto, de color rojo-violáceo y con la cápsula a tensión (Fig. 19-35). En el estudio microscópico, el parénquima hepático afectado muestra una intensa congestión centrolobulillar con necrosis. Cuando el desarrollo de la trom-



Figura 19-35

Síndrome de Budd-Chiari. La trombosis de las venas suprahepáticas principales provoca una retención extrema de sangre en el hígado.

bosis es más lento, aparece una fibrosis centrolobulillar. Las venas principales pueden contener trombos recientes que las ocluyen por completo, mostrar una oclusión subtotal o, en los casos crónicos, contener trombos organizados y adherentes.

Sin tratamiento, la mortalidad del síndrome de Budd-Chiari agudo es alta. La rápida creación de un cortocircuito venoso portosistémico quirúrgico permite desviar el flujo a través de la vena porta, lo que mejora en gran medida el pronóstico; durante la angiografía puede intentarse una dilatación directa de la obstrucción de la vena cava. La mortalidad de la forma crónica del síndrome es mucho menor y alrededor de la mitad de los pacientes continúan vivos a los 5 años.

## ENFERMEDAD VENOOCLUSIVA

Descrita originalmente en los bebedores del producto de un arbusto jamaicano que contiene el alcaloide pirrolizidina, la enfermedad venooclusiva se encuentra hoy, sobre todo, durante las semanas siguientes al trasplante de médula ósea. La incidencia es de alrededor del 25 % en los receptores de injertos alogénicos y su mortalidad supera el 30 %. Debido al elevado riesgo que supone hacer una biopsia hepática en estos enfermos, el diagnóstico de enfermedad venooclusiva se basa muchas veces en sus manifestaciones clínicas (hepatomegalia dolorosa, ascitis, aumento de peso e ictericia).

**MORFOLOGÍA.** La enfermedad venooclusiva se caracteriza por la obliteración de las raíces venosas hepáticas, con una tumefacción endotelial de magnitud variable acompañada por una fina red de colágeno. En los casos agudos, se observa una intensa congestión centrolobulillar con necrosis hepatocelular y acumulación de macrófagos con hemosiderina. Cuando la enfermedad progresa, resulta fácil identificar la obstrucción de las luces venulares con tinciones especiales para el tejido conjuntivo (Fig. 19-36). En los casos de enfermedad venooclusiva crónica o curada, puede encontrarse una densa fibrosis perivenular que irradia hacia el parénquima desde una vénula totalmente obliterada; en el tejido cicatrizal es evidente el depósito de hemosiderina, mientras que la congestión es mínima.

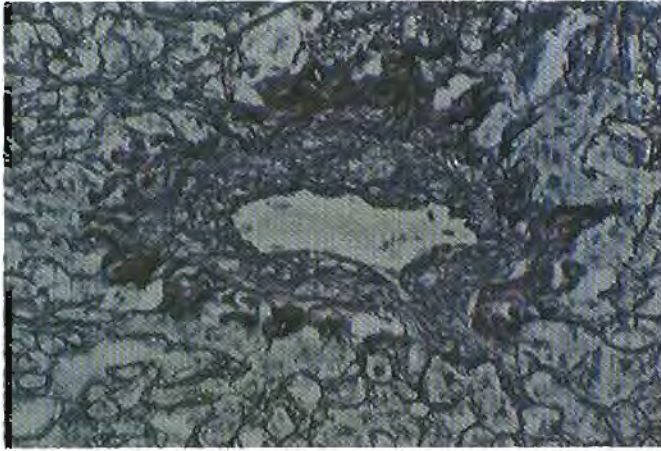


Figura 19-36

Enfermedad venooclusiva. La tinción de reticulina muestra la trama parenquimatosa del lobulillo y el importante depósito de colágeno en la luz de la vena centrolobulillar.

La patogenia de la enfermedad venooclusiva se ha atribuido (aunque sin pruebas rigurosas) a la lesión tóxica del endotelio sinusoidal debida a la extravasación de eritrocitos en el espacio de Disse, a la activación de la cascada de la coagulación y a la acumulación de restos en las venas centrolobulillares. El tratamiento consiste fundamentalmente en medidas generales que, por lo demás, no influyen en las tasas de mortalidad.

## HEPATOPATÍA ASOCIADA AL EMBARAZO

Una mujer con una hepatopatía crónica puede quedar embarazada o una enfermedad hepática puede manifestarse durante el embarazo. Aunque en cualquiera de estos casos es necesario establecer un cuidadoso tratamiento clínico de la paciente, la hepatopatía no es intrínsecamente distinta a la de las mujeres no embarazadas. Sin embargo, existe un pequeño subgrupo de gestantes (0.1 %) que desarrollan complicaciones hepáticas directamente atribuibles al embarazo. En los casos extremos, la evolución puede ser mortal.

## Preeclampsia y eclampsia

La *preeclampsia* es una complicación del embarazo que se caracteriza por hipertensión, proteinuria, edemas periféricos, alteraciones de la coagulación y distintos grados de coagulación intravascular diseminada en la madre (Capítulo 24). Cuando se asocian hiperreflexia y convulsiones, el cuadro recibe el nombre de *eclampsia*. En la preeclampsia, las alteraciones hepáticas son muy frecuentes y, en general, forman parte de un síndrome de hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas y descenso del recuento plaquetario, al que se denomina síndrome HELLP<sup>41</sup> (*hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*).

**MORFOLOGÍA.** En la preeclampsia, el hígado tiene un tamaño normal y aparece firme y pálido, con pequeñas manchas rojas debidas a las hemorragias. En ocasiones, se observan también zonas amarillentas o blanquecinas de infarto isquémico. En el estudio microscópico, los **sinusoides periportales contienen depósitos de fibrina con hemorragias en el espacio de Disse**, lo que produce una necrosis por coagulación hepatocelular periportal. La sangre a presión puede formar lagos, que se expanden formando un **hematoma hepático**; la **disección de la sangre debajo de la cápsula de Glisson puede provocar una rotura hepática catastrófica** (Fig. 19-37).

Las pacientes con preeclampsia y afectación hepática presentan elevaciones moderadas o intensas de las transaminasas séricas y un discreto ascenso de la bilirrubina. El desarrollo de una coagulopatía de síntesis significa que la enfermedad se encuentra en una fase avanzada y que es potencialmente mortal. En los casos leves, el tratamiento puede ser conservador; *el tratamiento definitivo de los casos graves obliga a interrumpir el embarazo*. Las pacientes que sobreviven se recuperan sin secuelas.

## Esteatosis hepática aguda del embarazo

Esta enfermedad puede manifestarse a través de un espectro clínico, que oscila entre una disfunción hepática moderada o incluso subclínica (detectable por la elevación de las transaminasas séricas) y la insuficiencia hepática con coma y muerte. La afectación se produce durante la segunda mitad del embarazo, sobre todo en el tercer trimestre. Los síntomas se deben directamente a la insuficiencia hepática incipiente y consisten en hemorragias, náuseas y vómitos, ictericia y coma. En el 20 al 40 % de los casos, los síntomas iniciales son los de una preeclampsia asociada.



Figura 19-37

Eclampsia. Hematoma subcapsular que diseña bajo la cápsula de Glisson en un caso mortal de eclampsia. (Cortesía del Dr. Brian Blackburne, Los Angeles, CA.)

**MORFOLOGÍA.** El diagnóstico de esteatosis aguda del embarazo se basa en la confirmación, mediante biopsia, de la característica transformación grasa microvacuolar de los hepatocitos. En los casos graves, puede encontrarse alteración de la arquitectura lobulillar con pérdida de hepatocitos, colapso de la trama de reticulina e inflamación en los espacios porta, lo que dificulta su diferenciación con una hepatitis aguda viral. **El diagnóstico depende de: 1) un elevado índice de sospecha y 2) la confirmación de la esteatosis microvacuolar con tinciones especiales (Oil Red O o Sudán negro).**

Aunque lo más frecuente es que la evolución de la enfermedad sea benigna, la esteatosis hepática aguda del embarazo puede progresar hacia la insuficiencia hepática y la muerte en cuestión de días. *El tratamiento fundamental del cuadro es la interrupción del embarazo.* Se ha identificado un defecto de la oxidación intramitocondrial de los ácidos grasos: una parte sustancial de las gestantes presentan una deficiencia heterocigótica de la 3-hidroxiacil-coenzima A deshidrogenasa de cadena larga, mientras que sus fetos tienen una afectación homocigótica (con un padre también heterocigótico)<sup>42</sup>.

### Colestasis intrahepática del embarazo

La aparición de prurito en el tercer trimestre del embarazo, seguido de oscurecimiento de la orina y, a veces, heces de color claro e ictericia, anuncia el desarrollo de este enigmático síndrome. Es raro que la concentración sérica de bilirrubina (sobre todo conjugada) supere los 5 mg/dL; también puede encontrarse un ligero aumento de la fosfatasa alcalina. La biopsia hepática revela una ligera colestasis sin necrosis. Parece que los estrógenos desempeñan un papel causal, a través de una inhibición de la función excretora biliar en los hepatocitos<sup>43</sup>. Aunque, en general, es un cuadro benigno, existe el riesgo para la madre de formar cálculos biliares y de malabsorción, al mismo tiempo que aumenta ligeramente la incidencia de sufrimiento y muerte fetal, así como de premadurez.

### COMPLICACIONES HEPÁTICAS DEL TRASPLANTE DE ÓRGANOS O DE MÉDULA ÓSEA

El uso creciente de los trasplantes de médula ósea, riñón, hígado y otros órganos ha generado un grupo de complicaciones hepáticas que suponen un nuevo desafío clínico. En los pacientes receptores de trasplantes de médula ósea, la lesión hepática puede ser secundaria a los fármacos tóxicos o a la enfermedad de injerto contra huésped, mientras que los receptores de trasplantes hepáticos pueden sufrir fracasos o rechazos del injerto. Aunque la situación clínica es claramente distinta según la población de pacientes, es fácil advertir que existen aspectos comunes relacionados con las lesiones de origen tóxico o inmunitario, las infecciones de los huéspedes inmunodeprimidos y los trastornos linfoproliferativos que aparecen tras los trasplantes. Los siguientes comentarios se centran en las lesiones propias del hígado.

### Toxicidad farmacológica tras el trasplante de médula ósea

El término «toxicidad hepática» se refiere a un síndrome de alteración funcional del hígado consecutivo a la administración del tratamiento citorrreductor inmediatamente antes de proceder al trasplante de médula ósea. Afecta a la mitad de todos estos pacientes y se manifiesta por aumento de peso, hepatomegalia dolorosa, edema, ascitis, hiperbilirrubinemia y reducción de la excreción urinaria de sodio. Es típico que aparezca en los días inmediatamente posteriores a la realización del injerto medular. Su espectro histológico consiste en cambios centrolobulillares de necrosis e inflamación, que culminan en la enfermedad venooclusiva (descrita anteriormente)<sup>44</sup>. La evolución clínica final es directamente proporcional a la gravedad de la toxicidad hepática. La alteración funcional persistente y grave es un signo de pronóstico nefasto, ya que los pacientes sucumben a causa de septicemias, neumonías, hemorragias o insuficiencia multiorgánica. Otra forma de lesión hepática tóxica que evoluciona a lo largo de semanas o meses es la *hiperplasia nodular regenerativa*, que se comentará en la sección de los tumores.

### Enfermedad de injerto contra huésped y rechazo hepático

El hígado ocupa una posición poco envidiable en cuanto a su facilidad para ser atacado por los mecanismos de injerto contra huésped y de huésped contra injerto en el trasplante de médula ósea y de hígado, respectivamente. Aunque estos procesos generales se tratan con detalle en el Capítulo 7, merece la pena hacer ahora un comentario sobre sus peculiares características morfológicas.

**MORFOLOGÍA.** La lesión hepática de la enfermedad de injerto contra huésped aguda (10 a 50 días después del trasplante de médula ósea) se debe a la agresión directa a las células epiteliales del hígado por parte de los linfocitos procedentes del donante. Este fenómeno se traduce en hepatitis, con necrosis de los hepatocitos y de las células epiteliales de los conductos biliares, e inflamación del parénquima y de los espacios porta. En la enfermedad de injerto contra huésped crónica (generalmente más de 100 días después del trasplante), se produce una inflamación de los espacios porta con **destrucción selectiva de los conductos biliares** y, por último, fibrosis. Las raíces de la vena porta y de la arteria hepática pueden mostrar **endotelitis**, un proceso en el que la infiltración linfocitaria subendotelial levanta el endotelio, separándolo de la membrana basal. Tanto la enfermedad aguda como la crónica pueden dar lugar a colestasis.

En el rechazo celular agudo de los hígados implantados se encuentran características comunes a todos los trasplantes de órganos sólidos, entre ellas la infiltración de los espacios porta por una población mixta de células inflamatorias, la lesión de los conductos biliares y de los hepatocitos, y la endotelitis. En el rechazo crónico, una arteriitis obliterante inten-

sa de las arterias de pequeño y gran calibre provoca lesiones isquémicas en el parénquima hepático. Otra posibilidad es encontrar una obliteración progresiva de los conductos biliares debida al ataque directo o a la oclusión de su irrigación arterial. Ambos tipos de lesiones pueden conducir a la pérdida del órgano.

## Lesión no inmunitaria del aloinjerto hepático

Además de los problemas técnicos que pueden surgir durante la intervención quirúrgica y del raro *rechazo hiperagudo*, la revascularización y la perfusión del hígado donante pueden dar lugar a una *lesión de conservación*, atribuible a la producción de radicales de oxígeno en un órgano hipóxico en el que las reservas de eliminadores de oxígeno son insuficientes para evitar los daños. La *lesión del endotelio sinusoidal va seguida de activación de las células de Kupffer, adhesión de los neutrófilos, agregación plaquetaria y liberación local de citocinas*. Después, aparecen la hazonización hepatocitaria y la colestasis, con grados variables de necrosis centrolobulillar<sup>45</sup>. En los casos graves, los espacios porta también participan de la lesión, con las consiguientes inflamación, proliferación de conductos biliares y fibrosis. Estas alteraciones histológicas pueden tardar semanas o meses en desaparecer.

Días o semanas después del trasplante, pueden desencadenarse otras complicaciones que ponen en peligro la viabilidad del injerto. A diferencia de lo que ocurre en el hígado original, la *trombosis de la arteria hepática* supone un compromiso vascular lo suficientemente grave como para provocar una intensa lesión hepática. Por otro lado, puede producirse una *trombosis de la vena porta* de evolución tórpida, que se manifiesta por hemorragias a partir de varices, semanas o meses después. La *obstrucción de la vía biliar*, sobre todo por estenosis en la anastomosis con el colédoco del receptor, se manifiesta como cabría esperar.

## TUMORES Y AFECCIONES TUMORALES

Los tumores hepáticos pueden manifestarse de diversas formas; por ejemplo, pueden producir sensación de plenitud y molestias epigástricas o pueden ser detectados en una exploración física sistemática o en un estudio radiográfico efectuados por otras razones. Las lesiones benignas más frecuentes son los *hemangiomas cavernosos*, idénticos a los de cualquier otra parte del organismo (Capítulo 12). Son nódulos blandos, de color rojo-violáceo, bien definidos, con diámetros generalmente inferiores a 2 cm y, a menudo, situados directamente bajo la cápsula. Desde un punto de vista clínico, lo más importante es no confundirlos con tumores metastásicos en los estudios radiológicos y evitar que las biopsias a ciegas los atraviesen. Los *quistes* ya fueron comentados.

## Hiperplasias nodulares

En el hígado no cirrótico pueden encontrarse nódulos hepatocelulares hiperplásicos aislados o múltiples. Dos de estos cuadros tienen nombres parecidos que pueden inducir a confusión, la *hiperplasia nodular focal* y la *hiperplasia nodular regenerativa*.

**MORFOLOGÍA.** La *hiperplasia nodular focal* consiste en un nódulo bien delimitado, aunque no encapsulado, cuyo diámetro puede alcanzar varios centímetros (Fig. 19-38). Su color suele ser más claro que el del resto del hígado y, a veces, es amarillo. Muestra una típica cicatriz central deprimida y estrellada, de color blanco-grisáceo, de la que irradian tabiques fibrosos hacia la periferia. Esta cicatriz central contiene grandes vasos, generalmente arteriales, que muestran una hiperplasia fibromuscular típica, con que radiados contienen focos de intensa infiltración linfocitaria y una proliferación exuberante de conductos biliares que se disponen a lo largo de sus bordes. El parénquima situado entre los tabiques es-

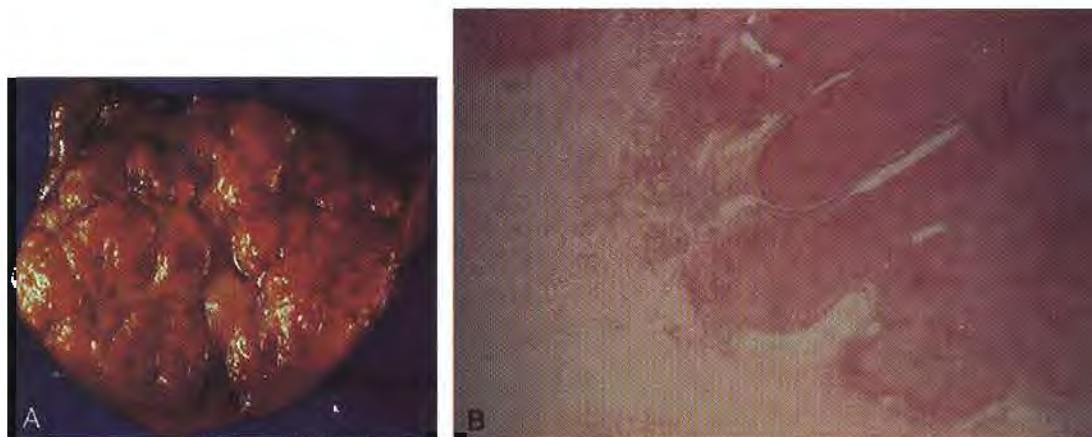


Figura 19-38

Hiperplasia nodular focal. A, Pieza quirúrgica que muestra los contornos lobulados y una cicatriz central estrellada. B, Imagen microscópica del centro de la lesión, con la cicatriz estrellada.

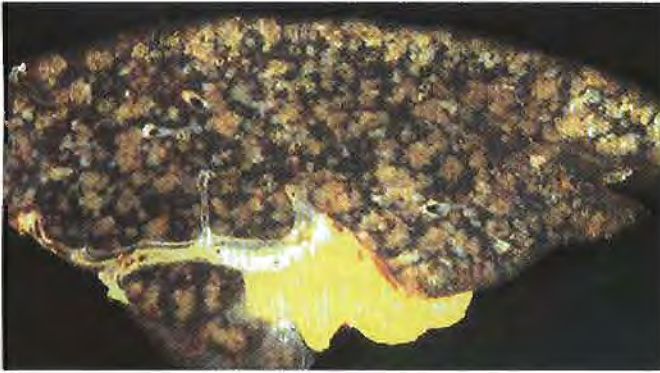


Figura 19-39

Hiperplasia nodular regenerativa. Hígado de autopsia que muestra una transformación nodular difusa.

tá constituido, fundamentalmente, por hepatocitos normales.

Por el contrario, la hiperplasia nodular regenerativa afecta a todo el hígado y está formada por nódulos aproximadamente esféricos, sin fibrosis (Fig. 19-39). En el estudio microscópico, se observan grupos de hepatocitos hinchados rodeados por células atróficas que forman un reborde a su alrededor. En la tinción con hematoxilina y eosina, puede no advertirse la alteración de la arquitectura del parénquima, por lo que para apreciar los cambios es necesario recurrir a una tinción de reticulina.

La hiperplasia nodular focal es una tumoración espontánea, que afecta sobre todo a mujeres jóvenes o de mediana edad, y su pronóstico es excelente. Por el contrario, la hiperplasia nodular regenerativa va acompañada de hipertensión portal y las complicaciones correspondientes. Esta lesión se asocia a cuadros que provocan alteraciones del flujo sanguíneo intrahepá-

tico, como los trasplantes de órganos sólidos (especialmente de riñón) y de médula ósea o las vasculitis. El factor común a ambas lesiones parece radicar en la heterogeneidad de la irrigación hepática que surge de la obliteración focal de las raíces de la vena porta, con un aumento compensador de la irrigación arterial<sup>46</sup>.

## Adenomas

Las neoplasias benignas que se originan en los hepatocitos reciben el nombre de *adenomas hepáticos*. Tienen a aparecer en mujeres jóvenes que toman anticonceptivos orales, y regresan cuando éstos se interrumpen. La importancia clínica de los adenomas hepáticos se debe a tres razones:

- Cuando se manifiestan como un tumor intrahepático, pueden ser confundidos con un carcinoma hepatocelular, de pronóstico mucho más grave.
- Los adenomas subcapsulares tienden a romperse, sobre todo durante el embarazo (bajo la estimulación estrogénica), provocando graves hemorragias intraperitoneales.
- Aunque es raro, pueden contener un carcinoma hepatocelular.

**MORFOLOGÍA.** Los adenomas hepáticos son nódulos pálidos, amarillo-parduzcos y, a menudo, teñidos con bills, que pueden aparecer en cualquier lugar del hígado, aunque a menudo se encuentran bajo la cápsula (Fig. 19-40). Pueden llegar a medir 30 cm de diámetro. Aunque suelen estar bien delimitados, no están encapsulados. Histológicamente, están compuestos por sábanas y trabéculas de células que pueden ser muy parecidas a los hepatocitos normales o mostrar ciertas variaciones del tamaño celular y nuclear. A veces, la abundancia de glucógeno hace que sus citoplasmas aparezcan claros. No existen espacios porta y, en su lugar, se encuentran prominentes vasos arteriales y venas de drenaje que se distribuyen por todo el tumor.

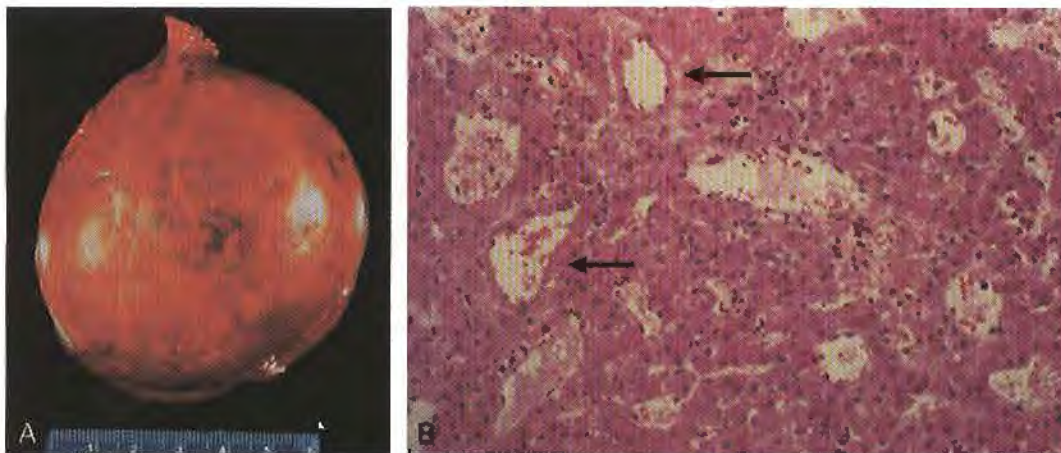


Figura 19-40

Adenoma. A, Pieza quirúrgica con una masa péndula que nace del hígado. B, Imagen microscópica que muestra trabéculas de hepatocitos con irrigación arterial (flechas), pero sin espacios porta.

## Tumores malignos

El hígado y los pulmones comparten el dudoso honor de ser los órganos viscerales que con mayor frecuencia son asiento de las siembras metastásicas de los cánceres. Los carcinomas primarios del hígado son relativamente raros en Estados Unidos y en Europa Occidental (0.5 a 2 % de todos los cánceres), pero alcanzan el 20-40 % en los países donde la hepatitis viral es endémica. Antes de estudiar las dos formas principales de enfermedad maligna del hígado, se comentarán brevemente dos formas raras de cáncer hepático:

El *hepatoblastoma* es un tumor de niños pequeños que, si no se extirpa, suele ser mortal en pocos años. Tiene dos variantes anatómicas:

- El *tipo epitelial*, formado por células pequeñas y poligonales de tipo fetal o incluso más pequeñas, como células embrionarias formadoras de ácinos, túbulos o papilas que recuerdan vagamente los distintos estadios del desarrollo hepático.
- El *tipo mixto epitelial y mesenquimal*, que contiene focos de diferenciación mesenquimatosa consisten en mesénquima primitivo, osteoide, cartilago o músculo estriado.

El *angiosarcoma* es similar a los de otras localizaciones. La forma primitiva del hígado es interesante porque se asocia a la exposición al cloruro de vinilo, al arsénico o al Thorotrast (Capítulo 12). El período de latencia tras la exposición al posible carcinógeno puede ser de varios decenios. Estas neoplasias muy agresivas metastatizan ampliamente y suelen terminar con la vida del paciente en menos de un año.

## CARCINOMA HEPÁTICO PRIMITIVO

Existen dos formas principales de carcinoma primitivo del hígado: el *carcinoma hepatocelular*, originado en los hepatocitos, y el *colangiocarcinoma*, que nace del epitelio de los conductos biliares. El primero, llamado a veces «hepatoma», representa más del 90 % de los cánceres hepáticos primarios. Prácticamente todos los restantes son colangiocarcinomas; el patrón mixto es raro.

**Epidemiología.** En todo el mundo, el cáncer hepático primitivo constituye el tumor maligno visceral más frecuente (más de 350 000 casos anuales) y en algunas poblaciones es el cáncer más frecuente del conjunto de todos ellos. La incidencia anual del carcinoma hepatocelular es de 2 a 4 casos por 100 000 habitantes en Norte y Sudamérica, en Europa central y del norte, y en Australia; en los países ribereños del Mediterráneo estas cifras son de 20 casos por 100 000 habitantes. Las tasas de incidencia más altas corresponden a Corea, Taiwan, Mozambique y el sudeste de China, donde se alcanzan cifras de 150 por 100 000. En cada una de estas zonas geográficas (de alta o de baja incidencia), la incidencia en la población de raza negra es casi cuatro veces superior a la de los blancos. En todo el mundo existe un claro predominio en los varones, que oscila entre 8:1, en los países con alta incidencia, hasta alrededor de 2:1 ó 3:1, en las poblaciones con baja frecuencia de este tipo de neoplasia.

La *distribución global del carcinoma hepatocelular es directamente proporcional a la prevalencia de la infección por el VHB*. En las regiones de alta incidencia, el estado de portador del VHB comienza en la lactancia, después del contagio vertical del virus a partir de las madres infectadas, lo que im-

plica que el riesgo de desarrollar un carcinoma hepatocelular durante la vida adulta es 200 veces mayor<sup>47</sup>. En estas regiones, casi la mitad de los pacientes con carcinoma hepatocelular no tienen cirrosis y el cáncer aparece a menudo entre los 20 y 40 años de edad. En el mundo occidental, donde el VHB no es prevalente, el 85-90 % de los pacientes con carcinoma hepatocelular tienen cirrosis y es raro que el tumor aparezca antes de los 60 años. En estas poblaciones, las asociaciones más frecuentes son la infección crónica por el VHC y el alcohol.

*Ninguno de los factores que influyen en el desarrollo del carcinoma hepatocelular lo hace en el del colangiocarcinoma*, en el que las únicas influencias causales reconocidas son la exposición previa al Thorotrast (utilizado antiguamente en los estudios radiológicos de la vía biliar) y la invasión de la vía biliar por el gusano *Opisthorchis sinensis* u otros microorganismos similares. En la mayor parte de los colangiocarcinomas no existen datos sobre factores de riesgo previos.

**Patogenia.** Los orígenes moleculares del carcinoma hepatocelular siguen sin aclararse, aunque pueden apuntarse los siguientes datos<sup>48</sup>.

- En la patogenia de los cánceres hepáticos asociados al VHB y al VHC es importante la repetición de ciclos de muerte y regeneración celular. La acumulación de mutaciones durante los ciclos continuos de división celular puede llegar a transformar a algunos hepatocitos.
- En prácticamente todos los casos de cáncer hepático asociado al VHB, el DNA viral se encuentra integrado en el genoma de la células huésped, y los tumores son clonales en relación con estas inserciones. Ello indica que la integración del virus precede o acompaña a la transformación.
- La integración del DNA del VHB provoca inestabilidad genómica, pero sus efectos se distribuyen ampliamente por todo el genoma del huésped, en lugar de limitarse al lugar de integración.
- El genoma de VHB sólo contiene cuatro marcos de lectura abiertos, por lo que los candidatos a oncogenes son escasos. *Se ha propuesto que la proteína VHB X desempeña un papel en la carcinogénesis, actuando como un transactivador de los promotores celulares y virales. Se cree que esta proteína altera el control normal del crecimiento de las células infectadas mediante la activación transcripcional de varios genes promotores del crecimiento del huésped, como el factor de crecimiento insulínico II y los receptores para el factor de crecimiento insulínico I. La proteína VHB X se une también al gen supresor del cáncer p53 y puede interferir en sus actividades inhibitoras del crecimiento.*
- En determinadas áreas de endemia del carcinoma hepatocelular, son frecuentes las aflatoxinas, producidas por muchos contaminantes de los alimentos. Estas sustancias son los factores ambientales más potentes implicados en la carcinogénesis hepatocelular. Las aflatoxinas son inactivadas en los hepatocitos, y sus productos se intercalan en el DNA y forman complejos mutágenos con la guanosina. Un lugar especialmente susceptible a la acción de las aflatoxinas es la base guanosina del codón 249 del gen p53, lo que provoca una sustitución de G por T en dicho lugar. Esta mutación específica de p53 es frecuente en los carcinomas hepatocelulares del África subsahariana y de China, que son las mismas regiones geográficas en las que existe susceptibilidad hereditaria a la aflatoxina. La epóxido hidrolasa microso-

mal hepática y la glutatión *S*-transferasa son las responsables de la detoxificación de la aflatoxina, y los pacientes con carcinoma hepatocelular de las regiones aludidas poseen unas enzimas hepáticas mutantes, con acción escasa o nula sobre la aflatoxina. *Parece, pues, que la infección por el VHB, la exposición a la aflatoxina y las variaciones genéticas actúan de manera sinérgica en ciertas regiones del mundo, aumentando el riesgo de carcinoma hepatocelular.*

- En los pacientes no infectados por el VHB, el factor principal de riesgo para el carcinoma hepatocelular es la cirrosis, cuadro que incluye la infección por el VHC, la cirrosis alcohólica y la hemocromatosis primaria. Curiosamente, la incidencia mayor de carcinoma hepatocelular ocurre en la tirosinemia hereditaria, en la que casi el 40 % de los pacientes desarrollan el tumor, pese a seguir una dieta adecuada. Podría pensarse que el hecho común en los carcinomas hepatocelulares no asociados a la infección por el VHB es la estimulación de la división hepatocitaria en el contexto de una necrosis e inflamación incesantes.

Aunque el conocimiento de la carcinogénesis hepatocelular es incompleto, un hecho sí resulta claro: *la vacunación universal frente al VHB en las áreas endémicas podría reducir de manera espectacular la incidencia de carcinoma hepatocelular.* Algunos programas de este tipo se iniciaron en Taiwan en 1984, habiéndose logrado reducir las tasas de infección por el VHB del 10 % al 1,3 % en 10 años<sup>49</sup>. Sin embargo, dado el período de latencia para el desarrollo del carcinoma, se necesitarán 3 a 4 decenios para determinar con precisión el impacto real del control del VHB en la incidencia del carcinoma hepatocelular.

**MORFOLOGÍA.** Tanto el carcinoma hepatocelular como el colangiocarcinoma y los tumores mixtos pueden manifestarse macroscópicamente como: 1) una masa **única** (generalmente grande) (Fig. 19-41A), 2) nódulos **multifocales** diseminados y de tamaño variable, o 3) un cáncer **infiltrante difuso**, que permea ampliamente el hígado, a veces en su totalidad. Los tres patrones pueden causar aumento del

tamaño del hígado, aunque éste es más evidente en los patrones único masivo y multifocal. El tumor infiltrante difuso puede mezclarse de manera imperceptible con un hígado cirrótico previo.

Los carcinomas hepatocelulares suelen ser más pálidos que el tejido hepático que los rodea y, a veces, cuando están formados por hepatocitos bien diferenciados capaces de secretar bilis, adoptan un tono verdoso. Por el contrario, es raro que los colangiocarcinomas muestren un tinte biliar, ya que el epitelio bien diferenciado de los conductos biliares no sintetiza bilis. En raras ocasiones en el carcinoma hepatocelular, pero a menudo en el colangiocarcinoma, el tejido tumoral es extremadamente duro y arenoso, lo que se debe a una densa desmoplasia. **Todos los patrones de carcinoma hepatocelular muestran una fuerte tendencia a invadir los canales vasculares.** Esto se traduce en extensas metástasis intrahepáticas y, a veces, en largas masas serpiginosas del tumor que invaden la vena porta (provocando la oclusión de la circulación portal) o la vena cava inferior y que incluso pueden alcanzar el lado derecho del corazón.

El carcinoma hepatocelular puede ser bien diferenciado o un tumor indiferenciado y muy anaplásico, pasando por todos los estadios intermedios. En los tumores bien o moderadamente diferenciados, las células, cuyo origen hepatocitario puede reconocerse, se disponen en trabéculas (recapitulando las placas hepatocitarias) o en patrones acinares o pseudoglandulares (Fig. 19-41B). En las formas poco diferenciadas, las células tumorales pueden adoptar un aspecto pleomorfo, con numerosas células gigantes anaplásicas y células pequeñas y completamente indiferenciadas, que incluso simulan un sarcoma de células fusiformes.

Una variante peculiar del carcinoma hepatocelular es el **carcinoma fibrolaminar**, tumor que aparece en adultos jóvenes (20 a 40 años), con incidencia similar en ambos sexos. No se asocia al VHB ni a cirrosis, y tiene un pronóstico claramente mejor que el

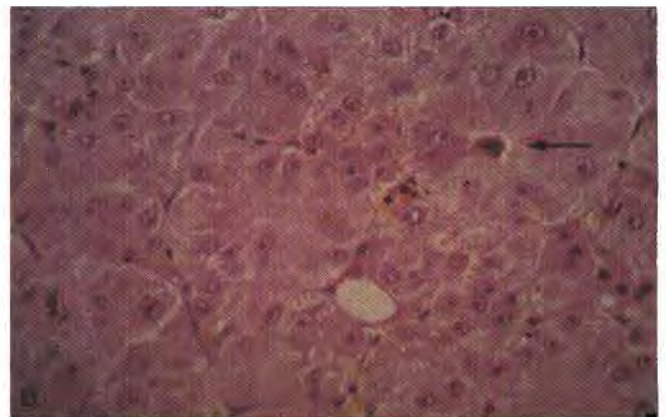


Figura 19-41

Carcinoma hepatocelular. A, Hígado de autopsia que muestra una neoplasia masiva unifocal que sustituye a la mayor parte del lóbulo hepático derecho en un hígado no cirrótico; junto al tumor principal existe otro nódulo tumoral satélite. B, En esta imagen microscópica de una lesión bien diferenciada, las células tumorales se disponen en nidos, a veces con una luz central, en uno de los cuales se observa la presencia de bilis (flecha). Otras células tumorales contienen pigmento biliar intracelular.



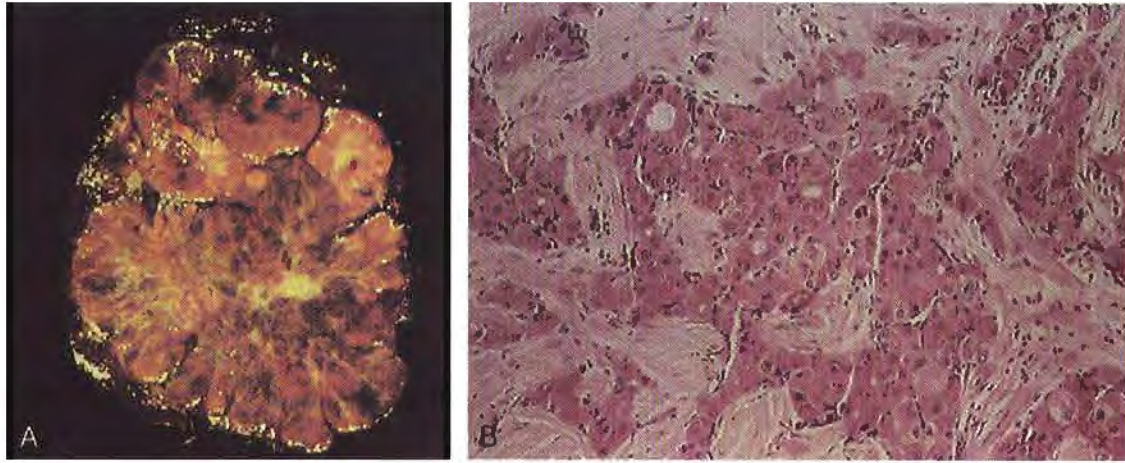


Figura 19-42

Carcinoma fibrolamunar. A. Pieza quirúrgica que muestra un nódulo delimitado en un hígado por lo demás normal. B. Imagen microscópica que muestra nidos y trabéculas de hepatocitos de aspecto maligno, separados por densas bandas de colágeno.

habitual. Suele formar un único tumor grande y duro («escirro»), con bandas fibrosas que lo atraviesan. Histológicamente, está formado por células poligonales bien diferenciadas que crecen formando nidos o cordones, separados por láminas paralelas de haces densos de colágeno (Fig. 19-42).

Los **colangiocarcinomas** son parecidos a los adenocarcinomas de otras partes del organismo y pueden mostrar una amplia gama de variantes morfológicas. Sin embargo, la mayoría son moderadamente diferenciados y esclerosantes, con estructuras glandulares y tubulares bien definidas, revestidas por células epiteliales cúbicas o cilíndricas bajas algo anaplásicas (Fig. 19-43). A menudo, estos tumores muestran una intensa desmoplasia, con un estroma denso de colágeno que separa los elementos glandulares.

Los patrones de propagación del carcinoma hepatocelular y el colangiocarcinoma son algo distin-

tos. Así, el 50 % de las autopsias de colangiocarcinoma revelan metástasis hematógenas a los pulmones, los huesos (sobre todo las vértebras), las suprarrenales, el encéfalo u otras localizaciones. Sin embargo, a pesar de la evidente invasión venosa, estas metástasis son menos frecuentes en el carcinoma hepatocelular hasta fases avanzadas de la evolución de la enfermedad, en las que suele producirse la afectación pulmonar. Aproximadamente la mitad de todos los colangiocarcinomas producen metástasis en los ganglios linfáticos perihiliares, peripancreáticos y paraaórticos, por encima y debajo del diafragma; estas metástasis son menos frecuentes en el carcinoma hepatocelular.

**Manifestaciones clínicas.** Las manifestaciones clínicas del cáncer hepático primario rara vez son características y en las poblaciones occidentales suelen confundirse con las relacionadas con la cirrosis o la hepatitis crónica subyacentes. En las re-

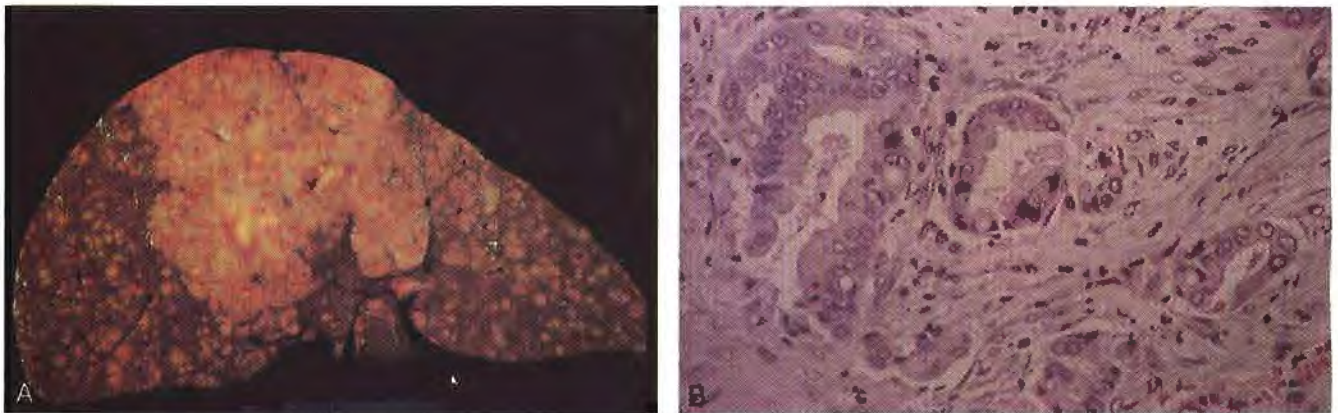


Figura 19-43

Colangiocarcinoma. A. Hígado de autopsia con una neoplasia masiva en el lóbulo hepático derecho e innumerables metástasis que permean la totalidad del hígado. B. Imagen microscópica que muestra estructuras glandulares tubulares incluidas en un denso estroma escleroso.

giones con alta incidencia, como sucede en el África tropical, los pacientes no suelen tener antecedentes de hepatopatía, aunque en la autopsia puede encontrarse una cirrosis. Los pacientes de ambos tipos de poblaciones suelen sufrir un dolor mal definido en la parte superior del abdomen, mal estado general, fatiga, pérdida de peso y, a veces, se percatan de la existencia de una masa abdominal o tienen sensación de plenitud. En muchos casos, es posible palpar el aumento de tamaño del hígado con irregularidades y nodulaciones, lo que permite diferenciarlo de la cirrosis. La ictericia, la fiebre y las hemorragias gastrointestinales o por varices esofágicas son hallazgos inconstantes.

En el 60-75 % de los pacientes con carcinoma hepatocelular se encuentran niveles altos de  $\alpha$ -fetoproteína en el suero. Sin embargo, este marcador se eleva también en los tumores germinales del seno endodérmico y en muchas enfermedades no neoplásicas, como la cirrosis, la necrosis hepática masiva, la hepatitis crónica, el embarazo normal, el sufrimiento o la muerte fetal y los defectos del tubo neural del feto, como la anencefalia o la espina bífida. Ni éste ni otros análisis (elevación de los niveles séricos del antígeno carcinoembrionario) suelen servir para detectar lesiones pequeñas, en las que la curación quirúrgica podría ser posible. Los mejores métodos para diagnosticar los tumores pequeños son los estudios radiológicos, la ecografía, la angiografía hepática, la TC y la RM.

La evolución natural del cáncer hepático primitivo consiste en el crecimiento progresivo del tumor primario, hasta que afecta a la función hepática o metastatiza, generalmente primero a los pulmones y después a otras localizaciones. En conjunto, la muerte suele sobrevenir en los 10 meses siguientes al diagnóstico y se debe a: 1) caquexia, 2) hemorragias gastrointestinales o por varices esofágicas, 3) insuficiencia hepática con coma hepático o, casi nunca, 4) rotura del tumor con hemorragia mortal<sup>50</sup>.

El pronóstico de la variante fibrolaminar del carcinoma hepatocelular es mucho mejor. Se origina en adultos por lo demás sanos, y puede descubrirse cuando aún es susceptible de extirpación quirúrgica. Alrededor del 60 % de los pacientes siguen vivos a los 5 años; el resto sucumben a una enfermedad progresiva no extirpable. El colangiocarcinoma no suele detectarse hasta que se encuentra en un estadio avanzado, por lo que el pronóstico es malo, siendo habitual que la muerte se produzca en los 6 meses siguientes.

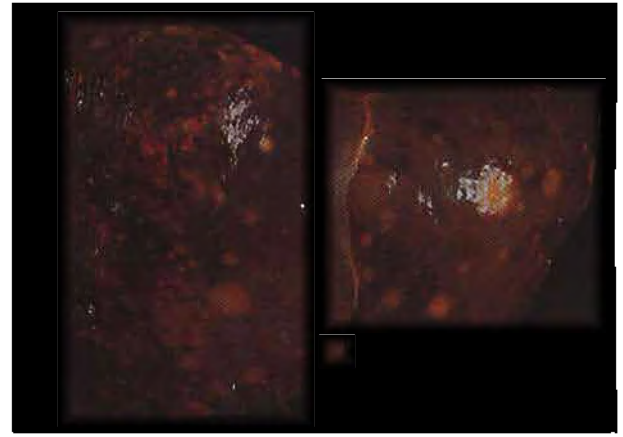


Figura 19-44

Metástasis hepáticas múltiples secundarias a un adenocarcinoma primitivo de colon.

## TUMORES METASTÁSICOS

Las lesiones metastásicas del hígado son mucho más frecuentes que las primitivas. Aunque los tumores que con mayor frecuencia producen metástasis hepáticas son los de mama, pulmón y colon, cualquier cáncer de cualquier localización del cuerpo puede propagarse al hígado, incluidas las leucemias y los linfomas. Es típico encontrar implantes nodulares múltiples, que suelen provocar una llamativa hepatomegalia y que pueden sustituir a más del 80 % del parénquima hepático existente (Fig. 19-44). El peso del hígado puede ser de varios kilogramos. Los nódulos metastásicos tienden a crecer más de lo que les permite su irrigación, lo que provoca una necrosis central, que se traduce en una umbilicación cuando se observan desde la superficie del hígado. Siempre resulta sorprendente la cantidad de afectación metastásica que puede encontrarse sin que vaya acompañada de insuficiencia funcional hepática clínica o analíticamente demostrable. Es frecuente que el único signo clínico sea la hepatomegalia, a veces con nodulaciones en el borde libre. Sin embargo, cuando la afectación es masiva o afecta a lugares estratégicos (obstrucción de conductos principales), se manifiesta por ictericia y elevaciones anormales de las enzimas hepáticas.



## La vía biliar

### NORMAL

Los trastornos de la vía biliar afectan a una proporción importante de la población mundial. Más del 95 % de las enfermedades biliares son atribuibles a la coledolitiasis (cálculos biliares). En Estados Unidos, el coste anual de la coledolitiasis

y de sus complicaciones es de 6 a 8 miles de millones de dólares, lo que supone el 1 % del gasto sanitario nacional. Antes de iniciar su estudio, se harán algunos comentarios sobre la estructura y función normales del árbol biliar.

La bilis es la secreción exocrina del hígado, y el hombre secreta alrededor de 0.5 a 1 litro diario. Entre las comidas, la bilis se almacena en la vesícula biliar que, en adulto, tiene una capacidad de alrededor de 50 mL. El almacenamiento es

posible gracias a que la bilis se concentra 5 a 10 veces mediante la absorción activa de electrolitos, que arrastran pasivamente al agua. La vesícula se contrae en respuesta a la colecistocinina, liberando hacia el intestino la bilis almacenada. Aunque la bilis es esencial para la absorción intestinal de la grasa de la dieta, la vesícula no lo es tanto para que la función biliar se efectúe, y las personas colectomizadas no sufren alteraciones importantes de la digestión ni malabsorción de las grasas.

**Anatomía.** A diferencia del resto del aparato digestivo, la vesícula biliar no tiene *muscularis mucosae* ni submucosa, por lo que sólo está formada por: 1) un revestimiento mucoso con una sola capa de células cilíndricas, 2) una capa fibromuscular, 3) una capa de tejido adiposo subseroso con arterias, venas, linfáticos, nervios y paraganglios, y 4) una cubierta peritoneal, salvo en la zona en la que la vesícula está adosada o ineluso dentro del tejido hepático. El epitelio de la mucosa forma numerosos pliegues finos y entrelazados que crean una superficie en panal de abejas. En el cuello de la vesícula, estos pliegues se unen formando las *válvulas espirales de Heister*, que se extienden hacia el conducto cístico. Estas válvulas, junto con la acción de la capa muscular, ayudan a retener la bilis en la vesícula entre las comidas. La rápida disminución de diámetro del cuello vesicular inmediatamente antes de desembocar en el cístico es el lugar donde pueden impactarse los cálculos.

En ocasiones, se encuentran pequeños canales tubulares (*conductos de Lushcka*) que minan la pared de la vesícula en las zonas adyacentes al hígado. Estos canales comunican con el árbol biliar intrahepático, pero sólo en raras ocasiones forman conductos biliares accesorios permeables que penetran directamente en la luz vesicular. Puede haber pequeñas protrusiones de la mucosa vesicular que penetran en el interior de la pared muscular (*senos de Rokitansky-Aschoff*); su abundancia en casos de inflamación y formación de cálculos vesiculares indica que se trata de herniaciones adquiridas.

El árbol biliar confluye en el colédoco, conducto que atraviesa la cabeza del páncreas a lo largo de unos 2 cm antes de

verter su contenido en la luz intestinal a través de la *ampolla de Vater*. En el 60-70 % de las personas, el conducto pancreático principal se une al colédoco para drenar juntos en un conducto común; en el resto, los dos conductos siguen trayectos paralelos, sin unirse. Dispersas a lo largo de todo el árbol biliar intra y extrahepático se encuentran glándulas accesorias secretoras de mucina, que son más prominentes cerca del extremo terminal del colédoco donde, en el estudio microscópico, aparecen como evaginaciones que se entrecruzan con el músculo liso espiral del esfínter de la ampolla. Los incautos pueden confundir estas glándulas con la infiltración producida por un cáncer.

**Química.** La bilis hepática es un líquido rico en bicarbonato que contiene alrededor del 3 % en peso de solutos orgánicos, de los que dos terceras partes corresponden a sales biliares (Fig. 19-45). Éstas son el principal producto del metabolismo hepático del colesterol y consisten en una familia de esteroides hidrosolubles con cadenas laterales carboxiladas. Las sales biliares actúan como detergentes muy eficaces, solubilizando los lípidos insolubles en el agua secretados por el hígado hacia el árbol biliar y favoreciendo la absorción de los lípidos de la dieta en la luz intestinal. Los principales lípidos secretados (> 95 %) son *lecitinas* (fosfatidilcolina), sustancias hidrófobas que, por sí mismas, no son hidrosolubles en grado apreciable, y *colesterol*, una molécula esteroide prácticamente insoluble que sólo posee un grupo polar hidrófilo. *En la bilis, la solubilidad del colesterol aumenta varios millones de veces gracias a la presencia de las sales biliares y de la lecitina*<sup>51</sup>.

Alrededor del 95 % de las sales biliares secretadas son ávidamente reabsorbidas en el intestino, sobre todo en el íleon, desde donde vuelven al hígado a través del sistema porta. *La circulación enterohepática de las sales biliares constituye un mecanismo muy eficiente de reutilización de estas moléculas fisiológicas esenciales*<sup>52</sup>. No obstante, *la pérdida diaria fecal obligatorio de alrededor de 1 gramo de sales biliares constituye la vía principal de excreción del colesterol*, a la que se une una contribución menor de colesterol libre secretado directamente a la bilis.

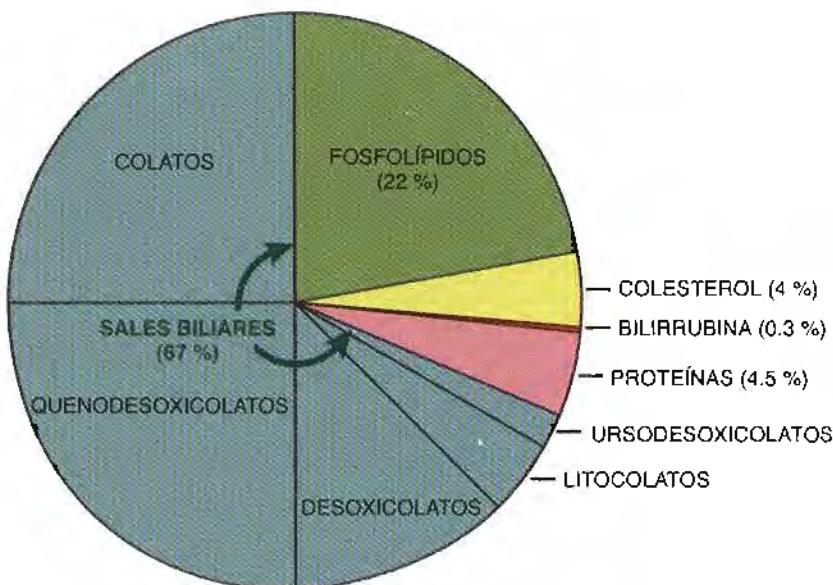


Figura 19-45

Composición lipídica de los solutos de la bilis vesicular y hepática de una persona sana. (Tomado de Carey MC: Biliary lipids and gallstone formation. En Csomos G, Thaler H (editores): *Clinical Hepatology*, Berlín, Springer-Verlag, 1983, páginas 52-69.)

## PATOLOGÍA

### MALFORMACIONES CONGÉNITAS

Aunque las anomalías importantes del desarrollo de la vesícula y la vía biliar son raras, las variaciones anatómicas son lo suficientemente frecuentes como para causar sorpresas durante las intervenciones quirúrgicas. Por tanto, merece la pena comentar brevemente las variaciones más claras, que también pueden detectarse en la ecografía, la tomografía computarizada y la resonancia magnética. Puede encontrarse una *ausencia congénita* de la vesícula biliar o bien una *duplicación*, con conductos císticos unidos o independientes<sup>55</sup>. Un tabique longitudinal o transversal puede crear una *vesícula biliar bilobulada*. Las *localizaciones aberrantes* de la vesícula afectan al 5-6-10 % de la población, siendo las más frecuentes aquellas en las que la vesícula se encuentra total o parcialmente dentro del hígado. La anomalía más frecuente es el *plegamiento del fondo*, que era la llamada vesícula en *gorro frigio* (Fig. 19-46). La *agenesia* de una parte o de la totalidad de los conductos hepático o colédoco y la *estenosis hipoplásica* de los canales biliares («atresia biliar» verdadera) son malformaciones raras.

### ENFERMEDADES DE LA VESÍCULA BILIAR

#### Colelitiasis (cálculos biliares)

Los cálculos biliares afectan al 10-20 % de la población adulta de los países desarrollados. En Estados Unidos, se calcula que son más de 30 000 000 de personas las que tienen cálculos biliares, que en total arrojarían un peso conjunto de 25 a 50 toneladas<sup>54</sup>. Cada año se descubren cálculos vesicula-



Figura 19-46

Vesícula en gorro frigio; plegamiento e invaginación del fondo.

res en alrededor de 1 millón de nuevos pacientes, de los que la mitad terminan por ser intervenidos. No obstante, casi todos estos cálculos (> 80 %) son «silentes» y la mayoría de las personas no tienen dolores biliares ni otras complicaciones durante decenios. Existen dos tipos principales de cálculos. En Occidente, *aproximadamente el 80 % son cálculos de colesterol, con un contenido en monohidrato de colesterol cristalino superior al 50 %*. El resto están formados predominantemente por sales cálcicas de bilirrubina y se denominan *cálculos pigmentados*.

**Prevalencia y factores de riesgo.** Algunas poblaciones tienen mayor tendencia a formar cálculos biliares que otras. Las siguientes consideraciones se refieren a los cálculos de colesterol<sup>55</sup>.

**Factores étnicos y geográficos.** La tasas de prevalencia de los cálculos de colesterol se acercan al 75 % en los nativos americanos de la primera emigración procedente de Asia, incluidos los Pima, Hopi y Navajos<sup>56</sup>; los cálculos pigmentados son raros. En las sociedades industrializadas, las tasas de prevalencia de los cálculos biliares son de alrededor del 25 %<sup>57</sup>, mientras que muestran cifras mucho más bajas en las sociedades no desarrolladas o en vías de desarrollo.

**Edad y sexo.** La prevalencia de los cálculos biliares aumenta a lo largo de la vida. En Estados Unidos, la incidencia en personas menores de 40 años es inferior al 5 %, mientras que supera el 30 % en las mayores de 80 años. La prevalencia es casi el doble en las mujeres blancas que en los varones (con cifras superiores al 50 % a los 80 años). Junto a la edad y al sexo, parece que la hipersecreción de colesterol en la bilis desempeña un papel importante.

**Factores ambientales.** Las influencias estrogénicas, incluidos los anticonceptivos orales y el embarazo, aumentan la expresión de receptores hepáticos de lipoproteína y estimulan la actividad de la hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG CoA) reductasa. Este efecto se traduce en aumento de la captación y de la biosíntesis de colesterol. El clofibrato, utilizado para reducir el colesterol sanguíneo, aumenta la HMG-CoA reductasa hepática y disminuye la conversión de colesterol en ácidos biliares por reducción de la actividad de la *colesterol 7 $\alpha$ -hidroxilasa*. El resultado neto de estos fenómenos es un exceso de secreción biliar de colesterol. La obesidad y la pérdida rápida de peso son también factores muy relacionados con el aumento de la secreción biliar de colesterol.

**Enfermedades adquiridas.** Aunque las afecciones gastrointestinales pueden producir importantes alteraciones de la reabsorción intestinal de las sales biliares, existe un mecanismo compensador que consiste en la potenciación de la conversión hepática del colesterol a sales biliares, lo que reduce la excreción de aquél y evita la tendencia a la formación de cálculos. La estasis biliar, ya sea neurogénica u hormonal, crea un ambiente local favorable para la formación de cálculos tanto de colesterol como pigmentados.

**Factores hereditarios.** Además de la raza, los antecedentes familiares son, por sí mismos, un factor de riesgo, y lo mismo sucede con diversas alteraciones congénitas del metabolismo que: 1) causan una alteración de la síntesis y secreción de sales biliares, o 2) generan un aumento de los niveles séricos o biliares de colesterol, tal como sucede con los defectos de receptores de lipoproteína (síndromes de hiperlipidemia), que producen aumentos de la síntesis de colesterol. Los estudios en animales revelan también susceptibilidades genéticas espe-

eficaces para la formación de cálculos biliares, relacionadas con los llamados genes líticos.

En cuanto a los cálculos pigmentados, también se conocen varios factores de riesgo confirmados. Los trastornos asociados a niveles elevados de bilirrubina no conjugada en la bilis son los síndromes hemolíticos, las alteraciones graves de la función del fleón (o las derivaciones) y la contaminación bacteriana del árbol biliar. Los cálculos biliares pigmentados predominan en las poblaciones no occidentales y aparecen en la vía biliar, sobre todo, en asociación con infecciones o con infestaciones parasitarias.

### Patogenia

**Cálculos de colesterol.** La agregación con las sales biliares hidrosolubles y con las lecitinas no hidrosolubles, actuando ambas como detergentes, es lo que permite que el colesterol sea soluble en el agua. Cuando las concentraciones de colesterol superan la capacidad solubilizante de la bilis (supersaturación), aquél no puede ya permanecer disperso y precipita como cristales sólidos de monohidrato de colesterol. En la formación de los cálculos biliares de colesterol interviene una tetralogía de defectos simultáneos (Fig. 19-47)<sup>58</sup>.

- La bilis ha de estar supersaturada de colesterol.
- La hipomotilidad de la vesícula biliar favorece la nucleación.
- Se acelera la nucleación del colesterol.
- La hipersecreción mucosa de la vía biliar atrapa los cristales, facilitando su agregación en cálculos.

Parece que el defecto primario es la hipersecreción biliar de colesterol, fenómeno posiblemente mediado por un mayor paso del colesterol circulante en las lipoproteínas plasmáticas a la bilis<sup>59</sup> y por la regulación anormal de las vías de biosíntesis hepática del mismo<sup>60</sup>. El exceso de colesterol libre es tóxico para la vesícula biliar cuando supera la capacidad de su mucosa para detoxificarlo por esterificación. La hipomotilidad, la hipersecreción de mucina y el consiguiente secuestro de bilis en la vesícula facilitan la precipitación y la agregación. Hay otras influencias ambientales que exacerbaban el vaciamiento defectuoso de la vesícula, como son el ayuno prolongado, el embarazo, la pérdida de peso rápida, la nutrición parenteral total y las lesiones de la médula espinal.

**Cálculos pigmentados.** Los cálculos pigmentados son mezclas de sales cálcicas insolubles de bilirrubina no conjugada y de sales de calcio inorgánicas<sup>61</sup>. La bilirrubina no conjugada constituye normalmente un componente menor de la bilis, pero su proporción aumenta cuando la infección de la vía biliar induce la liberación de  $\beta$ -glucuronidasas microbianas, que hidrolizan los glucurónidos de bilirrubina. Por tanto, las infecciones por *Escherichia coli*, *Ascaris lumbricoides* o, en Asia, el gusano hepático *Opisthorhis sinensis* aumentan las probabilidades de formación de cálculos pigmentados. Otra posibilidad es que una hemólisis intravascular de lugar a un aumento de la excreción biliar de bilirrubina conjugada. Como, incluso en situaciones normales, una parte pequeña (alrededor del 1 %) de los glucurónidos de bilirrubina sufren desconjugación en el árbol biliar, es fácil que, en presencia de hemólisis, se supere la hidrosolubilidad de la bilirrubina libre.

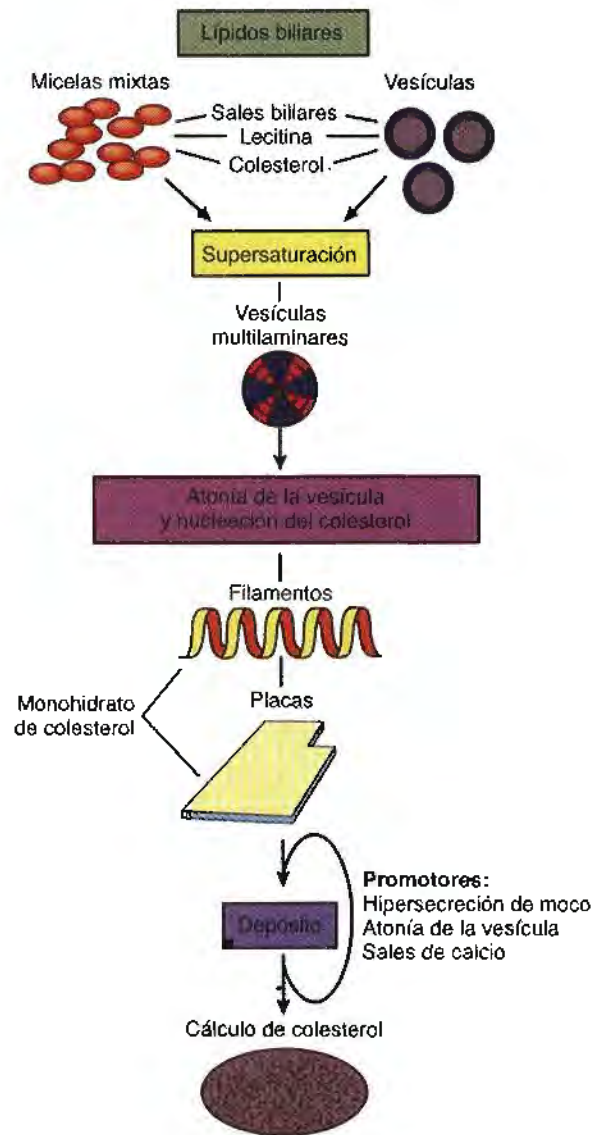


Figura 19-47

Esquema de los cuatro factores que contribuyen a la colelitiasis: supersaturación, atonía de la vesícula, nucleación de cristales y depósito en la mucosa de la vesícula biliar.

**MORFOLOGÍA.** Los cálculos de colesterol sólo se forman en la vesícula biliar y contienen cantidades de colesterol que oscilan entre 100 % y alrededor de 50 %.

Los cálculos puros de colesterol son de color amarillo pálido y redondeados u ovalados, con una superficie externa dura y finamente granular; al corte, muestran una empalizada cristalina radial brillante. Cuando las proporciones de carbonato cálcico, fosfato y bilirrubina aumentan, los cálculos adoptan otro color y, al corte, pueden aparecer laminados y de color blanco grisáceo a negro (Fig. 19-48). Lo más frecuente es encontrar varios cálculos, con diámetros que pueden alcanzar varios centímetros. Rara vez se observa un único cálculo grande, que a veces ocupa prácticamente todo el fondo vesicular. Las superficies de los cálculos múltiples pueden ser redondeadas o facetadas, cuando se encuentran íntimamente adosados unos contra otros. Los cálcu-



Figura 19-48

Cálculos de colesterol. La manipulación mecánica durante la colecistectomía laparoscópica produjo la fragmentación de varios cálculos de colesterol, revelando el interior pigmentado a causa de los pigmentos biliares atrapados. El aspecto de la mucosa de la vesícula es rojizo e irregular, como consecuencia de la colecistitis crónica coexistente.

los formados fundamentalmente por colesterol son radiotransparentes; sin embargo, el 10-20 % de los cálculos de colesterol contienen cantidades de carbonato cálcico suficientes para hacerlos radiopacos.

Los cálculos pigmentados se clasifican en negros y pardos, aunque esta distinción es trivial<sup>61</sup>. En general, los negros se encuentran en vesículas biliares estériles, y los pardos, en caso de infección de los conductos intra o extrahepáticos. Los cálculos pigmentados negros están formados por polímeros oxidados de sales cálcicas de bilirrubina no conjugada, cantidades menores de carbonato cálcico, fosfato cálcico y glucoproteína mucina, además de una pequeña cantidad de cristales de monohidrato de colesterol. Los cálculos pardos sólo contienen sales cálcicas puras de bilirrubina no conjugada, glucoproteína mucina, una fracción sustancial de colesterol, y palmitato y estearato de calcio. Los negros rara vez miden más de 1.5 cm de diámetro y casi siempre se encuentran en gran número (Fig. 19-49); son blandos y pueden deshacerse al tacto. Sus contornos suelen ser espiculados y moldeados. Los cálculos pardos tienden a ser laminados y blandos, y pueden tener una consistencia jabonosa o grasienta. La presencia de carbonatos y fosfatos de calcio hace que **alrededor del 50-75 % de los cálculos negros sean radiopacos**. Los cálculos pardos, que contienen jabones de calcio, son radiotransparentes. Las glucoproteínas mucinas constituyen el andamio y el cemento que une las partículas de todos los cálculos, tanto pigmentados como de colesterol.

Un hallazgo incidental, relacionado con la biología del colesterol, pero sin relación directa con la formación de cálculos biliares, es la **colesterosis**. El colesterol que penetra normalmente en la mucosa de la vesícula biliar por intercambio libre con la luz puede ser esterificado por la acil CoA:colesterol aciltransferasa. La hipersecreción de colesterol por el hí-

gado favorece la acumulación excesiva de sus ésteres en el interior de la lámina propia de la vesícula biliar. La superficie mucosa aparece sembrada de diminutos puntos amarillos que le dan el aspecto de «vesícula en fresa».

**Manifestaciones clínicas.** Los cálculos biliares pueden permanecer en la vesícula durante decenios sin producir síntomas, y el 70-80 % de los afectados permanecen asintomáticos durante toda su vida. *Parece que los pacientes asintomáticos se convierten en sintomáticos en una proporción de 1 a 3 % al año, riesgo que disminuye con el tiempo*<sup>62</sup>. Entre los síntomas destaca el dolor biliar, que tiende a ser constante o manifestarse como un dolor «cólico» (espasmódico) muy intenso, debido a la naturaleza obstructiva de los cálculos en la vesícula biliar o en el árbol biliar. La inflamación vesicular (colecistitis; véase más adelante), asociada a los cálculos, también produce dolor. Las complicaciones más graves son el empiema, la perforación, las fístulas, la inflamación del árbol biliar (colangitis) y la colestasis o la pancreatitis obstructiva, con sus problemas consiguientes. Cuanto mayor sea el cálculo, menos probable será que penetre en los conductos cístico o colédoco para provocar obstrucción, de forma que los cálculos más peligrosos son los muy pequeños o la «grava» o «arenilla». En ocasiones, un cálculo grande puede abrirse camino directamente hacia un asa adyacente del intestino delgado y causar una obstrucción intestinal («fleo por cálculo biliar»). Otras veces, la eliminación progresiva de los lípidos luminales de la mucosa de una vesícula biliar obstruida, pero no inflamada, puede hacer que se acumulen secreciones mucinosas claras, el llamado *mucovela* o *hidropesía* vesicular. Lo más importante es el aumento del riesgo de desarrollo de carcinoma vesicular, aspecto que se comentará más adelante.



Figura 19-49

Cálculos de colesterol. En esta vesícula, por lo demás normal, existen varios cálculos facetados de color negro. La pieza fue extirpada a un paciente con una prótesis valvular mitral mecánica que producía una hemólisis intravascular crónica.

## Colecistitis

La inflamación de la vesícula biliar puede ser aguda, crónica o aguda sobreañadida a la forma crónica. Casi siempre se asocia a cálculos biliares. En Estados Unidos, la colecistitis es una de las indicaciones más frecuentes de cirugía abdominal. Su distribución epidemiológica es paralela a la de los cálculos biliares.

### COLECISTITIS AGUDA

*La colecistitis calculosa aguda es una inflamación aguda de la vesícula biliar desencadenada, en el 90 % de los casos, por la obstrucción del cuello de la vesícula o del conducto cístico por un cálculo.* Es la complicación principal de los cálculos biliares y la indicación más frecuente de la colecistectomía de urgencia. *La colecistitis aguda no calculosa se produce en ausencia de cálculos biliares, generalmente en pacientes con enfermedades graves.* La mayoría de estos casos se producen en las circunstancias siguientes: 1) postoperatorio de una intervención quirúrgica importante, no biliar. 2) traumatismos graves (accidentes de tráfico, lesiones de guerra), 3) quemaduras graves. 4) insuficiencia multisistémica, 5) sepsis, 6) nutrición parenteral prolongada y 7) puerperio.

**Patogenia.** La colecistitis calculosa aguda se debe a la irritación química y a la inflamación de la vesícula biliar obstruida. La acción de las fosfolipasas de la mucosa hidroliza las lecitinas luminales, convirtiéndolas en lisolecitinas. Desaparece la capa de glucoproteínas que normalmente protege a la mucosa y el epitelio queda expuesto a la acción detergente directa de las sales biliares. La motilidad de la vesícula biliar se altera y el aumento de la presión intraluminal dificulta la llegada de sangre a la mucosa. *Estos acontecimientos se producen en ausencia de infección bacteriana;* sólo en estadios posteriores de la enfermedad puede desarrollarse una contaminación por microorganismos.

Parece que la colecistitis aguda no calculosa se debe a una lesión isquémica directa. La arteria cística es una arteria terminal y la vesícula prácticamente no recibe circulación colateral alguna. Entre los factores que contribuyen a su desarrollo se encuentran los siguientes<sup>62</sup>:

- La deshidratación y la administración de múltiples transfusiones de sangre, con la consiguiente sobrecarga de pigmento.
- La estasis de la vesícula biliar, como sucede en la nutrición parenteral o en la ventilación asistida.
- La acumulación de restos biliares, bilis viscosa y moco vesicular, que provocan la obstrucción del cístico, pese a la ausencia de cálculos biliares francos.
- La inflamación y el edema de la pared, que dificultan la irrigación del órgano.
- La contaminación bacteriana y la producción de lisolecitinas.

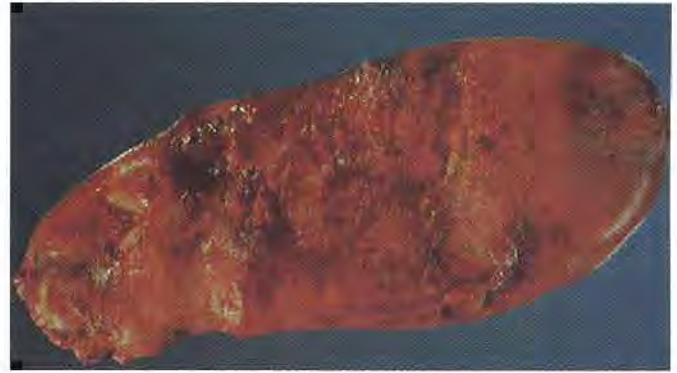


Figura 19-50

Colecistitis aguda calculosa; no pudo fotografiarse el cálculo.

en los casos graves, por un exudado purulento y coagulado. Gran parte de los pacientes tienen un cálculo obstructivo en el cuello de la vesícula o en el cístico. La luz de la vesícula contiene, además de otros posibles cálculos, una bilis turbia u opaca en la que puede existir una gran cantidad de fibrina o pus franco, además de restos de hemorragia. Cuando el exudado que forma el contenido es pus prácticamente puro, se habla de **empiema vesicular**. En los casos más leves, la pared está engrosada, edematosa e hiperémica. En los más graves, la vesícula se transforma en un órgano necrótico, verde-negruzco, en lo que se denomina **colecistitis gangrenosa**, que puede mostrar perforaciones de diversos tamaños. La reacción inflamatoria es histológicamente inespecífica y consiste en una inflamación aguda con edema, infiltración leucocitaria, congestión vascular, formación de abscesos francos o necrosis gangrenosa.

No existen diferencias morfológicas específicas entre la colecistitis aguda calculosa y sin cálculos, salvo en lo que se refiere a la ausencia de éstos. Como consecuencia de un retraso en el diagnóstico o de la propia enfermedad, la incidencia de gangrena y perforación es mucho más alta en la colecistitis sin cálculos que en la calculosa<sup>62</sup>. En casos raros, una infección bacteriana primaria puede dar lugar a una colecistitis aguda no calculosa debida a agentes tales como *Salmonella typhi* y estafilococos. La colecistitis enfisematosa aguda está causada por microorganismos formadores de gas, en especial clostridios y coliformes, y es típica de los diabéticos.

**Manifestaciones clínicas.** Los pacientes con colecistitis calculosa aguda suelen haber sufrido episodios previos de dolor biliar, aunque no siempre es así. *La colecistitis aguda calculosa puede aparecer de una forma notablemente brusca, constituyendo una urgencia quirúrgica aguda, o manifestarse con síntomas leves que ceden sin intervención médica.* El ataque de colecistitis aguda comienza con un dolor progresivo en el hipocondrio derecho o en el epigastrio, al que suelen asociarse fiebre poco alta, anorexia, taquicardia, diaforesis y náuseas y vómitos. La parte superior del abdomen es sensible con la palpación, pero no suele hallarse una vesícula biliar distendida y sensible. En general, los pacientes no tienen ictericia y

**MORFOLOGÍA.** En la **colecistitis aguda calculosa**, la vesícula biliar suele estar aumentada de tamaño y a tensión; puede mostrar un color rojo brillante o un aspecto moteado, con zonas violáceas o verde-negruzcas debidas a las hemorragias subserosas (Fig. 19-50). A menudo, la serosa aparece cubierta por fibrina y,

la presencia de hiperbilirrubinemia indica obstrucción del colédoco. Existe leucocitosis leve o moderada que puede ir acompañada de una ligera elevación de la fosfatasa alcalina sérica. En ausencia de atención médica, el ataque suele ceder al cabo de 7 a 10 días y, a menudo, en apenas 24 horas. Sin embargo, hasta el 25 % de los enfermos desarrollan síntomas progresivamente más graves que obligan a realizar una intervención quirúrgica. En los pacientes que se recuperan, la recidiva es la norma.

Los síntomas clínicos de colecistitis aguda sin cálculos tienden a ser más insidiosos, ya que están enmascarados por los cuadros subyacentes que desencadenan el ataque. Una proporción elevada de estos pacientes no tienen síntomas referidos a la vesícula biliar, por lo que para hacer el diagnóstico es necesario mantener un elevado índice de sospecha. En los pacientes gravemente enfermos es esencial reconocer precozmente el cuadro ya que, de lo contrario, la evolución puede ser mortal. Una forma más indolente de colecistitis aguda sin cálculos puede afectar a pacientes ambulantes que sufren vasculitis sistémica, enfermedad isquémica arterosclerótica grave en edades avanzadas o síndrome de inmunodeficiencia adquirida (con infección)<sup>64</sup>.

## COLECISTITIS CRÓNICA

La colecistitis crónica puede ser una secuela de brotes repetidos de colecistitis aguda de intensidad variable, pero en muchos casos se desarrolla sin que existan antecedentes claros de ataques agudos. Como se asocia con colelitiasis en más del 90 % de los casos, las poblaciones de pacientes son las mismas en ambos casos. La evolución de la colecistitis crónica es dudosa, ya que no está claro que los cálculos biliares intervengan directamente en la producción de la inflamación ni en el desarrollo del dolor. En la tercera parte de los casos es posible cultivar microorganismos, generalmente *E. coli* o enterococos, en las muestras de bilis. Los síntomas de la colecistitis crónica calculosa son similares a los de la forma aguda, y oscilan entre el cólico biliar y un dolor leve del hipocondrio derecho o malestar epigástrico. Como la mayor parte de las vesículas extirpadas en intervenciones electivas por colelitiasis tienen colecistitis crónica, hay que admitir que los síntomas biliares suelen aparecer cuando los cálculos coexisten con una inflamación de bajo grado.

**MORFOLOGÍA.** Las alteraciones morfológicas de la colecistitis crónica son extraordinariamente variables y, a veces, mínimas. La serosa suele ser lisa y brillante, pero puede hallarse deslustrada por la fibrosis subserosa. Puede haber adherencias fibrosas debidas a la inflamación aguda previa. Al corte, la pared muestra un engrosamiento variable, aunque raras veces alcanza un grosor triple del normal. La pared tiene un aspecto blanco grisáceo opaco y puede ser menos flexible que la normal. En los casos no complicados, la luz contiene una bilis mucosa bastante fluida, de color verde amarillento, en general con cálculos (Fig. 19-51). La mucosa propiamente dicha está conservada.

En el estudio histológica, se observa una reacción inflamatoria de intensidad variable. En los casos más desarrollados, se encuentra una importante fibrosis



Figura 19-51

Colecistitis crónica. engrosamiento de la pared de la vesícula y presencia de cálculos en la luz.

subepitelial y subserosa, acompañada de infiltración por células mononucleares. La proliferación inflamatoria de la mucosa y la fusión de sus pliegues pueden dar lugar a criptas que se introducen en la pared vesicular bajo el epitelio. Las evaginaciones del epitelio de la mucosa en la pared (**senos de Rokitsky-Aschoff**) pueden ser prominentes. La superposición de las alteraciones inflamatorias agudas implica una exacerbación aguda en una vesícula con una lesión previa de tipo crónico.

En casos raros, la extensa calcificación distrófica de la pared vesicular produce la **vesícula en porcelana**, notable porque en ella la incidencia de cáncer aumenta considerablemente. En la **colecistitis xantogranulomatosa**, la vesícula biliar está retraída y muestra nódulos formados por histiocitos llenos de lípidos y mezclados con una exuberante respuesta de tejido fibroso. En general, suele haber cálculos. Esta rara entidad puede confundirse macroscópicamente con una neoplasia maligna. Por último, las vesículas biliares con obstrucción crónica pueden contener sólo una secreción líquida, cuadro al que se conoce como **hidropesía vesicular**.

**Manifestaciones clínicas.** La colecistitis crónica no produce las llamativas manifestaciones de las formas agudas y suele caracterizarse por episodios recidivantes de dolor constante o cólico en el epigastrio o en el hipocondrio dere-



cho. Como síntomas acompañantes frecuentes se encuentran las náuseas, los vómitos y la intolerancia a los alimentos grasos.

El diagnóstico, tanto de la colecistitis aguda como de la forma crónica, es importante debido a la posibilidad de las siguientes complicaciones:

- Sobreinfección bacteriana con colangitis o sepsis.
- Perforación vesicular y formación de un absceso local.
- Rotura de la vesícula con peritonitis difusa.
- Fístulas bilio-entéricas (colecistentericas) con drenaje de bilis hacia órganos adyacentes, entrada de aire y de bacterias en el árbol biliar y posible obstrucción intestinal por cálculos biliares (fleco).
- Agravamiento de una enfermedad previa, con descompensación cardíaca, pulmonar, renal o hepática.

## ENFERMEDADES DE LOS CONDUCTOS BILIARES EXTRAHEPÁTICOS

### Coledocolitiasis y colangitis ascendente

Consideramos juntos estos cuadros, dada la gran frecuencia con que se presentan unidos. *La coledocolitiasis es la presencia de cálculos en el árbol biliar*, que sucede en alrededor del 10 % de los pacientes con colelitiasis. En los países occidentales, casi todos los cálculos proceden de la vesícula biliar, aunque tanto los de colesterol como los pigmentados pueden formarse también en la vía biliar. En Oriente, la incidencia de cálculos, generalmente pigmentados, ductales o intrahepáticos, es mucho más alta. La coledocolitiasis puede ser asintomática o producir síntomas de: 1) obstrucción, 2) pancreatitis, 3) colangitis, 4) abscesos hepáticos, 5) cirrosis biliar secundaria, o 6) colecistitis aguda calculosa.

*Colangitis es el término aplicado a la infección bacteriana de los conductos biliares*. Puede ser consecuencia de cualquier lesión que produzca obstrucción del flujo biliar, pero es más frecuente en la coledocolitiasis. Otras causas más raras son las sondas o catéteres permanentes, los tumores, la pancreatitis aguda, las estenosis benignas y, raras veces, los hongos, virus o parásitos. Lo más probable es que las bacterias penetren en las raíces biliares intrahepáticas a través del esfínter de Oddi; la infección de las raíces biliares intrahepáticas recibe el nombre de *colangitis ascendente*. Los microorganismos más frecuentes son los aerobios gramnegativos como *E. coli*, *Klebsiella*, *Clostridium*, *Bacteroides* o *Enterobacter*, así como los estreptococos del grupo D. La colangitis se manifiesta por fiebre, escalofríos, dolor abdominal e ictericia, asociados a la inflamación aguda de la pared de los conductos biliares con entrada de neutrófilos en las luces. Cuando los síntomas son intermitentes, debe sospecharse una obstrucción parcial. La forma más grave de colangitis es la supurada, en la que una bilis purulenta ocupa y distiende los conductos biliares, extendiéndose hasta el tejido hepático, donde puede provocar abscesos. Como el cuadro tiende a estar dominado más por la sepsis que por la colestasis, en estos pacientes inestables es necesario realizar un estudio diagnóstico y una intervención rápidos.

## Atresia biliar

En el contexto de los trastornos intrahepáticos, se citó la colestasis neonatal de los lactantes. Una entidad que contribuye de manera importante a esta situación es la *atresia biliar extrahepática*, entidad que afecta a la tercera parte de estos niños y que se produce en alrededor de 1 por cada 10 000 nacidos vivos. *La atresia biliar extrahepática se define como una obstrucción completa al flujo biliar o como la destrucción o ausencia de la totalidad o de parte de los conductos biliares extrahepáticos*<sup>65</sup>. Considerada aisladamente, es la causa más frecuente de muerte por enfermedad hepática en la primera infancia y es la responsable del 50-60 % de los casos remitidos para trasplante hepático a causa de una cirrosis biliar secundaria rápidamente progresiva.

**Patogenia.** La mayor parte de los lactantes con atresia biliar extrahepática nacen con un árbol biliar intacto que, en las semanas posteriores al nacimiento, sufre una destrucción inflamatoria progresiva. En casos raros, existen signos de que la destrucción biliar tuvo lugar antes del nacimiento. La causa de la atresia biliar extrahepática sigue siendo desconocida, aunque se ha intentado relacionarla con:

- Infección viral oculta, especialmente por reovirus 3, citomegalovirus y virus de la rubéola.
- Exposición a toxinas ambientales.
- Alteraciones morfogénicas de los conductos biliares.
- Alteraciones inmunitarias, con formación de autoanticuerpos frente a complejos antígenicos HLA de clase I o II aberrantes.
- Defectos en el flujo sanguíneo del hilio hepático en el feto o en el recién nacido.

La atresia biliar debe ser considerada el resultado final común de un grupo heterogéneo de trastornos, ya que son muchos los mecanismos patogénicos que pueden intervenir en su desarrollo.

**MORFOLOGÍA.** Las características más importantes de la atresia biliar extrahepática son la inflamación y la estenosis por fibrosis de los conductos hepáticos o del colédoco, inflamación periductal de los conductos biliares intrahepáticos y destrucción progresiva de la vía biliar intrahepática (Fig. 19-52). Cuando la obstrucción biliar extrahepática es importante, el estudio histológico del hígado muestra las características típicas, como son una importante proliferación de los conductos biliares, edema y fibrosis de los espacios porta y colestasis parenquimatosa. Si no se diagnostica y corrige, la cirrosis se desarrollará en un plazo de 3 a 6 meses a partir del nacimiento.

**Manifestaciones clínicas.** Los lactantes con atresia biliar extrahepática desarrollan el cuadro de colestasis neonatal, ya comentado. Su peso al nacer es normal y lo mismo sucede con la ganancia de peso puerperal. Existe un ligero predominio por el sexo femenino. Las heces, inicialmente normales, se van tornando acólicas a medida que la enfermedad avanza. En el momento de su presentación, los valores séricos de bilirrubina suelen oscilar entre 6 y 12 mg/dL, con elevaciones moderadas de las transaminasas y de la fosfatasa alcalina.

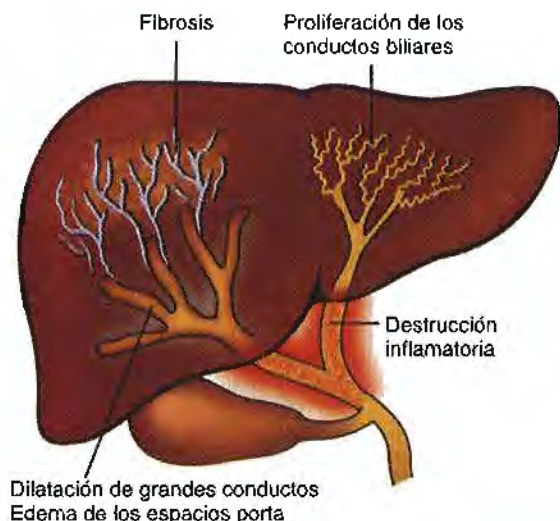


Figura 19-52

Atresia biliar. Esquema que demuestra el patrón de lesiones de la vía biliar.

La atresia biliar extrahepática muestra variaciones considerables. Cuando se limita al colédoco (tipo I) o a los conductos hepáticos (tipo II) pero las ramas proximales son permeables, la enfermedad puede corregirse quirúrgicamente. Por desgracia, el 90 % de los pacientes tienen una atresia biliar tipo III, en la que la obstrucción afecta también a los conductos biliares situados en la *porta hepatis* o más arriba. Estos casos no son corregibles, pues no existen conductos biliares permeables con los que pueda hacerse una anastomosis quirúrgica. Además, en la mayoría de los pacientes, los conductos biliares intrahepáticos son permeables al principio, pero van siendo destruidos progresivamente a medida que la enfermedad avanza. La única esperanza de estos pequeños enfermos radica en el trasplante hepático, acompañado de la vía biliar del donante. Sin intervención quirúrgica, la muerte suele producirse en los 2 años siguientes al nacimiento.

## Quistes del colédoco

Los quistes del colédoco son dilataciones congénitas de dicha conducto, que se manifiestan sobre todo en niños antes de los 10 años de edad con síntomas inespecíficos de ictericia o dolor abdominal recidivante, habitualmente de tipo cólico biliar. En alrededor del 20 % de los casos, los síntomas sólo aparecen al llegar la edad adulta; a veces se asocian a dilataciones quísticas de la vía biliar intrahepática (enfermedad de Caroli; véase anteriormente). La relación mujer:varón es 3-4:1<sup>66</sup>. Estos quistes poco frecuentes pueden adoptar la forma de dilataciones segmentarias o cilíndricas del colédoco, de divertículos de los conductos extrahepáticos o de coledococelos, es decir, lesiones quísticas que protuyen en la luz duodenal. Los quistes del colédoco predisponen a la formación de cálculos, a las estenosis, a la pancreatitis y a las complicaciones biliares obstructivas intrahepáticas. En los pacientes de mayor edad existe un mayor riesgo de carcinoma de la vía biliar.

## TUMORES

Aunque en la vía biliar se describen tejidos heterotópicos, carcinoides, hemangiomas y tumores del estroma, las neoplasias de importancia clínica son las derivadas de la mucosa<sup>67</sup>. Los adenomas son tumores epiteliales benignos que representan un crecimiento neoplásico localizado del epitelio de superficie y son similares a los de cualquier otra región del aparato digestivo. Los *pólipos inflamatorios* son proyecciones sésiles de la mucosa con una superficie formada por células cilíndricas que cubre un estroma fibroso infiltrado por células inflamatorias crónicas y macrófagos llenos de lípidos. En los estudios de imagen, estas lesiones pueden ser difíciles de distinguir de las neoplasias verdaderas. La *adenomiosis* de la vesícula biliar se caracteriza por la hiperplasia de la capa muscular, que contiene glándulas hiperplásicas.

## Carcinoma de la vesícula biliar

Este carcinoma es algo más frecuente en mujeres y alcanza su máxima incidencia durante el séptimo decenio de la vida. Sólo en raras ocasiones se descubre cuando aún es extirpable y la supervivencia media a los 5 años sigue siendo, desde hace mucho tiempo, de alrededor del 1 % a pesar del tratamiento quirúrgico. En el 60-90 % de los casos, pero no en el 100 %, se asocia a litiasis. En Asia, donde las enfermedades piógenas y parasitarias de la vía biliar son frecuentes, la coexistencia con cálculos es mucho menor. Es probable que las vesículas biliares que contienen cálculos o agentes infecciosos desarrollen el cáncer a consecuencia de los traumatismos irritantes y de la inflamación crónica. Además, los carcinógenos derivados de los ácidos biliares también podrían desempeñar algún papel.

**MORFOLOGÍA.** En el carcinoma de la vesícula biliar se distinguen dos patrones de crecimiento: **infiltrante** y **exofítico**. El primero es el más frecuente y suele consistir en una zona mal definida de engrosamiento difuso y endurecimiento de la pared vesicular que puede abarcar varios centímetros cuadrados o, incluso, toda la vesícula. Puede haber una úlcera profunda que afecte a todo el espesor de la pared vesicular o una fístula con órganos vecinos, hacia los que la neoplasia sigue creciendo. Estos tumores son escirros y su consistencia es dura. El patrón exofítico consiste en el crecimiento hacia la luz de una masa irregular en forma de coliflor que, al mismo tiempo, puede infiltrar la pared subyacente. La porción luminal puede ser necrótica, hemorrágica y ulcerada (Fig. 19-53A). Las localizaciones más frecuentes son el fondo y el cuello; alrededor del 20 % de los tumores afectan a las paredes laterales.

La mayoría de los carcinomas de la vesícula biliar son adenocarcinomas. Algunos son papilares; otros son infiltrantes y mal diferenciados o indiferenciados (Fig. 19-53B). El 5 % son carcinomas epidermoides o tienen diferenciación adenoescamosa. Algunos muestran características de carcinoides o mesenquimales diversas. Cuando estos tumores se descubren, **la mayoría ha infiltrado ya el hígado de manera cen-**

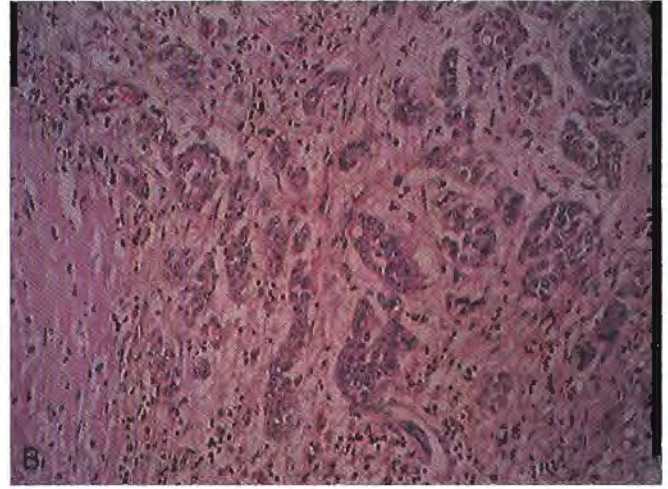


Figura 19-53

Adenocarcinoma de la vesícula biliar. *A*. En la vesícula abierta puede verse un gran tumor exofítico que ocupa prácticamente toda la luz. *B*. Estructuras glandulares malignas en una pared vesicular densamente fibrosa.

trífuga y a veces se han extendido al cístico y a los conductos biliares adyacentes, así como a los ganglios del hilio hepático. Otras localizaciones frecuentes de metástasis son el peritoneo, el aparato digestivo y los pulmones.

**Manifestaciones clínicas.** Más que la regla general, el diagnóstico preoperatorio de carcinoma de vesícula biliar es una excepción, ya que sólo se establece en menos del 20 % de los casos. Los síntomas iniciales son insidiosos e indistinguibles de los de la coledocistitis: dolor abdominal, ictericia, anorexia, y náuseas y vómitos. Los pacientes más afortunados son los que desarrollan una vesícula palpable y colecistitis aguda antes de que el tumor se haya extendido a las estructuras adyacentes y los que tienen un carcinoma que se descubre incidentalmente en el momento de una colecistectomía efectuada por litiasis sintomática.

## Carcinoma de los conductos biliares extrahepáticos

Los carcinomas del árbol biliar extrahepático situados antes de la ampolla de Vater son raros. Se trata de neoplasias extremadamente insidiosas que generalmente producen una ictericia indolora cada vez más intensa. Afectan a ancianos y, a diferencia de los cánceres de la vesícula biliar, son algo más frecuentes en los varones. Sólo la tercera parte de los casos se asocian a cálculos. Igual que en los carcinomas de la vía biliar intrahepática (colangiocarcinomas), el riesgo es mayor en los pacientes asiáticos con infestaciones de la vía biliar por gusanos (*Clonorchis sinensis*) o en los que tienen colangitis esclerosante primaria, enfermedad inflamatoria intestinal o quistes del colédoco.

Existe un subgrupo de carcinomas de la vía biliar que nacen en la inmediata vecindad de la ampolla de Vater. En esta re-

gión, también pueden encontrarse carcinomas pancreáticos y adenomas de la mucosa duodenal (Capítulos 20 y 18, respectivamente). En conjunto, todos estos tumores se denominan carcinomas periampulares y su tratamiento consiste en la extirpación quirúrgica.

**MORFOLOGÍA.** Como la obstrucción parcial o completa de los conductos biliares produce ictericia con gran rapidez, estos tumores tienden a ser relativamente pequeños en el momento del diagnóstico. Casi todos ellos son nódulos duros y grises situados en el interior de la pared de la vía biliar; algunos pueden aparecer como lesiones difusamente infiltrantes, que producen un engrosamiento mal definido de la pared; otros son lesiones papilares o polipoides. **La mayoría de los tumores de los conductos biliares son adenocarcinomas**, que pueden o no secretar mucinas. En raras ocasiones, se encuentran signos de diferenciación epidermoide. Muchas veces se observa un estroma fibroso abundante que acompaña a la proliferación epitelial. Los tumores que nacen en la confluencia de los conductos hepáticos derecho e izquierdo en el hilio hepático reciben el nombre de **tumores de Klatsin**<sup>66</sup> y se caracterizan por su crecimiento lento, por una importante esclerosis y porque rara vez dan lugar a metástasis a distancia.

**Manifestaciones clínicas.** Debido a la obstrucción, la ictericia es frecuente y suele ir acompañada de decoloración de las heces, náuseas, vómitos y pérdida de peso. En alrededor del 50 % de los pacientes existe hepatomegalia y el 25 % tienen una vesícula biliar palpable. Otras alteraciones asociadas son la elevación de los niveles de la fosfatasa alcalina y de las transaminasas y la prolongación del tiempo de protrombina. Un problema clínico importante radica en su diferenciación con la ictericia obstructiva secundaria a litiasis o a otras entidades benignas, sobre todo porque la presencia de

cálculos no impide la existencia simultánea de una neoplasia maligna. A pesar de su pequeño tamaño, la mayoría de los cánceres ductales ya no son extirpables en el momento en que se diagnostican. La supervivencia media oscila entre 6 y 18 meses.

## REFERENCIAS

- Rapaport AM: The structural and functional units of the human liver (liver acinus). *Microvasc Res* 6:212, 1973.
- Jungermann K, Kietzmann T: Zonation of parenchymal and nonparenchymal metabolism in liver. *Annu Rev Nutr* 16:179-203, 1996.
- Tsukada N, et al: The structure and organization of the bile canalicular cytoskeleton with special reference to actin and actin-binding proteins. *Hepatology* 21:1106-1113, 1995.
- Ciotti M, et al: Genetic defects at the *UGT1* locus associated with Crigler-Najjar type I disease, including a prenatal diagnosis. *Am J Med Genet* 68:173-178, 1997.
- Seppen J, et al: A mutation which disrupts the hydrophobic core of the signal peptide of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase, and endoplasmic reticulum membrane protein, causes Crigler-Najjar type II. *FEBS Lett* 390:294-298, 1996.
- Bosma PJ, et al: The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. *N Engl J Med* 333:1171-1175, 1995.
- Kartenbeck J, et al: Absence of the canalicular isoform of the MRP gene-coded conjugate export pump from the hepatocytes in Duvin-Johnson syndrome. *Hepatology* 23:1061-1066, 1996.
- Bull LN, et al: A gene encoding a P-type ATPase mutated in two forms of hereditary cholestasis. *Nat Genet* 18:219-224, 1998.
- Mousscau DD, Butterworth RF: Current theories on the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Proc Soc Exp Biol Med* 206:329-344, 1994.
- Van Roey G, Moore K: The hepatorenal syndrome. *Pediatr Nephrol* 10:100-107, 1996.
- Lange PA, Stoller JK: The hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med* 122:521-529, 1995.
- Henriksen JH: Cirrhosis: ascites and hepatorenal syndrome. Recent advances in pathogenesis. *J Hepatol* 23(Suppl 1):25-30, 1995.
- Crawford JM: Cellular and molecular biology of the inflamed liver. *Curr Opin Gastroenterol* 13:175-185, 1997.
- Sollis RD: New concepts in viral hepatitis. *Geriatrics* 36:62, 1981.
- Hoofnagle JH: Type D (delta) hepatitis. *JAMA* 261:1321-1325, 1989.
- Lai MMC: The molecular biology of hepatitis delta virus. *Annu Rev Biochem* 64:259-286, 1995.
- Goldsmith R, et al: Enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of acute sporadic hepatitis E in Egyptian children. *Lancet* 339:328-331, 1992.
- Mast EE, Krawczynski K: Hepatitis E: an overview. *Annu Rev Med* 47:257-266, 1996.
- Bentel CK, et al: Treatment of pyogenic hepatic abscesses. *Arch Surg* 121:554-558, 1986.
- Czaja AJ: The variant forms of autoimmune hepatitis. *Ann Intern Med* 125:588-598, 1996.
- Lee WM: Medical progress—drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 333:1118-1127, 1995.
- Carithers RL Jr: Alcoholic hepatitis and cirrhosis. In Kaplowitz N (ed): *Liver and Biliary Diseases*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1992, pp 334-346.
- Lands WEM: Cellular signals in alcohol-induced liver injury: a review. *Alcohol Clin Exp Res* 19:938, 1995.
- Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR: Nonalcoholic steatohepatitis. *Med Clin North Am* 80:1147-1166, 1996.
- Feder JN, et al: A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet* 13:399-408, 1996.
- Feder JN, et al: The hemochromatosis founder mutation in HLA-H disrupts  $\beta_2$ -microglobulin interaction and cell surface expression. *J Biol Chem* 272:14025-14028, 1997.
- Santos M, et al: Defective iron homeostasis in  $\beta_2$ -microglobulin knockout mice recapitulates hereditary hemochromatosis in man. *J Exp Med* 184:1975-1985, 1996.
- Gordeuk V, et al: Iron overload in Africa: interaction between a gene and dietary iron content. *N Engl J Med* 326:95-100, 1992.
- Schilsky ML: Wilson disease: genetic basis of copper toxicity and natural history. *Semin Liver Dis* 16:83-95, 1996.
- Andres JM: Neonatal hepatobiliary disorders. *Clin Perinatol* 23:321-352, 1996.
- Craig JM, Landing BH: Forms of hepatitis in neonatal period simulating biliary atresia. *Arch Pathol Lab Med* 54:321-333, 1952.
- McEvoy CF, Such FJ: Biliary tract disease in children. *Pediatr Clin North Am* 43:75-98, 1996.
- Berk PD: Primary biliary cirrhosis, Parts I and II. *Semin Liver Dis* 17:1-250, 1997.
- Ludwig J, et al: Floxuridine-induced sclerosing cholangitis: is ischemic cholangiopathy? *Hepatology* 9:215-218, 1989.
- Desmet VJ: Congenital diseases of intrahepatic bile ducts: variations of the theme «ductal plate malformations». *Hepatology* 16:1069-1083, 1992.
- Caroli J: Diseases of the intrahepatic biliary tree. *Clin Gastroenterol* 2:147-161, 1973.
- Gattone VH II, et al: Murine autosomal recessive polycystic kidney disease with multiorgan involvement induced by the *cpk* gene. *Anat Rec* 245:488-499, 1996.
- Hoffenberg EJ, et al: Outcome of syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome) with onset of cholestasis in infancy. *J Pediatr* 127:220-224, 1995.
- Li LH, et al: Alagille syndrome is caused by mutations in human Jagged1, which encodes a ligand for Notch 1. *Nat Genet* 16:243-251, 1997.
- European Polycystic Kidney Disease Consortium: The polycystic kidney disease 1 gene encodes a 14 kb transcript and lies within a duplicated region on chromosome 16. *Cell* 77:881-894, 1994.
- Weinstein L: Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 142:159-167, 1982.
- Treem WR, et al: Acute fatty liver of pregnancy, hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome, and long chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Am J Gastroenterol* 91:2293-2300, 1996.
- Green RM, Crawford JM: Hepatocellular cholestasis: pathobiology and histological outcome. *Semin Liver Dis* 15:372-389, 1995.
- Shulman HM, et al: Venooclusive disease of the liver after marrow transplantation: histological correlates of clinical signs and symptoms. *Hepatology* 19:1171-1181, 1994.
- Ng IOL, et al: Hepatocellular ballooning after liver transplantation: a light and electronmicroscopic study with clinicopathological correlation. *Histopathology* 18:323-330, 1991.
- Wanless IR: Micronodular transformation (nodular regenerative hyperplasia) of the liver: a report of 64 cases among 2500 autopsies and a new classification of benign hepatocellular nodules. *Hepatology* 11:787-797, 1990.
- Beasley RP: Hepatitis B virus, the major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 61:1942-1956, 1988.
- Geissler M, et al: Molecular mechanisms of hepatocarcinogenesis. In Okuda K, Tabor E (eds). *Liver Cancer*. New York, Churchill Livingstone, 1997, pp 59-88.
- Chen HL, et al: Seroepidemiology of hepatitis B virus infection in children: ten years mass vaccination in Taiwan. *JAMA* 270:906-908, 1996.
- Nagasue N, et al: The natural history of hepatocellular carcinoma. A study of 100 untreated cases. *Cancer* 54:1461-1465, 1984.
- Carey MC, LaMont JT: Cholesterol gallstone formation. 1. Physical-chemistry of bile and biliary lipid secretion. *Prog Liver Dis* 10:139-163, 1992.
- Carey MC, Cahalane MJ: The enterohepatic circulation. In Arias I, et al (eds). *The Liver: Biology and Pathobiology*, 2nd ed. New York, Raven Press, 1988, pp 573-616.
- Janson JA, et al: Cholelithiasis and a double gallbladder. *Gastrointest Endosc* 38:377-379, 1992.
- Carey MC, O'Donovan MA: Gallstone disease: current concepts on the epidemiology, pathogenesis and management. In Harrison's Principles of Internal Medicine, Update V, New York, McGraw-Hill, 1984, pp 139-168.
- LaMont JT, Carey MC: Cholesterol gallstone formation. 2. Pathobiology and pathomechanics. *Prog Liver Dis* 10:165-191, 1992.
- Gibbons A: Geneticists trace the DNA trail of the first Americans. *Science* 259:312-313, 1993.

57. Jorgensen T, et al: Are autopsy studies reliable in assessing gallstone prevalence in the community? *Int J Epidemiol* 23:566-569, 1994.
58. Apstein MD, Carey MC: Pathogenesis of cholesterol gallstone: a parsimonious hypothesis. *Eur J Clin Invest* 26:343-352, 1996.
59. Kozarsky KF, et al: Overexpression of the HDL receptor SR-B1 alters plasma HDL and bile cholesterol levels. *Nature* 387:414-417, 1997.
60. Wang DQ-H, et al: Phenotypic characterization of Ldh genes that determine susceptibility to cholesterol cholelithiasis in inbred mice: physical chemistry of gallbladder bile. *J Lipid Res* 38:1395-1411, 1997.
61. Cahalane MJ, et al: Physical-chemical pathogenesis of pigment gallstones. *Semin Liver Dis* 8:317-328, 1988.
62. Malet PF: Complications of cholelithiasis. In Kaplowitz N (ed): *Liver and Biliary Diseases*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1992, pp 610-627.
63. Williamson RCN: Acalculous disease of the gallbladder. *Gut* 29:860-872, 1988.
64. Savoca PE, et al: The increasing prevalence of acalculous cholecystitis in outpatients. *Ann Surg* 211:433-437, 1990.
65. Balistren WF, et al: Biliary atresia: current concepts and research directions—summary of a symposium. *Hepatology* 23:1682-1692, 1996.
66. Lipsett PA, et al: Biliary atresia and biliary cysts. *Baillieres Clin Gastroenterol* 11:619-641, 1997.
67. Albores-Saavedra J, et al: The WHO Histological Classification of Tumors of the Gallbladder and Extrahepatic Bile Ducts: a commentary on the second edition. *Cancer* 70:410-414, 1992.
68. Klatskin G: Adenocarcinoma of the hepatic duct at its bifurcation within the porta hepatis. *Am J Med* 38:241-256, 1965.

# El páncreas

James M. Crawford y Ramzi S. Cotran

## El páncreas exocrino

### ALTERACIONES CONGÉNITAS

PÁNCREAS ECTÓPICO

### PANCREATITIS

PANCREATITIS AGUDA,  
PANCREATITIS CRÓNICA

### QUISTES

PSEUDOQUISTES

### TUMORES

TUMORES QUIÍSTICOS  
CARCINOMA DE PÁNCREAS

## El páncreas endocrino

DIABETES MELLITUS

### CLASIFICACIÓN E INCIDENCIA

#### PATOGENIA

MORFOLOGÍA DE LA DIABETES  
Y DE SUS COMPLICACIONES  
TARDÍAS

#### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

TUMORES DE LAS CÉLULAS  
DE LOS ISLOTES

HIPERINSULINISMO  
(INSULINOMA)

SÍNDROME DE ZOLLINGER-  
ELLISON (GASTRINOMAS)

OTROS TUMORES RAROS  
DE LAS CÉLULAS  
DE LOS ISLOTES



## El páncreas exocrino

### NORMAL

Situado en una localización posterior de la parte superior del abdomen, el páncreas es un de los órganos «ocultos» del cuerpo, de forma que resulta prácticamente imposible palparlo clínicamente. Debido a la gran reserva funcional de sus

componentes, tanto exocrinos como endocrinos, las enfermedades que alteran su función sólo producen signos o síntomas cuando se encuentran ya en estadios muy avanzados. Algunas lesiones mortales en potencia se manifiestan únicamente por la presión que ejercen sobre las estructura vecinas y, sobre todo, sobre los nervios que discurren por el retroperitoneo. Por tanto, la detección de las enfermedades pancreáticas sigue siendo un motivo de frustración para la medicina moderna.

En los adultos, el páncreas mide unos 15 cm de longitud, tiene un peso que varía de 60 a 140 gramos, y está formado por la cabeza, el cuerpo y la cola. Sus relaciones anatómicas consisten en la proximidad inmediata del duodeno, la ampolla de Vater, la arteria mesentérica superior, la vena porta, el bazo y sus estructuras vasculares, el estómago, el colon transverso, el lóbulo izquierdo del hígado y los recessos inferiores de la transcavidad de los epiplones (Fig. 20-1). El páncreas es un órgano de color pardo rosado y bien lobulado, debido a los delicados tabiques de colágeno que subdividen el parénquima en lóbulos macroscópicos.

El páncreas procede del duodeno, del que se originan una yema dorsal y otra ventral, más corta. De la fusión de ambas surge la cabeza, mientras que el cuerpo y la cola derivan fundamentalmente de la yema dorsal. La fusión del conducto ventral con la porción distal del conducto dorsal da lugar al conducto pancreático definitivo (*conducto de Wirsung*). En ocasiones, la porción proximal del conducto dorsal persiste en forma del *conducto accesorio de Santorini*. Aunque la variabilidad del sistema ductal es muy grande, en las dos terceras partes de los adultos, el conducto pancreático principal no vacía directamente en el duodeno, sino en el colédoco inmediatamente proximal a la ampolla de Vater; por lo que parte del trayecto del conducto biliar se efectúa a través de la cabeza del páncreas. Así pues, en la mayor parte de las personas, el drenaje biliar y pancreático se hace por un conducto común.

Histológicamente, el páncreas tiene dos componentes, las glándulas exocrinas y las endocrinas. El páncreas endocrino se estudiará en la última parte del capítulo. La porción exocrina constituye el 80 al 85 % del órgano y está formada por numerosas glándulas pequeñas (*ácinos*) compuestas por células epiteliales cilíndricas o piramidales orientadas en sentido radial alrededor de la circunferencia de la glándula (Fig. 20-2). Las células acinares son fuertemente basófilas, debido a la abundancia de retículo endoplásmico existente en la porción

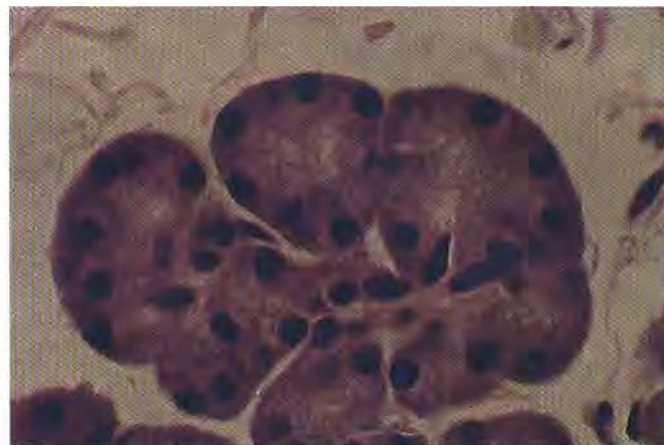


Figura 20-2

Ácinos pancreáticos que muestran la orientación radial de las células acinares exocrinas piramidales. El citoplasma está dedicado a la síntesis y almacenamiento de enzimas digestivas, que son secretadas hacia la luz central.

basal de sus citoplasmas que, además, poseen un aparato de Golgi supranuclear bien desarrollado, formando parte de un complejo secretor, orientado en sentido apical, que fabrica abundantes *gránulos de zimógeno*, unidos a la membrana y muy ricos en enzimas digestivas. Cuando las células acinares reciben el estímulo adecuado, estas vesículas con zimógeno emigran hacia la membrana plasmática apical y se rompen en el punto de unión, liberando su contenido hacia la luz del acino. Los canales extraordinariamente finos que drenan cada uno de los acinos secretores se van anastomosando unos a otros para dar lugar al sistema ductal pancreático. En los tramos iniciales, el epitelio de revestimiento es cúbico; poco a poco, se va haciendo más alto y se convierte en un epitelio cilíndrico que, en los conductos principales, secreta electrolitos y moco. Alrededor de los conductos de mayor calibre existen numerosas glándulas mucosas accesorias.

El páncreas secreta de 2 a 2.5 litros diarios de un líquido rico en bicarbonato que contiene enzimas y proenzimas digestivas. La regulación de esta secreción depende tanto de la estimulación nerviosa, a través del vago, como de factores humorales, de los que los más importantes son las hormonas *secretina* y *colecistocina*, producidas en el duodeno. La secretina estimula la secreción de agua y bicarbonato en las células de los conductos, mientras que la colecistocina favorece la descarga de enzimas digestivas por las células acinares. El estímulo más importante para la producción de secretina en el duodeno es la carga de grasa que llega al mismo con el contenido gástrico y los ácidos grasos existentes en la luz. La mucosa duodenal secreta colecistocina como respuesta, sobre todo, a los ácidos grasos y a los productos de las enzimas digestivas: péptidos y aminoácidos.

Las enzimas digestivas son: tripsina, quimotripsina, aminopeptidasas, elastasa, amilasas, lipasa, fosfolipasas y nucleasas. De ellas, la más importante es la tripsina, pues cataliza la activación de las demás. Existen varios mecanismos que evitan la autodigestión del páncreas:

- Las enzimas se sintetizan en forma de proenzimas inactivas (salvo la amilasa y la lipasa).

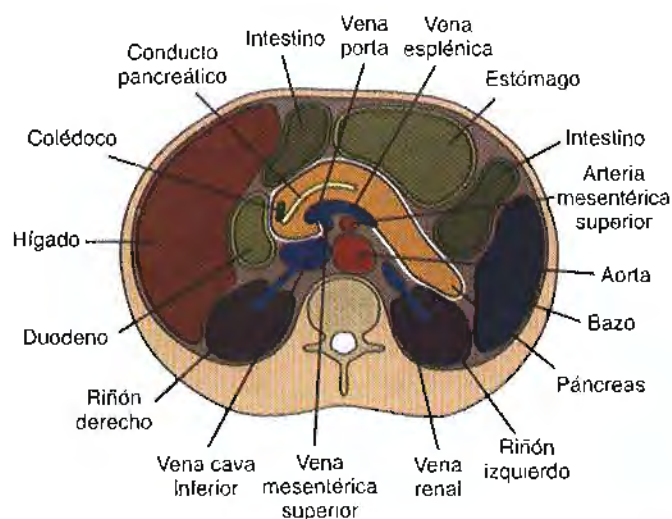


Figura 20-1

Relaciones anatómicas del páncreas en un corte transversal del abdomen a nivel de las primeras vértebras lumbares. (Tomado de Go WW, y cols. (eds.). *The Pancreas: Biology, Pathobiology, and Disease*. 2.ª edición, New York, Raven Press, 1993.)

- En el interior de las células, las enzimas están confinadas en los gránulos de zimógeno rodeados de membrana
- Para que las proenzimas se conviertan en enzimas activas, es necesario que una enteropeptidasa duodenal (enterocinasa) transforme el tripsinógeno inactivo en tripsina activa.
- Tanto en las secreciones acinares como en las ductales existen inhibidores de la tripsina.
- La liberación intrapancreática de la tripsina activa una o varias enzimas, que degradan a las demás enzimas digestivas, convirtiéndolas en productos inertes.
- Cuando se altera o bloquea la secreción acinar normal, las hidrolasas lisosomales pueden degradar los gránulos de zimógeno.
- Las células acinares son muy resistentes a la acción de la tripsina, la quimotripsina y la fosfolipasa A<sub>2</sub>.

## PATOLOGÍA

Las enfermedades más importantes del páncreas exocrino son la fibrosis quística (Capítulo 11), la pancreatitis aguda y crónica, y los tumores. Desde la perspectiva de la morbilidad y de la mortalidad, la diabetes mellitus supera a todas las demás enfermedades pancreáticas. Este trastorno del metabolismo endocrino se expondrá en la segunda parte de este capítulo. No obstante, también es necesario poseer un conocimiento suficiente de las enfermedades del páncreas exocrino, que son entidades difíciles de diagnosticar debido a la posición oculta del órgano y a su gran reserva funcional, y que pueden manifestarse de formas diversas, desde un «abdomen agudo» catastrófico al crecimiento silencioso de un carcinoma.

### ALTERACIONES CONGÉNITAS

En general y salvo alguna excepción notable, las variaciones de la anatomía pancreática tienen escasa importancia clínica. El páncreas puede faltar por completo (*agenesia*), lo que suele asociarse a graves malformaciones congénitas diseminadas incompatibles con la vida. La fusión incompleta de los dos esbozos pancreáticos da lugar al *páncreas divisum*, entidad que predispone a la pancreatitis de repetición. Si los esbozos dorsal y ventral no se fusionan en ningún punto, la glándula formará dos estructuras separadas. La cabeza puede rodear al duodeno formando un collar (*páncreas anular*), causa a veces de una obstrucción duodenal subtotal. La variable anatomía de los conductos pancreáticos plantea algunos problemas a los endoscopistas y cirujanos. Por ejemplo, los conductos de Wirsung y de Santorini pueden persistir como estructuras totalmente separadas, desembocando en el duodeno por orificios distintos. La falta de reconocimiento de una anatomía ductal anómala puede conducir a la ligadura o el corte de los conductos durante las intervenciones quirúrgicas realizadas en la zona de la ampolla, situación que provoca secuelas graves.

### Páncreas ectópico

En alrededor del 2 % de los estudios necrópsicos llevados a cabo con cuidado, se encuentra tejido pancreático desplazado, aberrante o *ectópico*. Las localizaciones favoritas de las ectopias son el estómago y el duodeno, seguidos del yeyuno, el divertículo de Meckel y el íleon. En general, los restos embrionarios miden desde algunos milímetros a pocos centímetros de diámetro y se encuentran localizados en la submucosa. Histológicamente, están compuestos por glándulas de aspecto normal y no es raro encontrar también islotes de Langerhans. Aunque su hallazgo suele ser incidental, estas lesiones pueden provocar dolor debido a una inflamación localizada o, más rara vez, hemorragias de la mucosa. Alrededor del 2 % de todos los tumores de las células de los islotes surgen en un tejido pancreático ectópico.

### PANCREATITIS

La inflamación del páncreas, casi siempre asociada a la lesión de las células acinares, se denomina *pancreatitis*. Desde un punto de vista tanto clínico como histológico, la pancreatitis muestra un espectro continuo, tanto de duración como de gravedad. La *pancreatitis aguda* puede manifestarse como una forma leve y autolimitada o un proceso grave, la *pancreatitis aguda hemorrágica*, en la que se observa una extensa necrosis hemorrágica del órgano. La *pancreatitis crónica* es un proceso de inflamación continua o recidivante del páncreas, que produce dolor y provoca una lesión morfológica irreversible, con alteración permanente de la función.

### Pancreatitis aguda

La *pancreatitis aguda* se caracteriza por dolor abdominal de comienzo agudo, secundario a la necrosis enzimática y a la inflamación del páncreas. Es una enfermedad relativamente frecuente, con una incidencia en los países occidentales de 10 a 20 casos por 100 000 habitantes. Alrededor del 80 % de los casos se asocian a dos trastornos: *enfermedad de la vía biliar* y *alcoholismo* (Tabla 20-1)<sup>1</sup>. El 35 al 60 % de los pacientes que desarrollan una pancreatitis tienen cálculos biliares, y *alrededor del 5 % de los que tienen cálculos terminan por desarrollar una pancreatitis*. La proporción de casos de pancreatitis aguda causados por el alcoholismo varía entre el 65 % de Estados Unidos, el 20 % de Suecia y el 5 % o menos en el sur de Francia y Gran Bretaña<sup>2</sup>. En el grupo de pacientes con enfermedad de la vía biliar, la proporción entre varones y mujeres es de 1:3, cifra que asciende a 6:1 en el grupo de pacientes alcohólicos.

Otras causas menos frecuentes de pancreatitis son:

- Infecciones por virus como los de la parotiditis o coxsackie o por *Mycoplasma pneumoniae*.
- Isquemia aguda secundaria a trombosis, embolia, vasculitis (poliarteritis nudosa, púrpura de Henoch-Schölein, lupus eritematoso sistémico) y shock.
- Fármacos que producen dolor abdominal y elevan la amilasa sérica. Entre los causantes de lesiones pancreáticas se encuentran los diuréticos tiazídicos, la azatioprina, los estrógenos, las sulfamidas, la furosemida, la metildopa, la pentamidina y la procainamida<sup>4</sup>.



**Tabla 20-1. FACTORES ETIOLÓGICOS DE LA PANCREATITIS AGUDA****Metabólicos**

Alcoholismo  
 Hiperlipoproteinemia  
 Hipercalcemia  
 Fármacos (p. ej., diuréticos tiazídicos)  
 Genéticos

**Mecánicos**

Cálculos biliares  
 Lesiones iatrogénicas  
 Lesión perioperatoria  
 Procedimientos endoscópicos con inyección de contraste

**Vasculares**

Shock  
 Aterotrombosis  
 Poliarteritis nudosa

**Infecciosos**

Parotiditis  
 Virus coxsackie  
*Mycoplasma pneumoniae*

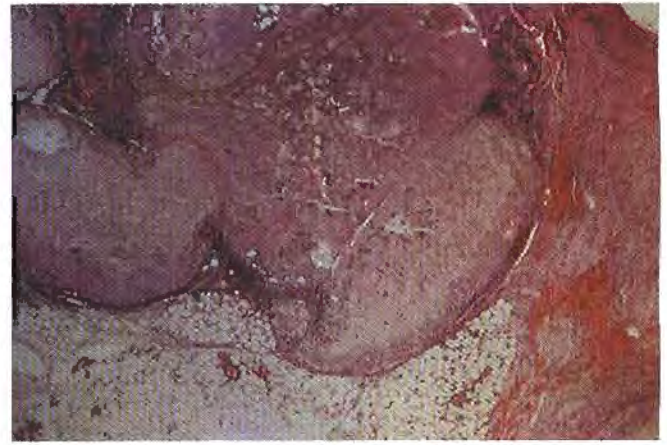
- La pancreatitis se asocia en ocasiones a hiperlipoproteinemia (tipos I y V) y a hiperparatiroidismo y otros estados de hipercalcemia.
- Oclusión de los conductos pancreáticos por *Ascaris lumbricoides* y *Clonorchis sinensis*.

Es de resaltar el hecho de que del 10 al 20 % de los pacientes no tienen procesos conocidos asociados, por lo que el cuadro debe definirse como *idiopático*.

**MORFOLOGÍA.** La morfología de la pancreatitis aguda es un reflejo directo de la acción de las enzimas pancreáticas activadas y liberadas hacia los tejidos. Las alteraciones básicas son: 1) **extravasación de líquido a partir de la microvascularización, que produce edema**, 2) **necrosis de la grasa, por acción de las enzimas lipolíticas**, 3) **reacción inflamatoria aguda**, 4) **destrucción proteolítica del tejido pancreático** y 5) **destrucción de los vasos sanguíneos, con la consiguiente hemorragia intersticial**. La magnitud y predominio de cada una de estas alteraciones dependen de la duración y gravedad del proceso.

En su forma más leve, la pancreatitis aguda intersticial, las alteraciones histológicas se limitan a edema intersticial y áreas focales de necrosis grasa en el tejido pancreático y en la grasa peripancreática (Fig. 20-3). Como se comentó, la necrosis grasa se debe a la destrucción enzimática de las células adiposas. Los ácidos grasos liberados se combinan con calcio y forman sales insolubles, que precipitan *in situ* (Capítulo 1).

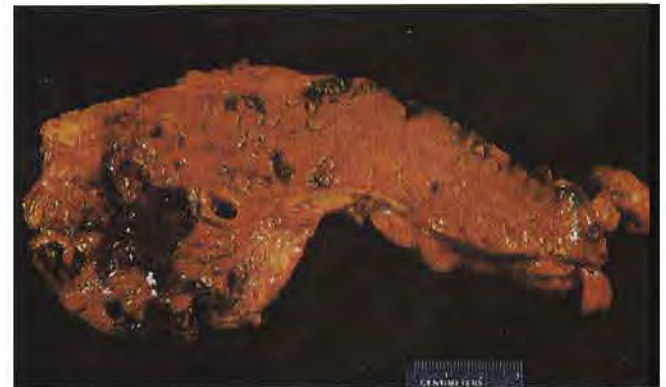
En la forma más grave, la pancreatitis aguda necrotizante, la necrosis del tejido pancreático afecta a los tejidos acinar y ductal, así como a los islotes de Langerhans. El daño vascular puede ser suficiente como para producir hemorragias en el parénquima pancreático. Macroscópicamente, el tejido pancreá-

**Figura 20-3**

Pancreatitis aguda. El campo microscópico muestra una zona de necrosis grasa en la parte superior izquierda, que presiona el tejido adiposo conservado (zona inferior izquierda) y que va acompañada de hemorragia local (derecha). (H-E.)

fico muestra áreas de color azulado negruzco debidas a la hemorragia, entremezcladas con focos de necrosis grasa con aspecto de tiza y color blanco amarillento (Fig. 20-4). Los focos de necrosis grasa pueden encontrarse en cualquiera de los depósitos adiposos abdominales, como el epiplón y el mesenterio intestinal, e incluso fuera de la cavidad abdominal, por ejemplo, en el tejido celular subcutáneo. En la mayoría de los casos, la cavidad abdominal contiene un líquido seroso, ligeramente turbio, de color pardo, en el que pueden identificarse glóbulos de grasa (debidos a la acción de las enzimas en el tejido adiposo).

**Patogenia.** Las alteraciones anatómicas de la pancreatitis aguda indican la existencia de autodigestión del tejido por enzimas que fueron activadas de manera inadecuada. Como es bien sabido, en los ácinos, las enzimas pancreáticas se en-

**Figura 20-4**

Pancreatitis aguda. Se ha practicado un corte transversal del páncreas para mostrar las áreas oscuras de hemorragia en la cabeza y una zona focal de necrosis grasa pálida en el tejido peripancreático (arriba, izquierda).

cuentran en forma de proenzimas, y para que puedan desarrollar todo su potencial enzimático han de ser activadas. Entre los muchos activadores posibles, se atribuye un papel principal a la tripsina, sintetizada también en forma de la proenzima tripsinógeno. La tripsina, una vez generada, puede activar al resto de proenzimas, como la profosfolipasa y la proelastasa, que a continuación participan en el proceso de autodigestión. Estas enzimas activadas causan la desintegración de las células adiposas y lesionan las fibras elásticas de los vasos, respectivamente. Además, la tripsina también convierte la prekalicreína en su forma activa, con lo que entra en escena el sistema de cininas y, a través de la activación del factor de Hageman, se ponen en marcha los sistemas de coagulación y del complemento. De esta forma, se amplifican la inflamación y las trombosis de los pequeños vasos sanguíneos (lo que, a su vez, puede provocar la congestión y rotura de esos vasos ya debilitados). Por tanto, la activación del tripsinógeno es un

acontecimiento importante en la instauración de la pancreatitis aguda.

No se conocen con exactitud los mecanismos por los que se produce la activación de las enzimas pancreáticas, aunque existen pruebas que apoyan tres vías posibles (Fig. 20-5):

1. **Obstrucción del conducto pancreático.** Con independencia de que el colédoco y el conducto pancreático compartan un tramo final común o posean desembocaduras distintas, la detención de un cálculo biliar en la región de la ampolla de Vater provocará un aumento de la presión ductal intrapancreática. El bloqueo del flujo ductal favorece la acumulación de un líquido intersticial rico en enzimas, causando una necrosis grasa focal, puesto que la lipasa ya es activa. Los leucocitos residentes en el tejido son estimulados para liberar citocinas proinflamatorias, desencadenando la inflamación local y favoreciendo el desarrollo de un edema in-

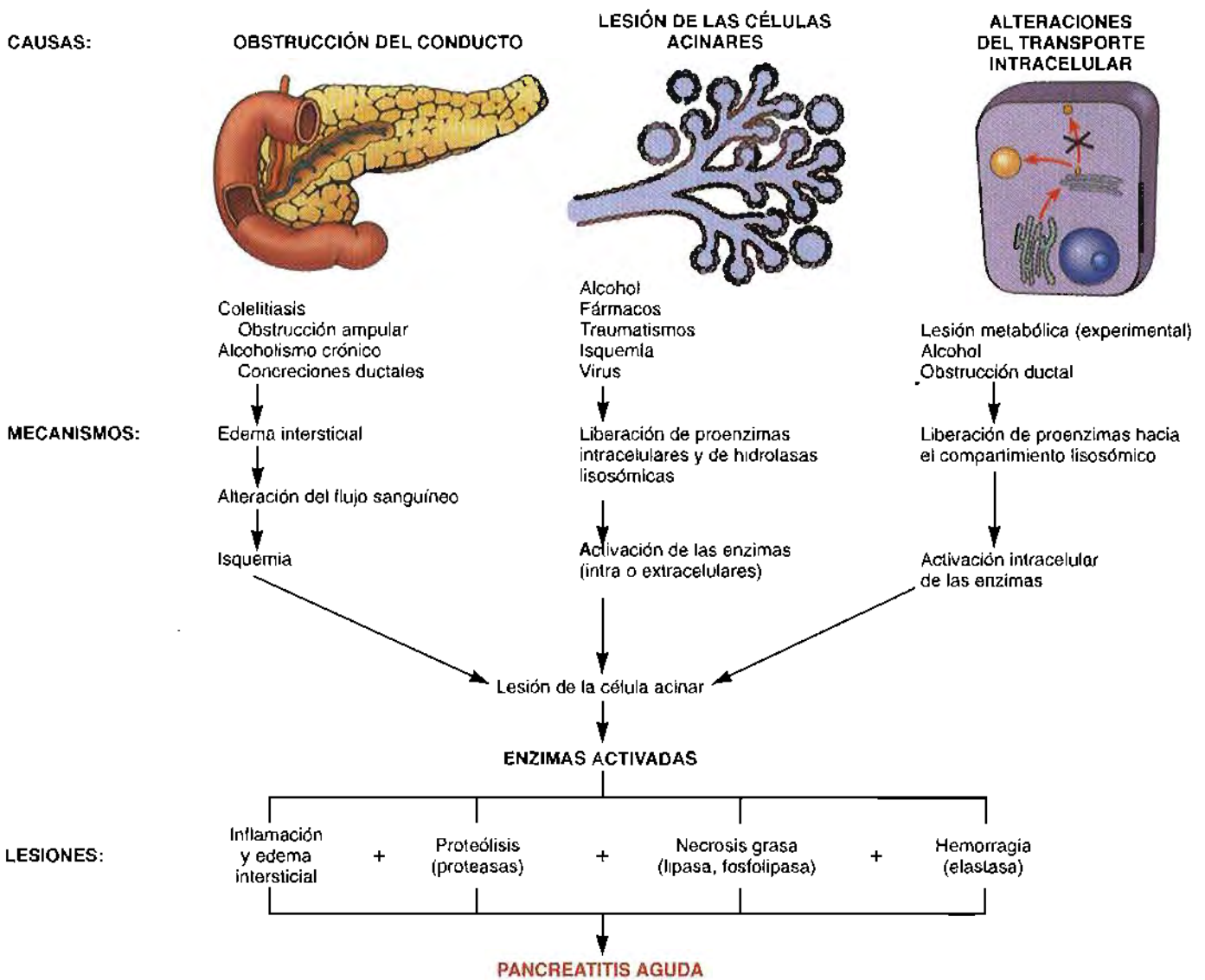


Figura 20-5

Las tres vías propuestas para la patogenia de la pancreatitis aguda.

tersticial secundario a la salida de líquidos desde la microcirculación<sup>5</sup>. Según una hipótesis, *el edema compromete el flujo sanguíneo local, produciendo insuficiencia vascular y lesión isquémica de las células acinares*<sup>6</sup>.

2. *Lesión primaria de las células acinares.* Este mecanismo interviene de forma más clara en la patogenia de la pancreatitis aguda secundaria a determinados virus (p. ej., parotiditis), fármacos y traumatismos directos del páncreas, así como tras la isquemia secundaria al shock. No se conocen los mecanismos por los que el alcohol favorece la lesión de las células acinares<sup>7</sup>.
3. *Transporte deficiente de proenzimas en el interior de las células acinares.* Se ha demostrado que, tanto cuando existe una obstrucción del conducto pancreático como tras la exposición al alcohol y en modelos animales experimentales de lesión pancreática metabólica, el almacenamiento de las enzimas digestivas en las células acinares es anómalo<sup>8</sup>. En las células normales, las enzimas digestivas y las hidrolasas lisosómicas, una vez sintetizadas en el retículo endoplásmico y envasadas en el aparato de Golgi, son transportadas por vías diferentes. Las enzimas digestivas siguen su camino en los gránulos de zimógeno hacia la superficie apical de las células, mientras que las hidrolasas lisosómicas son transportadas en los lisosomas. Cuando existe una lesión de las células acinares, las proenzimas pancreáticas pasan al compartimiento intracelular, en el que existen hidrolasas lisosómicas, favoreciendo la activación de las proenzimas, la rotura de los lisosomas y la liberación local de enzimas activadas.

No se conoce cuál es el mecanismo por el que el alcohol desencadena la pancreatitis, aunque basándose en algunos estudios experimentales se ha defendido un aumento transitorio de la secreción exoerina del páncreas, la contracción del esfínter de Oddi y un efecto tóxico directo sobre las células acinares. En la actualidad, muchos autores creen que la mayoría de los casos de pancreatitis alcohólica son exacerbaciones bruscas de pancreatitis crónicas, que se manifiestan como una pancreatitis aguda de nueva aparición<sup>7</sup>. Según esta teoría, la ingestión crónica de alcohol estimularía la secreción de un líquido pancreático rico en proteínas, con depósito de tapones proteicos coagulados que obstruirían los pequeños conductos pancreáticos, a lo que seguirían los acontecimientos antes descritos.

**Manifestaciones clínicas.** La manifestación cardinal de la pancreatitis aguda es el dolor abdominal. Su intensidad varía desde leve y molesto a intenso e incapacitante. La sospecha de pancreatitis aguda se confirma fundamentalmente por la elevación de los niveles plasmáticos de amilasa y lipasa, junto con la exclusión de las demás causas de dolor abdominal.

*El cuadro completo de pancreatitis aguda es una urgencia médica de primera magnitud.* El comienzo suele ser brusco y calamitoso, con un «abdomen agudo» que hay que diferenciar del producido por una apendicitis aguda con perforación, una úlcera péptica perforada, una colecistitis aguda con rotura o una oclusión de los vasos mesentéricos con infarto intestinal. El dolor típico es constante e intenso, y suele irradiar a la parte superior de la espalda.

Muchas de las manifestaciones generales de la pancreatitis aguda grave pueden atribuirse al paso a la circulación de enzimas tóxicas, citocinas y otros mediadores, y a la activación

explosiva de la respuesta inflamatoria general, que se traduce en *leucocitosis, hemólisis, coagulación intravascular diseminada, secuestro de líquido, síndrome de dificultad respiratoria del adulto y necrosis grasa difusa.* Pueden producirse un *colapso vascular periférico con shock y necrosis tubular renal aguda* (Fig. 20-6). El rápido desarrollo del shock se debe a la pérdida de volumen sanguíneo y a los trastornos electrolíticos, a la endotoxemia, y a la liberación de citocinas y agentes vasoactivos tales como bradicinina, prostaglandinas, óxido nítrico (NO) y factor de activación plaquetario. Los hallazgos analíticos consisten en una importante elevación de la amilasa y de la lipasa séricas durante las primeras 72 horas, seguida del ascenso creciente de los niveles séricos de lipasa a lo largo de 72 a 96 horas. En el 10 % de los casos se encuentra glucosuria. La precipitación de los jabones de calcio en la necrosis grasa puede producir una hipocalcemia que, si persiste, es un signo de mal pronóstico. En el diagnóstico de la pancreatitis ayuda también la visualización directa del aumento del tamaño del páncreas inflamado en las radiografías de abdomen.

La clave del tratamiento consiste en el «reposo» pancreático, mediante la restricción total de alimentos y líquidos, y la aplicación de medidas de sostén. Aunque la mayoría de los pacientes con pancreatitis terminan recuperándose por completo, un 5 % muere por shock durante la primera semana de la enfermedad. El síndrome de dificultad respiratoria del adulto y la insuficiencia renal aguda son complicaciones de carácter onúso<sup>9</sup>. Los supervivientes pueden presentar secuelas tales como *abscesos pancreáticos estériles o pseudoquistes pancreáticos* (véase más adelante). En el 40 al 70 % de los pacientes con pancreatitis aguda necrotizante, los restos necróticos se infectan, lo que complica aún más la evolución clínica<sup>10</sup>.

## Pancreatitis crónica

*La pancreatitis crónica es una enfermedad que se caracteriza por brotes repetidos de inflamación pancreática leve o*

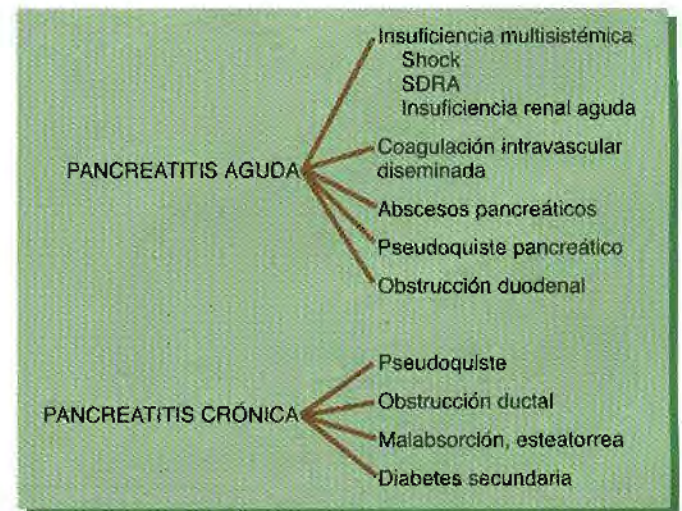


Figura 20-6

Comparación entre las secuelas de las pancreatitis agudas y crónicas.

moderada, con pérdida progresiva de parénquima pancreático y sustitución por tejido fibroso<sup>11</sup>. La distinción fundamental entre las pancreatitis agudas y crónicas radica en si el páncreas era normal antes del ataque sintomático o si, por el contrario, sufría ya una lesión crónica, distinción que, sin embargo, puede resultar imposible de aplicar en la clínica. La enfermedad es muy variada en cuanto a sus manifestaciones, y afecta con mayor frecuencia a varones de mediana edad y, sobre todo, alcohólicos. La enfermedad biliar desempeña un papel menos importante que en la forma aguda de la enfermedad; otros factores que predisponen a la pancreatitis crónica son la hipercalcemia y la hiperlipoproteíнемия. Hasta en el 12 % de los pacientes, la pancreatitis recidivante se asocia a *páncreas divisum*, probablemente debido a la combinación de un sistema ductal anómalo con la estenosis de la papila duodenal. Existen algunas formas relativamente raras de pancreatitis crónica, como son la *pancreatitis tropical no alcohólica* y la *pancreatitis hereditaria familiar*. Esta última comienza durante la infancia y predispone al desarrollo de carcinoma pancreático años más tarde. En el 40 % de todos los pacientes con pancreatitis crónica no se reconocen factores predisponentes.

**Patogenia.** Como ya se mencionó, la distinción entre las causas de las pancreatitis aguda y crónica sigue estando poco clara, por lo que los mecanismos patogénicos de ambos tipos podrían superponerse. No obstante, parece que los siguientes factores desempeñan un papel en las formas crónicas:

1. **Obstrucción ductal por concreciones.** La hipersecreción proteica por las células acinares sin aumento de la secreción de líquidos permite la precipitación de proteínas que, cuando se mezclan con restos celulares, forman tapones ductales. Estos tapones se encuentran en todas las formas de pancreatitis crónica, aunque en los alcohólicos tienden a ser mayores y a formar agregados laminados (cálculos) que contienen precipitados de carbonato cálcico.
2. **Proteínas secretadas.** Se ha propuesto que las células acinares elaboran una proteína de bajo peso molecular, la *li-*

*tostatina*, que normalmente inhibe la precipitación intraluminal de los carbonatos de calcio<sup>12</sup>. La disminución de producción de esta proteína podría favorecer la precipitación y agregación de los cálculos intraluminales. Otra posibilidad es que el alcohol estimule la producción de proteínas anormales, menos solubles<sup>13</sup>.

3. **Estrés oxidativo.** El estrés oxidativo inducido por el alcohol podría generar radicales libres en las células acinares, causando una secreción proteica anormal, necrosis de las células acinares, inflamación y fibrosis.
4. **Fibrosis intersticial.** Se ha propuesto que la pancreatitis aguda pone en marcha una secuencia de fibrosis perilobular, alteración de la forma de los conductos y alteración de la secreción pancreática y del flujo ductal; es la llamada hipótesis «fibrosis-necrosis»<sup>14</sup>. Otra posibilidad es que los metabolitos lipídicos intrapancreáticos anormales puedan desencadenar el desarrollo de fibrosis<sup>15</sup>.

Es probable que la *malnutrición proteico-calórica* desempeñe algún papel en la pancreatitis tropical del Sudeste Asiático y ciertas partes de África, en las que el consumo de alcohol es muy escaso. La rara *pancreatitis hereditaria autosómica dominante* se asocia a la sustitución de una arginina por una histidina en el aminoácido 117 del tripsinógeno. Esta mutación puntual elimina una localización de escisión proteolítica en la enzima activada que, en caso contrario, podría permitir su inactivación<sup>15</sup>.

**MORFOLOGÍA.** La pancreatitis crónica se caracteriza por una **fibrosis de distribución irregular, reducción del número y tamaño de los ácinos con conservación relativa de los islotes de Langerhans y obstrucción variable de los conductos pancreáticos de todos los tamaños** (Fig. 20-7A). Las lesiones tienen una distribución macroscópica lobular y pueden afectar a partes o a la totalidad del órgano. En ge-

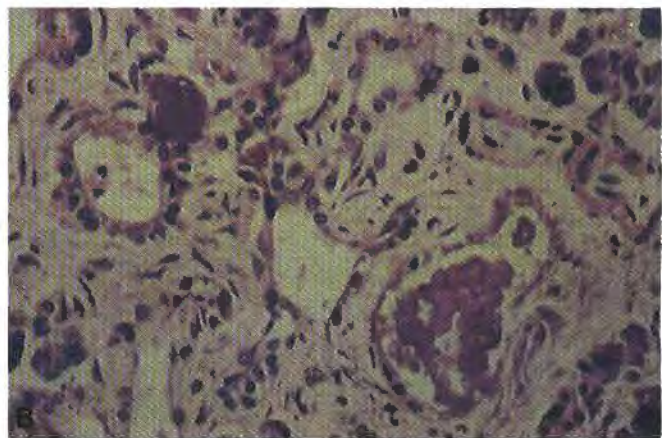


Figura 20-7

Pancreatitis crónica. A. Existen una amplia fibrosis y atrofia que dejan sólo islotes y conductos residuales, con células inflamatorias salpicadas y restos de tejido acinar. B. A mayor aumento, se observan los conductos dilatados con concreciones eosinófilas en las luces.

neral, suele encontrarse inflamación crónica alrededor de los lóbulos y conductos. Los conductos interlobulares e intralobulares están dilatados y contienen tapones proteicos en sus luces. El epitelio ductal puede aparecer atrofiado o hiperplásico, o mostrar metaplasia escamosa y a menudo se encuentran claras concreciones ductales (Fig. 20-7B). Los islotes conservados se hallan inmersos en un tejido esclerosado o formando parte de lóbulos muy alterados y finalmente terminan por desaparecer. Macroscópicamente, la glándula es dura, a veces con conductos muy dilatados y con concreciones calcificadas visibles a simple vista. Es frecuente encontrar pseudoquistes.

**Manifestaciones clínicas.** La pancreatitis crónica es una enfermedad muy variable. Puede manifestarse en forma de ataques repetidos de dolor abdominal de intensidad moderada, como ataques recidivantes de dolor leve o como un dolor persistente que afecta al abdomen y a la espalda. La alteración local puede pasar totalmente inadvertida hasta que aparecen la insuficiencia pancreática y la diabetes, esta última debida a la destrucción de los islotes. En otros casos, los ataques de repetición de ictericia o de indigestión vaga pueden deberse a la alteración del tejido pancreático. Estos episodios pueden ser desencadenados por la ingestión de alcohol, por comidas excesivas (que suponen un aumento de la demanda para el páncreas) o por el uso de opiáceos u otros fármacos.

Para pensar en el diagnóstico de pancreatitis crónica se requiere un alto grado de sospecha. Durante un ataque de dolor abdominal, puede haber fiebre leve y elevaciones ligeras o moderadas de la amilasa sérica. Sin embargo, tras una evolución larga, la destrucción de las células acinares puede hacer que desaparezcan estos indicios diagnósticos. La obstrucción por cálculos biliares puede ponerse de manifiesto por ictericia o elevaciones de los niveles séricos de fosfatasa alcalina. Un hallazgo muy útil es la visualización de calcificaciones en el interior del páncreas con ayuda de la tomografía computarizada (TC) o de la ecografía. La pérdida de peso y la hipoalbuminemia pueden sugerir una insuficiencia pancreática.

En la mayor parte de los casos, la pancreatitis crónica es una enfermedad más incapacitante que potencialmente mortal (Fig. 20-6). Puede dar lugar a una insuficiencia grave del páncreas exocrino con malabsorción crónica y a diabetes mellitus. Alrededor del 10 % de los pacientes desarrollan pseudoquistes. Existe un modesto aumento del riesgo de carcinoma de páncreas, probablemente atribuible más a factores como el tabaco y el alcohol que al efecto causal de la pancreatitis crónica propiamente dicha<sup>16</sup>.

## QUISTES

En el páncreas pueden encontrarse distintos tipos de quistes. La mayor parte son *pseudoquistes* no neoplásicos (véase más adelante); las neoplasias quísticas se estudiarán en la sección sobre tumores.

Se cree que los *quistes congénitos* se deben a una alteración del desarrollo de los conductos pancreáticos. En la *enfermedad poliquistica* (estudiada en el Capítulo 12), es frecuente encontrar quistes renales, hepáticos y pancreáticos en

el mismo enfermo. Los quistes pancreáticos oscilan desde lesiones microscópicas a otras de 3 a 5 cm de diámetro. Están revestidos por un epitelio cúbico, brillante, de tipo ductal o por una capa celular completamente aplanada rodeada por una cápsula fibrosa fina, y tienen un contenido líquido mucoso claro o turbio o seroso. En la *enfermedad de von Hippel-Lindau* (Capítulo 21), se asocian angiomas de la retina y del cerebelo o del tronco encefálico con quistes pancreáticos, hepáticos y renales.

## Pseudoquistes

Los *pseudoquistes* son colecciones circunscritas de secreciones pancreáticas que se forman tras la inflamación del órgano. Hay que distinguirlos de los *abscesos pancreáticos* estériles, constituidos por la necrosis por licuefacción de un parénquima gravemente alterado. A diferencia de los quistes congénitos, ambas entidades carecen de un revestimiento epitelial verdadero. *Los más frecuentes son, con mucho, los pseudoquistes y prácticamente todos ellos se forman tras una pancreatitis aguda o crónica.* También pueden originarse tras un traumatismo abdominal.

**MORFOLOGÍA.** Estos quistes suelen ser solitarios y pueden situarse en el interior de la sustancia del órgano (Fig. 20-8) o inmediatamente adyacentes al páncreas. Se forman por la salida de las secreciones pancreáticas, que pasan desde los conductos alterados al tejido intersticial, donde quedan rodeados por una pared de tejido fibroso que constituye el espacio quístico. El drenaje continuo de líquido puede causar un aumento masivo de tamaño del quiste, que llega a medir 5 ó 10 cm de diámetro.

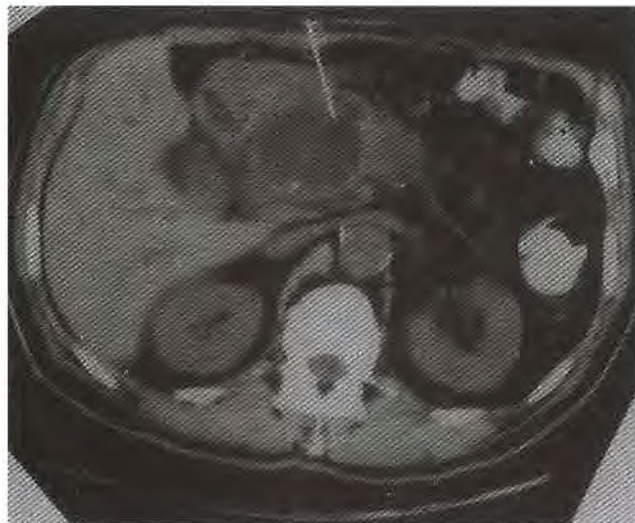


Figura 20-8

Pseudoquiste pancreático. En esta tomografía computarizada de la parte superior del abdomen, aparece una aguja percutánea situada en una gran lesión quística del cuerpo del páncreas (Cortesía de Peter A. Banks, MD, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

Los pseudoquistes producen dolor abdominal y entre sus posibles complicaciones se encuentran la hemorragia y la infección, con peritonitis generalizada. Sin embargo, su importancia clínica reside habitualmente en su hallazgo como lesión abdominal ocupante de espacio en una localización que despierta una fuerte sospecha de neoplasia maligna primitiva. Suelen ser uniloculares, lo que ayuda a distinguirlos de los quistes neoplásicos, que tienen a ser multiloculares.

## TUMORES

En el páncreas, tanto exocrino como endocrino, pueden desarrollarse diversos tipos de tumores benignos y malignos<sup>17</sup>. Los tumores endocrinos se describirán más adelante. La mayor parte de los tumores del páncreas exocrino son neoplasias glandulares, sólidas y malignas, a las que se designa de forma general con el término de *carcinoma de páncreas* y que en la actualidad constituyen un tipo de cáncer frecuente en todo el mundo. No obstante, algunos de ellos son quísticos, en cuyo caso pueden ser lesiones benignas, limítrofes o malignas.

### Tumores quísticos

Los tumores quísticos representan menos del 5 % de todas las neoplasias pancreáticas y son más frecuentes en mujeres ancianas. Suelen afectar al cuerpo o a la cola y se manifiestan como masas indoloras de crecimiento lento. Algunos son neoplasias quísticas multiloculares. Llenas de secreciones mucinosas (*tumores quísticos mucinosos*) similares a las ováricas de los mismos tipos histológicos (Capítulo 24). La única forma de distinguir la variante totalmente benigna (*cistoadenoma*) de su contrapartida maligna (*cistoadenocarcinoma*, Fig. 20-9) es el estudio anatomopatológico tras la extirpación quirúrgica completa, por lo general mediante una pancreatometomía distal. Existe un raro tumor quístico con secreción serosa (*adenoma microquístico*) que casi siempre es benigno.

El *tumor sólido-quístico* (papilar-quístico), poco frecuente, afecta sobre todo a niñas adolescentes y a mujeres menores de

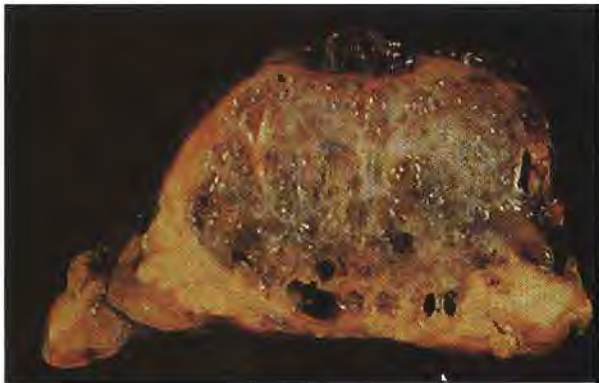


Figura 20-9

Cistoadenocarcinoma mucinoso pancreático. Corte transversal a través de un tumor quístico multiloculado mucinoso situado en el cuerpo del páncreas. El tejido pancreático normal ha desaparecido.

35 años<sup>18</sup>. Se trata de un tumor grande, redondeado, bien circunscrito, que muestra zonas sólidas y quísticas. Histológicamente, las células tumorales son pequeñas y uniformes, y tienen un citoplasma eosinófilo finamente granular. Crecen formando capas sólidas o proyecciones papilares, causan molestias y dolor abdominal y suelen curar con la extirpación.

## Carcinoma de páncreas

En la actualidad, el carcinoma de páncreas es la quinta causa de muerte por cáncer en Estados Unidos, superado sólo por los cánceres de pulmón, colon, mama y próstata<sup>19</sup>. Cada año se identifican 28 000 nuevos pacientes, de los que sólo se espera que 1000 vivan más de 5 años.

**Patogenia y genética.** A diferencia de otros cánceres del aparato digestivo, es poco lo que se sabe acerca de la causa de los que surgen en el páncreas. La influencia ambiental más importante es el tabaco, ya que sus tasas de incidencia son varias veces superiores en los fumadores que en los que no lo son<sup>20</sup>. Se han propuesto otros factores ambientales, como la ingestión crónica de alcohol y el consumo de dietas hipercalóricas ricas en grasas, pero no ha podido establecerse que se trate de factores constantes. El cáncer pancreático afecta con mayor frecuencia a pacientes con pancreatitis crónica<sup>21</sup>, pero tampoco se ha logrado establecer una relación causal con la pancreatitis, ya que en esta población podría haber un consumo de alcohol y tabaco subyacente a la asociación<sup>16</sup>. Lo mismo puede decirse de la asociación entre diabetes y cáncer pancreático, ya que aquella puede ser consecuencia de una pancreatitis crónica. Se han descrito agrupaciones familiares de cáncer de páncreas, pero no se ha detectado ninguna alteración genética. Existe una asociación significativa entre una forma rara de pancreatitis, la pancreatitis recidivante familiar, y esta neoplasia.

En más del 90 % de los cánceres pancreáticos se encuentran mutaciones puntuales en el codón 12 de *K-ras* y en el 60 al 80 % de ellos existen mutaciones de *p53*<sup>22</sup>. Parece que las mutaciones de *K-ras* son el primer acontecimiento, ya que son frecuentes en los enfermos con pancreatitis crónica. Sin embargo, en los estudios de detección selectiva efectuados en pacientes con pancreatitis no se han encontrado datos sugestivos de que ello suponga un riesgo mayor para estos pacientes<sup>23, 24</sup>.

**MORFOLOGÍA.** Aproximadamente el 60 % de los cánceres de este órgano surgen en la cabeza, el 15 % lo hacen en el cuerpo y el 5 %, en la cola; en el 20 % hay una afectación difusa de la glándula. Prácticamente todas estas lesiones son adenocarcinomas originados en el epitelio de los conductos. Algunas secretan mucina y poseen un estroma fibroso abundante. Las lesiones desmoplásicas aparecen como masas duras, arenosas, de color blanco grisáceo. En sus primeros estadios, el tumor infiltra localmente, pero acaba por extenderse hacia las estructuras adyacentes.

Los carcinomas de la cabeza terminan por infiltrar la región de la ampolla, provocando obstrucción al flujo biliar (Fig. 20-10A). También puede producirse

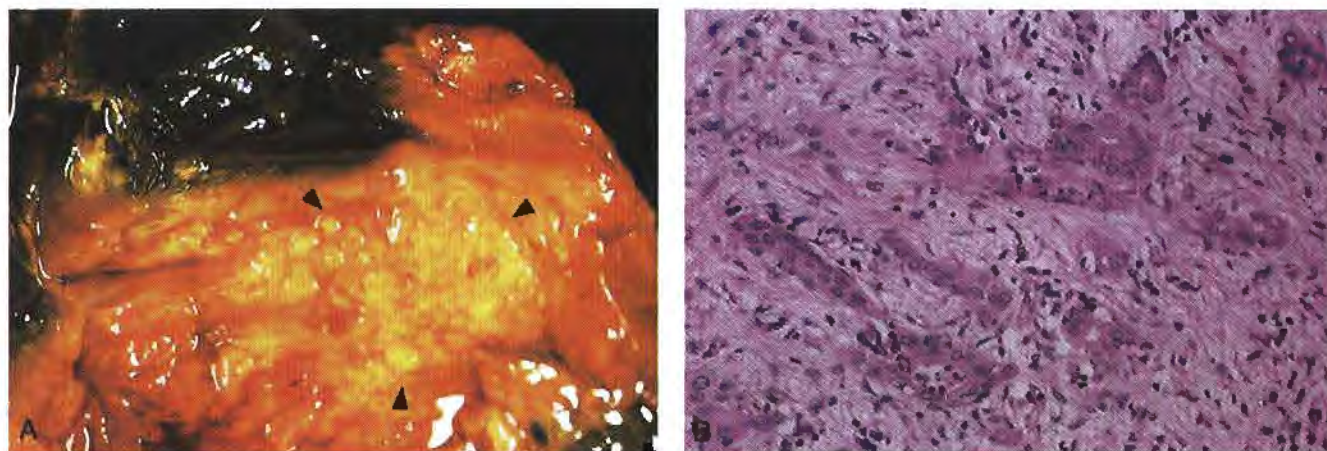


Figura 20-10

Carcinoma del páncreas. A. Corte transversal a través de la cabeza del páncreas y del colédoco adyacente. Se observa una masa tumoral mal definida que ocupa el parénquima pancreático (flechas); el color verdoso del conducto se debe a la obstrucción total del flujo biliar. B. Pueden verse glándulas mal formadas en un estroma fibroso denso en el tejido pancreático normal; existen algunas células inflamatorias. (H-E.)

una ulceración del tumor en la mucosa duodenal. La obstrucción del colédoco provoca, en el 50 % de los pacientes con carcinoma de la cabeza del páncreas, una distensión importante del árbol biliar. Por el contrario, **el carcinoma del cuerpo y de la cola del páncreas no afecta a la vía biliar, por lo que permanece silente durante algún tiempo y, cuando se descubre, puede ser ya muy grande y estar ampliamente diseminado.** Estos tumores se propagan hacia los espacios retroperitoneales, comprimen los nervios adyacentes y, en ocasiones, infiltran el bazo, las suprarrenales, la columna vertebral, el colon transverso y el estómago. Es frecuente la afectación de los ganglios linfáticos peripancreáticos, mesentéricos, epiloícos y del hilio hepático, y el hígado suele encontrarse aumentado de tamaño por los depósitos metastásicos. También se producen metástasis a distancia, sobre todo en los pulmones y el esqueleto.

Microscópicamente, los carcinomas de la cabeza, el cuerpo y la cola del páncreas son iguales. Su aspecto suele ser el de un **adenocarcinoma de moderadamente diferenciado a indiferenciado, que forma estructuras tubulares abortivas o grupos celulares y que muestra un patrón de crecimiento agresivo y muy infiltrante** (Fig. 20-10B). La infiltración tumoral va acompañada de una fibrosis tumoral densa y existe tendencia a la infiltración perineural en el interior del órgano y fuera de él. Las glándulas malignas son anómalas, irregulares, pequeñas y abigarradas y aparecen revestidas por células epiteliales cúbicas o cilíndricas atípicas. Los tumores bien diferenciados constituyen la excepción. Un estudio cuidadoso puede revelar regiones de displasia ductal y de crecimiento tumoral intraductal concordantes con el origen ductal de la mayoría de estos tumores. Alrededor del 10 % adoptan un **patrón adenoescamoso** o un raro patrón de anaplasia extrema con **formación de células gigantes** o con un aspecto histológico **sarcomatoide**. Algunos raros carcinomas derivan de las células acinares (**carci-**

**noma de células acinares**) y se distinguen por el aspecto hinchado, poligonal y eosinófilo de las células que los forman.

**Manifestaciones clínicas.** De lo comentado anteriormente se desprende que los carcinomas del páncreas pasan inadvertidos hasta que su crecimiento produce alteraciones en las estructuras vecinas. El dolor comienza cuando erosionan la pared posterior del abdomen y afectan a las fibras nerviosas que por allí transcurren. Éste suele ser el primer síntoma, pero en el momento en que se encuentra, el cáncer suele ser ya incurable. La mayor parte de los carcinomas de la cabeza se asocian a ictericia, pero es raro que este signo llame la atención hacia un cáncer infiltrante en una fase lo bastante temprana. La pérdida de peso, la anorexia y el malestar y la debilidad generalizadas tienden a aparecer cuando la enfermedad está en estadios avanzados. La **tromboflebitis migratoria**, conocida como **signo de Trousseau**, afecta al 10 % de los pacientes y se atribuye a la producción de factores que estimulan la agregación plaquetaria y de factores procoagulantes por parte del tumor o de los productos de su necrosis (Capítulo 5). Irónicamente, Trousseau diagnosticó su propia neoplasia mortal cuando desarrolló estas trombosis que aparecen y desaparecen de forma espontánea.

La evolución sintomática del carcinoma pancreático es breve y progresiva. Pese a la tendencia de las lesiones de la cabeza a obstruir el sistema biliar, menos del 15 % de todos los tumores pancreáticos son extirpables en el momento de su diagnóstico. Existe una investigación continua de posibles pruebas bioquímicas que permitan identificar la presencia de estos tumores<sup>26</sup>. Como se mencionó ya, no se ha demostrado que las pruebas de detección selectiva de las mutaciones de *K-ras* sean útiles<sup>23,25</sup>. Aunque los niveles de muchas enzimas y antígenos (p. ej., antígenos carcinoembrionario y CA 19-9) están elevados, son marcadores poco fiables. Se ha demostrado la utilidad diagnóstica de algunas técnicas, como la ecografía y la TC; la realización de biopsias percutáneas con aguja puede evitar la necesidad de proceder a una laparotomía exploradora.



## El páncreas endocrino

El páncreas endocrino consta de alrededor de 1 millón de grupos microscópicos de células, los islotes de Langerhans. En el adulto, el peso del conjunto de los islotes es sólo de 1 a 1.5 gramos. Embriológicamente, las células de los islotes son de origen endodérmico y se forman en muchos puntos a lo largo del sistema tubuloductal pancreático. El primer signo de formación de islotes en el feto humano se observa hacia las semanas 9 a 11 de gestación<sup>27</sup>.

La mayoría de los islotes del adulto miden de 100 a 200 µm de diámetro y están formados por cuatro tipos principales de células y otros dos tipos menos importantes. Los cuatro principales son β, α, δ y PP (polipéptido pancreático), que representan alrededor del 68 %, 20 %, 10 % y 2 %, respectivamente, de la población celular total del islote. Es posible diferenciarlos morfológicamente por sus propiedades tintoriales, por las características ultraestructurales de sus gránulos y por su contenido hormonal (Fig. 20-11).

Como se describirá al comentar la diabetes, las células β producen insulina. Los gránulos intracelulares que contienen esta hormona poseen una matriz cristalina con perfiles rectangulares, rodeados por un halo. Las células α secretan glucagón, sustancia que provoca hiperglucemia debido a su actividad glucogenolítica en el hígado. Las gránulos de las células α son redondeados, con membranas íntimamente adosadas y un centro denso. Las células δ contienen somatostatina, sustancia que inhibe la liberación tanto de insulina como de glucagón; sus gránulos son grandes, pálidos y se encuentran íntimamente adosados a la membrana. Las células PP tienen un polipéptido pancreático peculiar, que ejerce diversos efectos en el aparato digestivo, como son la estimulación de la secreción de gastrina y de enzimas intestinales y la inhibición de la motilidad intestinal. Estas células poseen gránulos pequeños y oscuros y se encuentran dispersas por el componente exocrino de este órgano, además de formar parte de los islotes.

Los otros dos tipos celulares menos frecuentes son las células D1 y las células enterocromafines. Las primeras elaboran el polipéptido intestinal vasoactivo (VIP), hormona que induce glucogenólisis e hiperglucemia, además de estimular la secreción de líquido gastrointestinal y provocar diarrea secretora. Las células enterocromafines sintetizan serotonina y son el origen de los tumores pancreáticos que producen el síndrome carcinoide (Capítulo 18).

A continuación se considerarán los dos trastornos más importantes de las células de los islotes: la diabetes mellitus y los tumores insulares.

### DIABETES MELLITUS

La diabetes mellitus es un trastorno crónico del metabolismo de los carbohidratos, las grasas y las proteínas. Su característica distintiva es el defecto o el déficit de la respuesta de secreción de insulina, con alteración del uso de los carbohidratos (glucosa) y la consiguiente hiperglucemia. Alrededor

del 3 % de la población mundial, es decir, unos 100 millones de personas, sufren diabetes, lo que hace de este proceso una de las enfermedades no contagiosas más frecuentes.

### Clasificación e incidencia

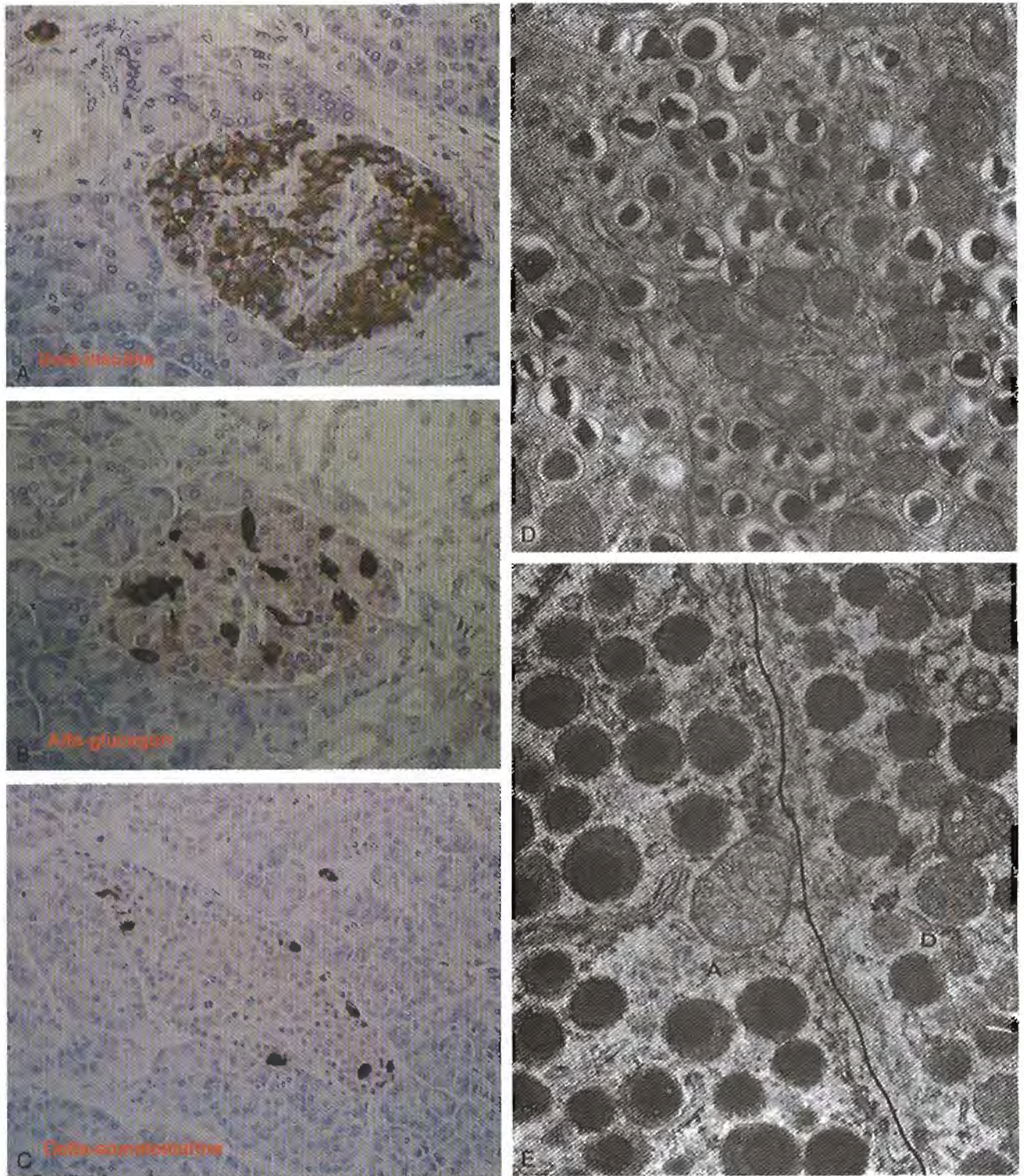
La diabetes mellitus comprende un grupo heterogéneo de trastornos cuya característica común es la hiperglucemia. Puede ser secundaria a cualquier enfermedad que produzca una destrucción masiva de los islotes pancreáticos, como sucede en la pancreatitis, los tumores, algunos fármacos, la sobrecarga de hierro (hemocromatosis), determinadas endocrinopatías genéticas o adquiridas, y la extirpación quirúrgica del órgano (Tabla 20-2)<sup>28</sup>. Sin embargo, las formas más frecuentes e importantes de diabetes mellitus se deben a trastornos primarios del sistema de señalización entre las células de los islotes y la insulina. Estas formas pueden dividirse en dos variantes comunes (tipo 1 y tipo 2), que difieren en sus patrones de herencia, sus respuestas a la insulina y sus causas. Junto a ellas, existen otros defectos genéticos específicos de las funciones de las células β, que son menos frecuentes (Tabla 20-3).

- La diabetes tipo 1, también llamada diabetes mellitus insulino dependiente (DMID) y antes conocida como diabetes juvenil, constituye alrededor del 10 % de todos los casos de diabetes primaria.
- La mayor parte del 80-90 % restante de afectados sufren la llamada diabetes tipo 2, o diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID), antiguamente denominada diabetes del adulto.
- El tercer grupo, conocido en general como diabetes juvenil de inicio en la madurez (MODY, maturity-onset diabetes of the young), se debe a defectos genéticos de la función de las células β. Este grupo representa menos del 5 % de todos los casos. La MODY se manifiesta por hiperglucemia leve y se transmite con carácter autosómico dominante (véase también «Patogenia»).

Debe insistirse en que, aunque los tipos más importantes de diabetes obedecen a mecanismos patogénicos diferentes, las complicaciones a largo plazo en los vasos sanguíneos, los riñones, los ojos y los nervios son similares, y constituyen las causas más importantes de morbilidad y mortalidad asociadas a la diabetes.

Se calcula que esta enfermedad afecta a 13 millones de personas en Estados Unidos, aunque sólo la mitad de ellas son diagnosticadas clínicamente. Con una tasa de mortalidad anual de alrededor de 54 000 personas, la diabetes es la séptima causa de muerte en ese país<sup>19</sup>. Su prevalencia aumenta con la edad, de forma que alrededor del 50 % de los pacientes tienen más de 55 años. Se calcula que, para la población estadounidense, el riesgo de desarrollar diabetes de tipo 2 a lo largo de la vida varía del 5 al 7 %; en cuanto a la diabetes de tipo 1, el riesgo es del 0.5 %.





**Figura 20-11**

Tinción con inmunoperoxidasa que muestra la reacción oscura de la insulina en las células  $\beta$  (A), del glucagón en las células  $\alpha$  (B) y de la somatostatina en las células  $\delta$  (C). D, Microfotografía electrónica de varias células  $\beta$  con los gránulos característicos unidos a la membrana; poseen núcleos a menudo rectangulares con halos claros. E, Partes de una célula  $\alpha$  (izquierda) y otra  $\delta$  (derecha) que también contienen gránulos, aunque íntimamente unidos a las membranas. Los gránulos de las células  $\alpha$  tienen un centro redondeado más denso. (Microfotografías electrónicas cortesía del Dr. A. Like, University of Massachusetts Medical School, Worcester, MA.)

**Tabla 20-2. TIPOS DE DIABETES MELLITUS**

**Diabetes primaria**

- Tipo 1 (antes diabetes mellitus insulino dependiente, DMID)
- Tipo 2 (antes diabetes mellitus no insulino dependiente, DMNID)
- Defectos genéticos de la función de las células β (incluida la diabetes juvenil de inicio en la madurez [MODY])
  - Cromosoma 2, HNF 4α (MODY 1)
  - Cromosoma 7, glucocinasa (MODY2)
  - Cromosoma 12, HNF 1α (MODY3)
  - DNA mitocondrial
  - Otros defectos genéticos

**Diabetes secundaria**

- Infecciosa
  - Rubéola congénita
  - Citomegalovirus
- Endocrinopatías (p.ej., tumores suprarrenales, hipofisarios)
- Fármacos (corticosteroides, pentamidina, Vacor)
- Otros trastornos genéticos (p. ej., síndrome de Down)
- Diabetes mellitus gestacional

HNF, factor nuclear hepatocitario.

Modificado de Report of the Executive Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Diabetic Care 20:1183-1197, 1997.

**Patogenia**

La patogenia de ambos tipos de diabetes se expondrá por separado, aunque primero se hará una breve revisión del metabolismo normal de la insulina, ya que muchos aspectos de la liberación y de la acción de esta hormona son importantes para comprender la patogenia de la enfermedad.

**FISIOLOGÍA DE LA INSULINA**

La homeostasis normal de la glucosa está estrechamente regulada por tres procesos relacionados entre sí: *la producción de glucosa en el hígado, la captación y utilización de la glu-*

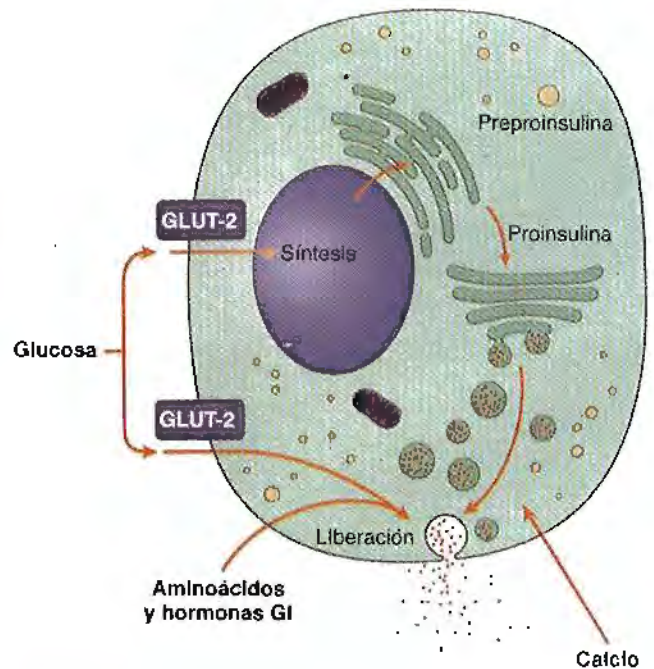
*cosa por los tejidos periféricos, y la secreción de insulina.* El gen de la insulina se expresa en las células β de los islotes pancreáticos (Fig. 20-12). La *preproinsulina* se sintetiza a partir del mRNA de la insulina en el *retículo endoplásmico rugoso*, desde donde se libera hacia el *aparato de Golgi*. Allí, una serie de reacciones proteolíticas catalizadas por las convertasas de la prohormona generan la *insulina* madura y un péptido procedente de la rotura de la preproinsulina, el *péptido C*<sup>29</sup>. Estas dos sustancias se almacenan en los gránulos de secreción y se secretan juntas cuando la célula recibe el estímulo fisiológico adecuado.

*El estímulo más importante para la síntesis y liberación de la insulina es la glucosa.* La elevación de los niveles sanguíneos de glucosa conlleva la captación de ésta por las células β, captación facilitada por una proteína transportadora de la glucosa que es independiente de la insulina y a la que se denomina GLUT-2. Este proceso pone en marcha una *liberación inmediata de insulina*, probablemente la que existía almacenada en los gránulos de las células β. Cuando el estímulo persiste y se asocia a la *estimulación colinérgica* normal procedente del sistema nervioso autónomo, se produce una respuesta *tardía y prolongada*, consistente en la *síntesis activa de insulina*. Otros agentes, como las hormonas intestinales y determinados aminoácidos (leucina y arginina), además de las sulfonilureas, estimulan la liberación de insulina, pero no su síntesis.

*La insulina es una de las hormonas anabólicas más importantes. Es necesaria para:* 1) *el transporte de glucosa y aminoácidos a través de las membranas celulares.* 2) *la formación de glucógeno en el hígado y en los músculos esqueléticos.*

**Tabla 20-3. DIFERENCIAS ENTRE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1 Y TIPO 2**

	Tipo 1 (DMID)	Tipo 2 (DMNID)
<b>Clinicas</b>	Comienzo < 20 años. Peso normal. Descenso de la insulinemia. Anticuerpos anticélulas de los islotes. Cetoacidosis frecuente.	Comienzo > 30 años Obesidad Insulinemia normal o alta No anticuerpos anticélulas de los islotes Cetoacidosis rara
<b>Genéticas</b>	50 % de concordancia en gemelos. Asociada a HLA-D.	90-100 % de concordancia en gemelos No asociada a HLA
<b>Patogenia</b>	Autoinmunidad, mecanismos inmunopatológicos. Grave déficit de insulina.	Resistencia a la insulina Déficit relativo de insulina
<b>Células de los islotes</b>	Insulinitis precoz. Gran atrofia y fibrosis. Ausencia de células β.	No insulinitis Atrofia focal y depósitos de amiloide Leve carencia de células β



**Figura 20-12**

Síntesis y secreción de insulina. La glucosa estimula tanto la síntesis como la secreción dependiente del calcio, mientras que otros agentes, como los aminoácidos y ciertas hormonas gastrointestinales, estimulan sólo la secreción. GLUT-2 es un transportador de glucosa independiente de la insulina que facilita el paso de la glucosa al interior de la célula.

3) la conversión de la glucosa en triglicéridos, 4) la síntesis de ácidos nucleicos y 5) la síntesis de proteínas. Su principal función metabólica consiste en aumentar la velocidad del transporte de la glucosa hacia el interior de determinadas células del organismo (Fig. 20-13)<sup>30</sup>. Estas células son las musculares estriadas (entre ellas las del miocardio), los fibroblastos y los adipocitos que, en conjunto, representan alrededor de dos tercios del peso corporal total. Junto a estos efectos metabólicos, la insulina y los factores de crecimiento similares a la insulina inician la síntesis de DNA en determinadas células y estimulan su crecimiento y diferenciación.

La acción de la insulina en las células diana se ejerce, en primer lugar, mediante la unión de la insulina a su receptor, lo que hace que el número y función de éstos sea importante para la regulación de la acción de la hormona. El receptor de insulina está formado por dos subunidades glucoproteínas,  $\alpha$  y  $\beta$ , de las que la subunidad  $\beta$  posee actividad de tirosina cinasa en la región situada en el citosol celular. La unión entre la insulina y el receptor desencadena una cascada de respuestas intracelulares, como son la activación del DNA y de la síntesis de proteínas, la activación de las vías metabólicas anabólicas y la inhibición de las vías catabólicas (Fig. 20-13)<sup>31</sup>. Uno de los primeros efectos importantes de la insulina en los tejidos efectores consiste en la translocación de las protei-

nas (o unidades) de transporte de glucosa (GLUT) del aparato de Golgi a la membrana plasmática, lo que facilita la captación celular de glucosa. Existen distintas formas de GLUT, que difieren según su distribución en los tejidos, su afinidad por la glucosa y su sensibilidad a la estimulación por la insulina. La GLUT-4, presente en el músculo estriado y en el tejido adiposo, es el principal transportador regulado por la insulina. Por otra parte (y como muestra la Fig. 20-12), la GLUT-2, existente en los hepatocitos y en las células  $\beta$  del páncreas, no depende de la insulina y actúa facilitando el rápido equilibrio de la glucosa entre los compartimientos extracelular e intracelular. Por tanto, mientras que los tejidos periféricos utilizan GLUT-4 para extraer la glucosa de la sangre, la GLUT-2 actúa fundamentalmente como un conducto para la función pancreática y hepática en el asa de retroalimentación entre glucosa e insulina.

Una característica peculiar de la diabetes mellitus es la alteración de la tolerancia a la glucosa, fenómeno que puede ponerse de manifiesto mediante un estudio de sobrecarga, como la prueba de tolerancia oral a la glucosa, en la que se determinan los niveles de la glucemia minutos a horas después de la administración de una dosis oral del carbohidrato. En las personas normales, la elevación de la glucemia es sólo moderada, y una neta respuesta de insulina pancreática garantiza el retorno a la normoglucemia en el plazo de una hora. En los diabéticos y en los pacientes con estadios preclínicos de la enfermedad, la glucemia alcanza niveles excesivamente elevados que se mantienen durante períodos prolongados. Este fenómeno puede ser debido a una falta absoluta de liberación de insulina pancreática, a una alteración de la respuesta de los tejidos a la insulina o a ambas cosas. Conviene observar que, según los programas de detección selectiva en los que se utiliza la prueba de tolerancia a la glucosa, las tasas de prevalencia de la diabetes preclínica (fundamentalmente de tipo 2) son las mismas que las de la enfermedad clínicamente diagnosticada, es decir, de alrededor del 3%.

## PATOGENIA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1

Esta forma de diabetes se debe a una carencia intensa y absoluta de insulina, causada por la reducción de la masa de células  $\beta$ . La diabetes tipo 1 suele desarrollarse durante la infancia, y se hace evidente y grave durante la pubertad. Los pacientes dependen de la administración de insulina para su supervivencia, de donde procede el término previamente utilizado de diabetes mellitus insulino dependiente (DMID). Sin insulina, estos enfermos desarrollan graves complicaciones metabólicas, como la cetoacidosis aguda y el coma diabético.

La destrucción de las células de los islotes se debe a tres mecanismos relacionados entre sí: la susceptibilidad genética, la autoinmunidad y la agresión ambiental. En la Figura 20-14, se representa una posible secuencia de acontecimientos en la que intervienen estos tres mecanismos. Se cree que la susceptibilidad genética está relacionada con alelos específicos de clase II del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) que predisponen a determinadas personas a desarrollar autoinmunidad frente a las células  $\beta$  de los islotes. La reacción autoinmunitaria se desarrolla de forma espontánea o, lo que es más probable, a consecuencia de un acontecimiento ambiental que altera a las células  $\beta$ , haciendo que se vuelvan inmunogé-

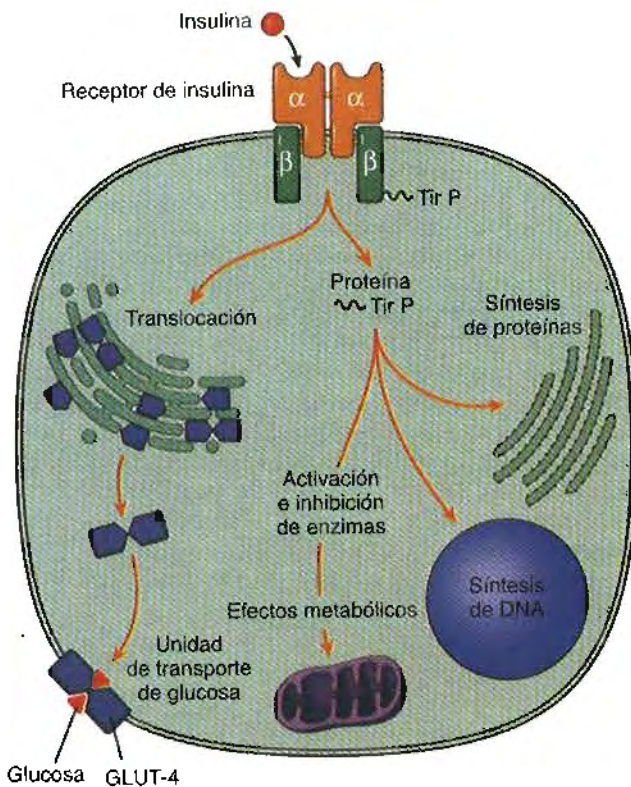


Figura 20-13

Acción de la insulina en una célula diana. La insulina se une a la subunidad  $\alpha$  del receptor de insulina y activa la autofosforilación de la subunidad adyacente  $\beta$  por la proteína cinasa específica de la tirosina. De este modo se pone en marcha una cascada de acontecimientos que estimulan la síntesis de DNA y de proteínas (anabolismo), y la translocación de las unidades de transporte de glucosa (proteínas GLUT) desde el aparato de Golgi a la membrana plasmática

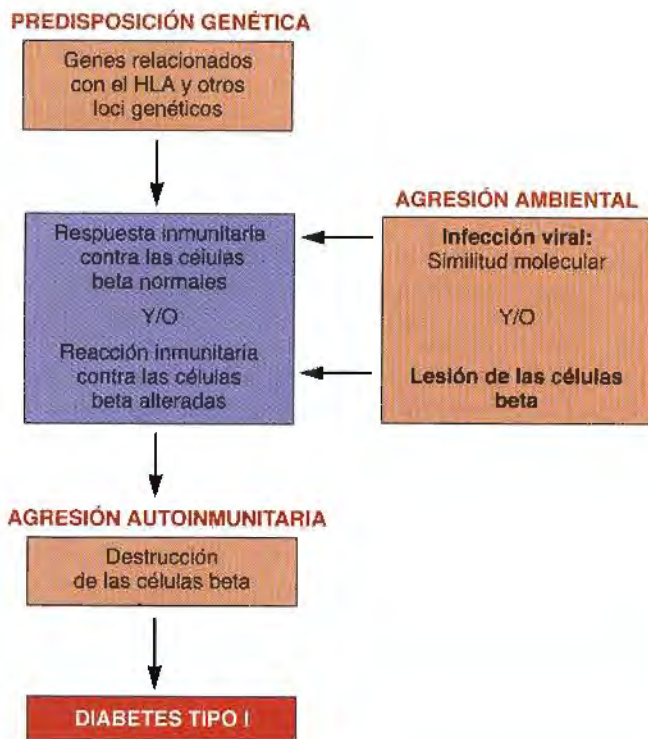


Figura 20-14

Esquema simplificado que muestra las vías de destrucción de las células  $\beta$  y el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 1 (insulinodependiente). Se cree que el primer paso es una agresión ambiental, posiblemente una infección viral, que provoca un ataque autoinmunitario a las células  $\beta$  en las personas genéticamente susceptibles. La base de la agresión ambiental puede consistir en una similitud molecular, por la que el antígeno del virus desencadena un ataque autoinmunitario contra un antígeno similar presente en las células  $\beta$ , o una lesión directa de estas células, que induce en ellas la expresión anormal de antígenos.

nicas. La diabetes franca aparece cuando la mayoría de las células  $\beta$  han sido ya destruidas (Fig. 20-15). Revisemos ahora los tres mecanismos de esta secuencia.

**Susceptibilidad genética.** La diabetes mellitus tipo 1 afecta sobre todo a personas procedentes del norte de Europa, mientras que es mucho menos frecuente en otros grupos raciales, como negros, nativos americanos y asiáticos. Pueden encontrarse grupos familiares, y alrededor del 6 % de los hijos de los parientes de primer grado de los pacientes con diabetes tipo 1 desarrollarán la enfermedad. En los gemelos homocigotos, el riesgo de concordancia acumulada (es decir, el riesgo de que la enfermedad afecte a los dos gemelos) es del 70 % entre el nacimiento y los 35 años<sup>32</sup>. El hecho de que esta cifra no sea del 100 % implica que la penetrancia del rasgo de susceptibilidad genética es incompleta o que existen otros factores ambientales que también desempeñan algún papel.

Al menos uno de los genes de susceptibilidad para la diabetes de tipo 1 se encuentra en la región que codifica a los antígenos de clase II del MHC en el cromosoma 6p21 (HLA-D)<sup>33</sup>. Recuerdese (Capítulo 7) que la región HLA-D contiene tres clases de genes (DP, DQ y DR), que las moléculas de clase II son muy polimorfas y que cada una de ellas tiene numerosos alelos. Alrededor del 95 % de los pacientes de raza blanca con diabetes tipo 1

tiene alelos HLA-DR3, HLA-DR4 o ambos, en tanto que la prevalencia de estos antígenos en la población general es sólo del 45 %. Existe una asociación aún más fuerte con determinados alelos (como DBQ1\*0302), que se encuentran en desequilibrio de enlace (es decir, coheredados) con los genes HLA-DR. Es interesante señalar que, aparentemente, el riesgo de diabetes tipo 1 de la población blanca reside en las cadenas del péptido HLA-DQ  $\beta$  con diferencias de aminoácidos de la región cercana a la hendidura captadora de antígeno de la molécula.

Se cree que las variaciones genéticas de la molécula de clase II HLA pueden alterar el reconocimiento del receptor de la célula T o modificar la presentación de los antígenos por variaciones de la hendidura de captación del antígeno. Por tanto, los genes HLA de clase II podrían influir en el grado de capacidad de respuesta inmunitaria de las células pancreáticas a un autoantígeno, o bien la presentación de un autoantígeno de las células  $\beta$  podría hacerse de forma que incitara una respuesta inmunitaria anormal.

Además de la influencia establecida de los genes relacionados con el HLA, el estudio del genoma humano revela que existen alrededor de otras 20 regiones cromosómicas asociadas, de forma independiente entre sí, con la predisposición a la enfermedad. Hasta la fecha, las regiones encontradas son 11p15 (la región del gen de la insulina) y las que codifican loci de la glucocinasa y de los péptidos receptores de células T<sup>35</sup>. En conjunto, todas ellas no representan más del 10 % del riesgo genético<sup>36</sup>. En años venideros se prestará una gran atención al estudio de estos y otros genes.

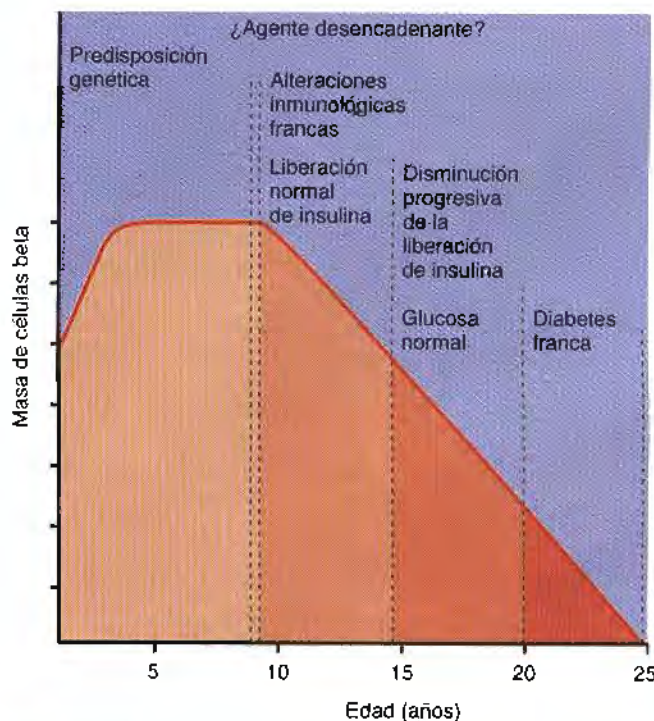


Figura 20-15

Fases del desarrollo de la diabetes mellitus tipo  $\beta$ -1. Las fases discurren de izquierda a derecha, y la masa hipotética de células beta se representa en relación con la edad. (Tomado de Eisenbarth GE: Type 1 diabetes —a chronic autoimmune disease. *New Engl J Med* 314:1360, 1986. Copyright © 1986. Massachusetts Medical Society. Derechos reservados.)

**Autoinmunidad.** Aunque la instauración de la diabetes mellitus tipo 1 es repentina, de hecho la enfermedad se debe a una agresión autoinmunitaria crónica a las células  $\beta$ , cuyo inicio suele haberse producido muchos años antes de que la enfermedad se manifieste<sup>37</sup>. Las características clásicas del proceso (hiperglucemia y cetosis) aparecen en etapas avanzadas de su evolución, cuando la destrucción afecta a más del 90 % de las células  $\beta$ . Las pruebas que respaldan la importancia del mecanismo autoinmunitario son:

- *La infiltración inflamatoria rica en linfocitos («insulitis»),* que se observa tanto en los islotes durante las primeras fases de la enfermedad como en los modelos animales de diabetes autoinmunitaria (véase Fig. 20-19A). El infiltrado está formado sobre todo por linfocitos T CD8, con un componente variable de células T CD4 y de macrófagos. En el caso de los animales con diabetes autoinmunitaria, las células CD4 pueden transferir la enfermedad a animales normales, lo que establece la primacía de la autoinmunidad celular en la diabetes tipo 1<sup>38</sup>.
- *La insulitis se asocia al aumento de la expresión de moléculas MHC de clase I y a la expresión aberrante de moléculas MHC de clase II en las células  $\beta$ .* (Sin embargo, la expresión de las moléculas aberrantes de clase II del MHC no es un requisito imprescindible para que aparezca la enfermedad<sup>39</sup>.) Esta expresión aberrante se debe en parte a *citocinas producidas localmente* (p. ej., interferón  $\gamma$  [IFN- $\gamma$ ]) secretadas por las células T activadas<sup>40</sup>. La alteración genética de una citocina que induce la producción de IFN- $\gamma$  favorece el desarrollo de diabetes en un modelo murino<sup>41</sup>. No se sabe con certeza si la expresión normal de los genes del MHC es la causa o una consecuencia de la insulitis.
- *Alrededor del 70-80 % de los pacientes con diabetes de tipo 1 tienen autoanticuerpos frente a las células de los islotes,* dirigidos contra antígenos intracelulares como la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD), el «autoantígeno 2 del islote» (IA-2, una tirosina fosfatasa), la insulina y gangliósidos<sup>42</sup>. No se sabe si estos u otros autoantígenos intervienen en la producción de la lesión de las células  $\beta$ . Según estudios recientes efectuados en un modelo animal, las células T que reaccionan frente a GAD intervienen en la patogenia de la diabetes tipo 1<sup>43</sup>, lo que sugiere que los anticuerpos frente a GAD se forman *después* de haberse producido la lesión de las células  $\beta$  mediada por las células T. Sea cual sea su origen, *los autoanticuerpos GAD pueden detectarse mucho antes de que aparezcan los síntomas clínicos*<sup>44</sup>. Además, la presencia simultánea de anticuerpos anti GAD, IA-2 e insulina hace que el riesgo de desarrollar una diabetes clínica en los 5 años siguientes sea casi del 100 %<sup>44</sup>. Los pacientes asintomáticos de los enfermos con diabetes tipo 1 (con el consiguiente riesgo de sufrir la enfermedad) desarrollan autoanticuerpos frente a las células de los islotes meses o años antes de que aparezca una diabetes franca. Alrededor del 10 % de las personas con diabetes tipo 1 tienen también otros trastornos autoinmunitarios específicos de órgano, como una enfermedad de Graves, una enfermedad de Addison o una úroiditis.

En resumen, *existen pruebas abrumadoras que implican a la autoinmunidad y a la lesión de mecanismo inmunitario como causas de la pérdida de células  $\beta$  en la diabetes tipo 1.* De

becho, se ha demostrado que el tratamiento inmunosupresor mejora este tipo de diabetes en los animales de experimentación y en los niños con los estadios iniciales de la enfermedad.

**Factores ambientales.** Admitiendo que existe una susceptibilidad genética que predispone a la destrucción autoinmunitaria de las células de los islotes, ¿qué es lo que desencadena la reacción autoinmunitaria? Aunque en la mayoría de los casos no se conoce la respuesta a esta pregunta, son muchos los datos que sugieren la implicación de factores ambientales. El riesgo de desarrollar una diabetes tipo 1 es de 60 a 70 veces mayor en los niños finlandeses que en los coreanos. En el noroeste de Estados Unidos, la incidencia de esta enfermedad en los niños menores de 15 años se triplicó desde finales de los años 1960. En tres estudios realizados en Japón, Israel y Canadá, se observó que el riesgo de diabetes en los emigrantes es más cercano al existente en el país de destino que al del país de donde proceden.

**Virus.** Ciertos estudios epidemiológicos apoyan la acción de los virus. Desde hace mucho tiempo se sabe que el diagnóstico de casos nuevos muestra tendencias estacionales, a menudo similares a las de la prevalencia de infecciones virales frecuentes; así, se ha establecido una relación entre los virus coxsackie del grupo B y las enfermedades pancreáticas, entre ellas la diabetes<sup>45</sup>. Otras infecciones virales implicadas son la parotiditis, el sarampión, el citomegalovirus, la rubéola y la mononucleosis infecciosa. Aunque son muchos los virus que poseen tropismo por las células  $\beta$ , la lesión celular viral directa rara vez es lo bastante grave como para provocar una diabetes mellitus.

Para justificar la intervención de los virus se han propuesto varias hipótesis. *Una es que los virus producen una lesión leve de las células  $\beta$ , a la que sigue una reacción autoinmunitaria frente a antígenos hasta entonces secuestrados en las células intactas y ahora alteradas por los virus en personas con susceptibilidad ligada al HLA.* Así, la diabetes tipo 1 sería un raro resultado final de algunas infecciones virales relativamente frecuentes, resultado demorado por el largo período de latencia necesario para que se produzca la pérdida autoinmunitaria progresiva de las células  $\beta$  y que dependería de los efectos modificadores de la carga genética, en especial de las moléculas de clase II del MHC.

*Otra hipótesis se basa en la aparición de una respuesta inmunitaria frente a una proteína viral que compartiría secuencias de aminoácidos con una proteína de las células  $\beta$  («similitud molecular»).* Por ejemplo, la GAD de las células de los islotes tiene una secuencia de 6 aminoácidos idéntica a otra del complejo replicativo P2-C del virus coxsackie B4. El cruce inmunológico frente a proteínas propias podría producirse bien a partir de la activación de linfocitos autorreactivos preexistentes, provocada por el virus, bien a partir del desarrollo de una respuesta inmunitaria frente al neoantígeno viral. Por último, recientemente se identificó un genoma *retroviral* endógeno en los islotes de los diabéticos que actúa también como superantígeno (Capítulo 7)<sup>47</sup>. No se sabe si el virus es un factor desencadenante, un factor activador o, simplemente, un marcador de la diabetes<sup>48</sup>.

**Otros.** La exposición antigénica puede proceder también de otras fuentes. Aunque se trata de un aspecto controvertido, se ha descrito que el riesgo de desarrollo de diabetes tipo 1 en los niños que ingieren *derivados de la leche de vaca* en etapas tempranas de la vida (antes de los 4 meses) es 1.5 veces mayor

que los que no lo hacen, lo que hace surgir el espectro de un antígeno de la leche de vaca que produciría una reacción cruzada<sup>49</sup>. Se conocen varias *toxinas químicas*, entre ellas la estreptozotocina, el aloxano y la pentanidina, que provocan la destrucción de las células de los islotes de los animales. En el hombre, la pentanidina, un fármaco usado en el tratamiento de infecciones por parásitos, se asocia en ocasiones al desarrollo de una diabetes de aparición brusca, y también se han comunicado casos de diabetes diagnosticados tras la ingestión, accidental o con fines suicidas, de Vacor, un agente farmacológico utilizado como raticida. Estas sustancias actúan directamente, en las células de los islotes, o indirectamente, desencadenando una reacción autoinmunitaria destructiva.

## PATOGENIA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

A pesar de lo mucho que se ha progresado en los últimos años en su conocimiento, la patogenia de la diabetes tipo 2 sigue siendo enigmática. No existen pruebas de que en ella intervenga ningún mecanismo autoinmunitario. Está claro que la forma de vida desempeña un papel importante, como lo demuestra la obesidad. No obstante, *los factores genéticos son incluso más importantes que en la diabetes tipo 1*. En los gemelos homocigotos, la concordancia oscila del 60 al 80 %. En los parientes de primer grado de los pacientes con diabetes tipo 2 (y en los gemelos no homocigotos), el riesgo de desarrollar la enfermedad es del 20-40 %, mientras que la cifra cae a 5-7 % en la población general.

A diferencia de la diabetes tipo 1, en la de tipo 2 no existe relación alguna con los genes HLA. Por el contrario, *los estudios epidemiológicos indican que la diabetes tipo 2 parece ser el resultado de un conjunto de múltiples defectos o polimorfismos genéticos, cada uno de los cuales aporta su propio riesgo y es modificado por los factores ambientales*<sup>50</sup>.

*Los dos defectos metabólicos que caracterizan a la diabetes tipo 2 son: 1) una alteración de la secreción de insulina por las células  $\beta$  y 2) una disminución de la respuesta de los tejidos periféricos a la insulina (resistencia a la insulina)* (Fig. 20-16). La primacía del defecto de secreción o de la resistencia a la insulina es objeto de un debate continuo.

**Alteración de la secreción de insulina por las células  $\beta$ .** En las poblaciones con riesgo de desarrollo de la diabetes tipo 2 (parientes de enfermos), se observa una discreta hiperinsulinemia que se atribuye a la respuesta excesiva de las células  $\beta$  a las elevaciones fisiológicas de la glucemia. Cuando la enfermedad se manifiesta clínicamente, el patrón de secreción de la insulina experimenta un cambio sutil. En las primeras fases de la enfermedad, parece que la secreción de la hormona es normal, sin descenso de sus niveles plasmáticos. Sin embargo, se pierde el patrón pulsátil, oscilante, normal de la secreción de insulina, mientras que la primera fase rápida de secreción hormonal desencadenada por la glucosa está amortiguada. En conjunto, éstas y otras observaciones indican que, más que un déficit de la síntesis de insulina, lo que se produce desde el comienzo de la diabetes tipo 2 es una alteración de las respuestas de las células  $\beta$  a la hiperglucemia.

En fases posteriores, aparece un déficit de insulina leve o moderado, aunque siempre menos intenso que en la diabetes tipo 1. La causa de este déficit no se ha dilucidado por completo, pero parece debido a la lesión irreversible de las células  $\beta$ . A diferencia de la diabetes tipo 1, no hay pruebas de que

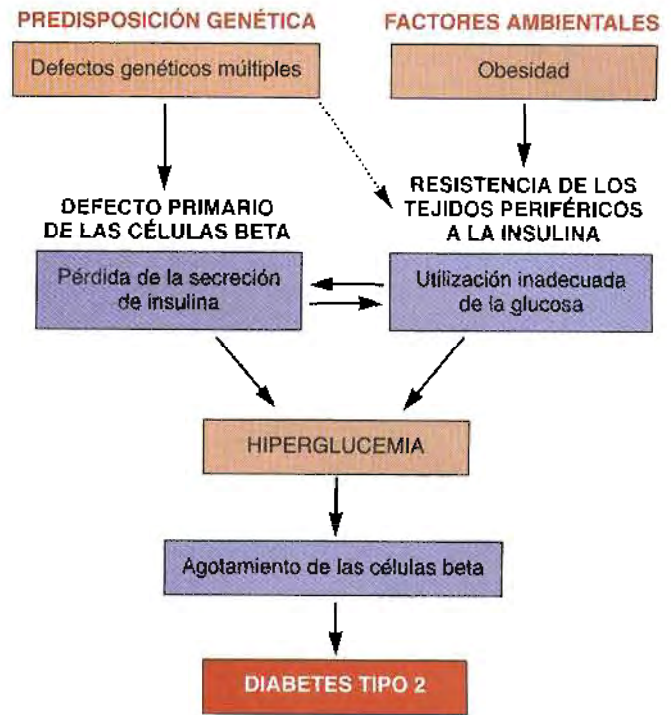


Figura 20-16

Patogenia de la diabetes mellitus tipo 2. La predisposición genética y las influencias ambientales convergen para causar hiperglucemia y diabetes franca. No se ha demostrado la primacía de la pérdida de secreción de insulina en las células beta ni de la resistencia periférica a la insulina; en los pacientes con enfermedad clínica, es posible detectar ambas alteraciones.

las células de los islotes sufran daños causados por virus o de tipo inmunitario. Según algunos autores, todas las células somáticas de las personas predispuestas, incluidas, claro está, las células  $\beta$  del páncreas, son genéticamente vulnerables a las lesiones, lo que provoca un recambio celular acelerado y un envejecimiento prematuro, que termina por causar una reducción moderada de la masa de células  $\beta$ . La hiperglucemia crónica podría agotar la capacidad de estas células para ejercer su función (fenómeno denominado, con poca fortuna, «toxicidad de la glucosa»), debido a su estimulación persistente.

**Resistencia a la insulina.** Aunque en las fases avanzadas de la diabetes tipo 2 se encuentra un déficit de insulina, su magnitud no basta para explicar los trastornos metabólicos de la enfermedad. Existe, además, una disminución de la capacidad de respuesta de los tejidos periféricos (resistencia a la insulina), que constituye un factor importante en el desarrollo de esta enfermedad. Hay que señalar que la resistencia a la insulina es un fenómeno complejo, que no se limita al síndrome diabético. Tanto en la obesidad como en el embarazo (diabetes gestacional) puede observarse una disminución de la sensibilidad a la insulina en los tejidos efectores (incluso en ausencia de diabetes), y es posible demostrar una elevación de la glucemia que compensa esta resistencia a la insulina.

No se conoce con precisión cuáles son las bases moleculares de la resistencia a la insulina. Es posible que exista una disminución del número de receptores de la hormona y, lo que es más importante, una alteración de la señalización posrecep-

tor de la insulina. Recuérdese que la unión de la insulina a su receptor provoca la translocación de las GLUT hacia la membrana celular, lo que, a su vez, facilita la captación celular de glucosa. Se sospecha que, bajo la resistencia a la insulina observada en la obesidad y en la diabetes tipo 2, subyace una disminución de la síntesis y la translocación de las GLUT en las células musculares y adiposas. Se han descrito, además, otros defectos de la señalización posreceptor. Desde un punto de vista fisiológico, la resistencia a la insulina, sea cual sea su mecanismo, produce: 1) incapacidad para que la insulina circulante dirija de forma adecuada la distribución de la glucosa (y otras fuentes de energía metabólica), 2) una hiperglucemia más persistente y, por tanto, 3) una estimulación más prolongada de las células  $\beta$  del páncreas.

**Obesidad.** Con independencia de cuál sea el acontecimiento desencadenante de la diabetes tipo 2, la obesidad es un factor ambiental de importancia extrema. Alrededor del 80 % de los diabéticos de tipo 2 son obesos, siendo la obesidad abdominal (en oposición a la obesidad en depósitos subcutáneos) la que ejerce un impacto mayor. El catabolismo de la grasa intraabdominal produce ácidos grasos libres que llegan al hígado, pero es relativamente resistente a los efectos moduladores de la insulina (ninguna de estas dos circunstancias se aplica a la grasa subcutánea). Aunque la obesidad abdominal y la resistencia a la insulina pueden ser consideradas expresiones coincidentes de un tercer factor desconocido, no debe olvidarse la posibilidad de que exista una relación causal entre ellas<sup>51</sup>.

Los obesos no diabéticos pueden presentar también resistencia a la insulina e hiperinsulinemia; una pequeña proporción terminan por desarrollar una diabetes tipo 2. Sin embargo, cuando se comparan los diabéticos tipo 2 obesos con testigos no diabéticos de peso similar, se comprueba que los niveles de insulina de los primeros son menores que los de los segundos, lo que sugiere una insuficiencia relativa de hormona en aquellos. Por fortuna, para muchos diabéticos obesos, la pérdida de peso (y el ejercicio físico) puede combatir la intolerancia a la glucosa, sobre todo en las primeras fases de la enfermedad.

**Amilina.** Actualmente se está prestando gran interés al papel desempeñado por la *amilina* en la patogenia de la diabetes tipo 2. Este péptido, compuesto por 37 aminoácidos, es sintetizado normalmente por las células  $\beta$ , se almacena junto a la insulina y se secreta con ella en respuesta a la ingestión de alimentos. En los diabéticos de tipo 2, la amilina tiende a acumularse en el espacio sinusoidal, fuera de las células  $\beta$  pero en íntimo contacto con las membranas celulares, y acaba adquiriendo las características tintoriales del amiloide<sup>52</sup>. Se desconoce si el depósito de amilina contribuye a la alteración de la sensibilidad a la glucosa, observada en las células  $\beta$  durante las primeras fases de la enfermedad, o si se trata de una consecuencia de la alteración funcional de estas células.

*En resumen, la diabetes tipo 2 es un trastorno complejo y multifactorial en el que existen tanto una alteración de la liberación, con déficit relativo de insulina, como una resistencia a ella en los órganos efectores.* La resistencia a la insulina, a menudo asociada a la obesidad, produce un estrés excesivo para las células  $\beta$ , que pueden ser incapaces de hacer frente a la necesidad de mantener un estado permanente de hiperinsulinismo. Los factores genéticos están claramente implicados, aunque sigue siendo un misterio la forma en que encajan en el rompecabezas que es la enfermedad.

## DEFECTOS GENÉTICOS DE LA FUNCIÓN DE LAS CÉLULAS $\beta$

**Diabetes juvenil de inicio en la madurez (MODY).** El 2-5 % de los diabéticos no corresponden claramente a los fenotipos de la diabetes de tipo 1 ó 2, y pueden confundirse clínicamente con cualquiera de ellos. Sin embargo, como en estos casos existe un defecto de secreción de insulina *sin pérdida de células  $\beta$* , estas familias son objeto de estudios detallados, con la esperanza de conocer mejor la diabetes tipo 2. En la actualidad, parece que la MODY es el resultado final de un grupo heterogéneo de defectos genéticos de la función de las células  $\beta$ , caracterizados por:

- Herencia autosómica dominante como defecto monogénico, de elevada penetrancia.
- Comienzo precoz, generalmente antes de los 25 años, en oposición a los 40 años en los que aparece la diabetes tipo 2 en la mayoría de los pacientes.
- Alteración de la función de las células  $\beta$ , peso normal, ausencia de anticuerpos anti GAD y ausencia de síndrome de resistencia a la insulina.

Hasta el momento, se han identificado cuatro tipos distintos de defectos genéticos. Unos se caracterizan por una intensa alteración de la secreción de insulina por las células  $\beta$  (MODY1 y MODY3), mientras que otros (MODY2) presentan una ligera hiperglucemia crónica, causada por la disminución de la respuesta de las células  $\beta$  a la glucosa.

- Una forma (MODY1) se debe a mutaciones del gen del factor de transcripción nuclear hepatocitario 4 $\alpha$  (HNF-4 $\alpha$ ) en el cromosoma 20, un miembro de la superfamilia de receptores de esteroides/hormona tiroidea y un regulador al alza de la expresión de HNF-1 $\alpha$ <sup>53</sup>.
- La MODY2 se debe a mutaciones del gen de la glucocinasa en el cromosoma 7.
- Las mutaciones del gen del factor nuclear hepatocitario 1 $\alpha$  (HNF-1 $\alpha$ ) del cromosoma 12q se asocian a la MODY3<sup>54</sup>. El HNF-1 $\alpha$  es un factor de transcripción que actúa como un transactivador débil del gen de la insulina-1.
- Se han descrito mutaciones puntuales en el DNA mitocondrial, asociadas a diabetes mellitus y sordera.

Por el momento, se desconoce la razón por la que las mutaciones de estos genes dan lugar a una forma de diabetes mellitus autosómica dominante, aunque se cree probable que produzcan alteraciones del metabolismo de la insulina.

## PATOGENIA DE LAS COMPLICACIONES DE LA DIABETES

La morbilidad asociada a la diabetes de larga evolución de cualquier tipo se debe a diversas complicaciones graves, principalmente *microangiopatía, retinopatía, nefropatía y neuropatía*. Por ello, la base de estas complicaciones es objeto de un gran esfuerzo de investigación<sup>55</sup>. La mayoría de las pruebas experimentales y clínicas disponibles indican que las complicaciones son consecuencia de las alteraciones metabólicas, principalmente de la hiperglucemia. Por ejemplo, cuando se trasplanta un riñón procedente de un donante no diabético a un diabético, las lesiones de la nefropatía diabética se desarro-

llan en un plazo de 3 a 5 años. Por el contrario, los riñones con lesiones de nefropatía diabética experimentan regresión de las lesiones cuando se trasplantan a receptores no diabéticos. Estudios clínicos multicéntricos demuestran claramente que el control estricto de la hiperglucemia retrasa la progresión de las complicaciones microvasculares de la diabetes.

Parece que en la génesis de estas complicaciones intervienen dos procesos metabólicos (Fig. 20-17)<sup>56</sup>.

**Glucosilación no enzimática.** Es el proceso por el cual la glucosa se une químicamente al grupo amino de las proteínas, sin intervención de enzimas. La glucosa forma productos glucosilados químicamente reversibles con las proteínas (denominados bases de Schiff) que pueden reordenarse para formar productos glucosilados precoces más estables de tipo Amadori, también químicamente reversibles (Fig. 20-17A). El grado de glucosilación no enzimática es directamente proporcional al valor de la glucemia. De hecho, *la medición de los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) en la sangre es un marcador útil para el control del tratamiento de la diabetes mellitus.*

Los productos de la glucosilación precoz establecidos con el colágeno y otras proteínas de vida larga existentes en los tejidos intersticiales y en las paredes de los vasos sanguíneos, en

lugar de disociarse, sufren una serie de lentos reordenamientos químicos para formar *productos terminales de glucosilación avanzada irreversibles (AGE, advanced glycosylation end products)*, que se van acumulando en las paredes vasculares a lo largo de la vida. Los AGE poseen diversas propiedades químicas y biológicas potencialmente patógenas (Tabla 20-4)<sup>56a</sup>.

■ Los AGE se forman a partir de proteínas, lípidos y ácidos nucleicos. En el caso de las proteínas, por ejemplo el colágeno, se establecen enlaces cruzados *entre* polipéptidos de la molécula y, también, *atrapan* proteínas plasmáticas o intersticiales no glucosiladas. Por ejemplo, en los vasos de gran calibre, el atrapamiento de lipoproteína de baja densidad (LDL) retrasa su salida desde la pared del vaso y facilita el depósito de colesterol en la íntima, con la consiguiente aceleración de la aterogénesis (Capítulo 12). En los capilares, incluidos los del glomérulo renal, las proteínas plasmáticas como la albúmina se unen a la membrana basal glucosilada, contribuyendo así al aumento de su espesor característico de la microangiopatía diabética. *Las proteínas que establecen enlaces cruzados con los AGE resisten la digestión proteolítica.* Por tanto, los enlaces cruzados reducen la eliminación de las proteínas y facilitan su depósi-

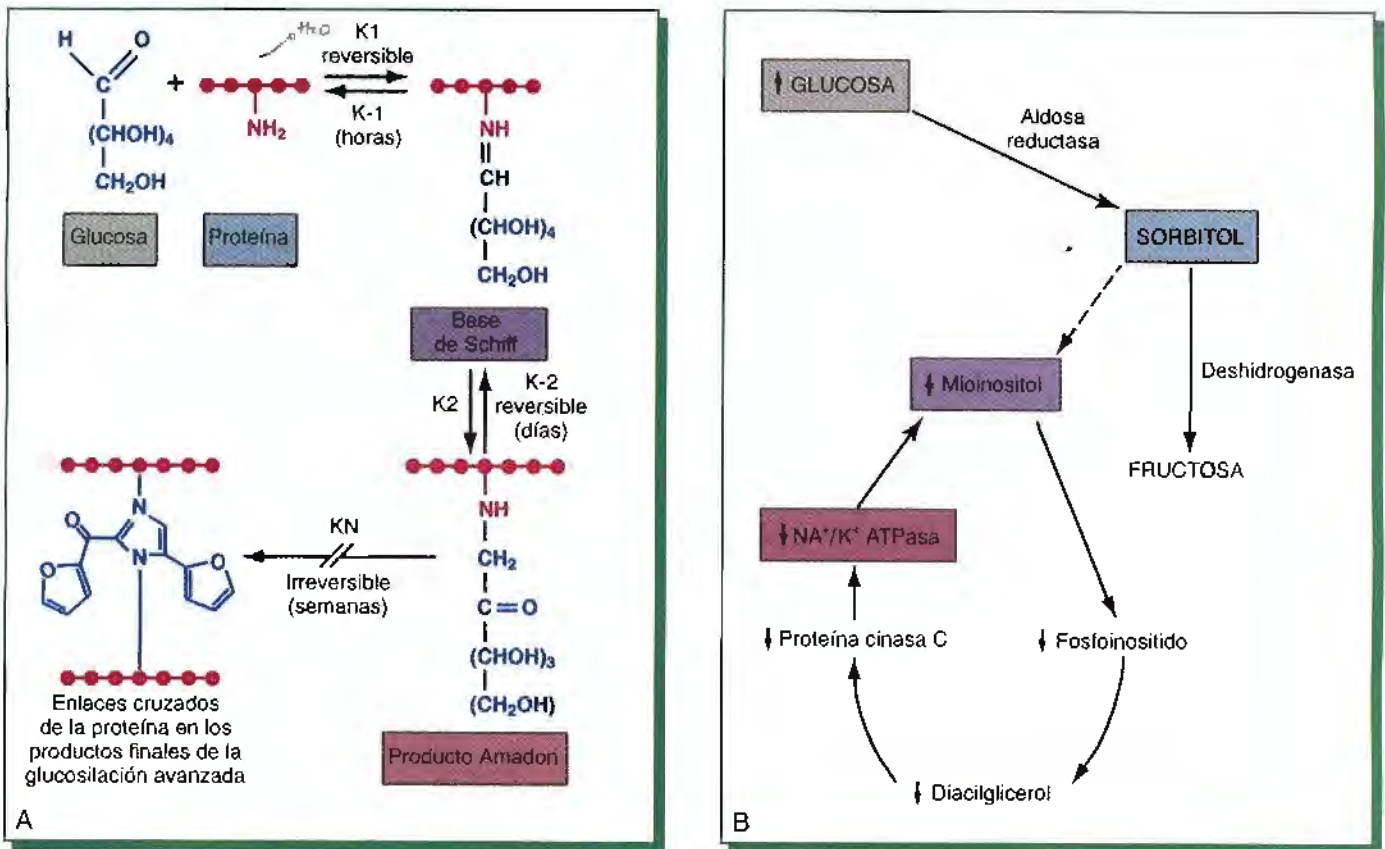


Figura 20-17

Efectos químicos de la hiperglucemia diabética. A, Glucosilación no enzimática de las proteínas. Los productos avanzados de la glucosilación contienen enlaces cruzados proteína-proteína. Obsérvese que, mientras que los productos precoces son reversibles, los productos terminales de la glucosilación avanzada son irreversibles. (Modificado de Brownlee M, et al: Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. N Engl J Med 316:1315, 1988.) B, Hiperglucemia intracelular, la vía del sorbitol y sus efectos en el mio-inositol. (Modificado de Greene DA, et al: Sorbitol, phosphoinositides, and sodium potassium ATPase in the pathogenesis of diabetic complications. N Engl Med J 316:599, 1987.)



**Tabla 20-4. PROPIEDADES QUÍMICAS Y BIOLÓGICAS MÁS IMPORTANTES DE LOS PRODUCTOS FINALES DE LA GLUCOSILACIÓN AVANZADA**

#### Químicas

- Enlaces cruzados de los polipéptidos de una misma proteína (p. ej., colágeno)
- Atrapamiento de proteínas no glucosiladas (p. ej., LDL, Ig, complemento)
- Proporciona resistencia a la digestión proteolítica
- Induce la oxidación de los lípidos
- Inactiva el óxido nítrico
- Unión a los ácidos nucleicos

#### Biológicas

- Unión a los receptores AGE de los monocitos y células del mesénquima
- Induce: Emigración de los monocitos
- Secreción de citocinas y factores de crecimiento
- Aumento de la permeabilidad vascular
- Actividad procoagulante
- Mayor proliferación celular
- Mayor producción de EMC

EMC, matriz extracelular; LDL, lipoproteína de baja densidad.

Adaptado de Vlassara H, et al: Pathogenic effects of advanced glycosylation: biochemical, biological and clinical indications. *Lab Invest* 70:138, 1994. © United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. 1994.

to. Los enlaces cruzados inducidos por los AGE en el colágeno tipo IV de la membrana basal podrían influir también en la interacción entre éste y los demás componentes de la matriz (laminina, proteoglicanos), causando nuevos defectos estructurales y funcionales de las membranas basales.

- Los AGE se unen a los receptores de muchos tipos celulares, como el endotelio, monocitos, macrófagos, linfocitos y células mesangiales. Esta unión induce diversas actividades biológicas, entre ellas la emigración de los monocitos, la liberación de citocinas y factores de crecimiento por los macrófagos, el aumento de la permeabilidad endotelial, una mayor actividad procoagulante en las células endoteliales y los macrófagos, y un incremento de la proliferación y de la síntesis de matriz extracelular por los fibroblastos y células musculares lisas. Todos estos efectos pueden contribuir, en potencia, al desarrollo de las complicaciones de la enfermedad.
- Los estudios realizados en modelos experimentales de diabetes con agentes farmacológicos, que impiden la acumulación de los AGE y, consecuentemente, hacen desaparecer los defectos morfológicos y funcionales, respaldan la importancia de estos productos en la patogenia de la enfermedad.<sup>56a</sup>

**Hiper glucemia intracelular con alteraciones de las vías de los polioles.** En algunos tejidos que no necesitan insulina para el transporte de la glucosa (p. ej., nervios, cristalino, riñones, vasos sanguíneos), la hiper glucemia induce un aumento de la glucosa intracelular, que es metabolizada por la aldosa reductasa a *sorbitol*, un poliol, y, finalmente, a fructosa. Estos cambios provocan varios efectos indeseables. *Los niveles acumulados de sorbitol y fructosa incrementan la osmolaridad intracelular y la entrada de agua y, por último, lesión celular osmótica.* En el cristalino, el agua osmóticamente absorbida provoca tumefacción y opacificación. *La acumulación de sorbitol también altera las bombas iónicas, y se cree facilita la*

*lesión de las células de Schwann y de los pericitos de los capilares retinianos, con la consiguiente neuropatía periférica y formación de microaneurismas retinianos.* De acuerdo con esta hipótesis, la inhibición experimental de la aldosa reductasa podría frenar el desarrollo de las cataratas y de la nefropatía. Por último, el procesamiento metabólico de estos polioles desvía la maquinaria celular, que deja de procesar los metabolitos intermediarios normales, lo que se altera el complejo equilibrio entre las redes de señalización intracelular y las enzimas diana<sup>57</sup>.

## Morfología de la diabetes y de sus complicaciones tardías

Los hallazgos anatomopatológicos pancreáticos son variables y no necesariamente espectaculares. Las alteraciones más importantes son las relacionadas con las muchas complicaciones generales tardías de la enfermedad. Existe gran variabilidad de unos pacientes a otros en cuanto al momento en que aparecen estas complicaciones, a su gravedad y al órgano u órganos concretos afectados. En las personas que mantienen un control estrecho de la diabetes, la aparición de las complicaciones puede retrasarse. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes, lo más probable es que las alteraciones morfológicas afecten a las arterias (*aterosclerosis*), las membranas basales de los vasos de pequeño calibre (*microangiopatía*), los riñones (*nefropatía diabética*), la retina (*retinopatía*), los nervios (*neuropatía*) y otros tejidos. Las lesiones aparecen tanto en la diabetes tipo 1 como en la tipo 2. La Figura 20-18 muestra un resumen esquemático de las complicaciones.

### MORFOLOGÍA

**Páncreas.** Las lesiones pancreáticas son inconstantes y rara vez son útiles para el diagnóstico. Los cambios peculiares son más frecuentes en la diabetes tipo 1 que en la tipo 2. Pueden encontrarse una o varias de las siguientes alteraciones.

- **Reducción del número y del tamaño de los islotes.** Esa lesión es más frecuente en la diabetes tipo 1, sobre todo en los casos rápidamente progresivos. La mayoría de los islotes son pequeños, anodinos y difíciles de identificar.
- **Infiltración leucocitaria de los islotes (insulitis)**, formada principalmente por linfocitos T y similar a la encontrada en los modelos de diabetes autoinmunitaria (Fig. 20-19A). Esta lesión puede identificarse en los diabéticos tipo 1 en el momento de la presentación clínica de la enfermedad. La distribución de la insulitis puede ser llamativamente irregular. También puede encontrarse un infiltrado por eosinófilos, sobre todo en los lactantes diabéticos que no sobreviven al período inmediatamente posnatal.
- Con microscopía electrónica, puede observarse la **desgranulación de las células  $\beta$** , reflejo del agotamiento de la insulina almacenada en las células que ya han sufrido daños. Esta alteración es más frecuente en los pacientes con diabetes tipo 1 recién diagnosticada, cuando aún existen algunas células  $\beta$  visibles.

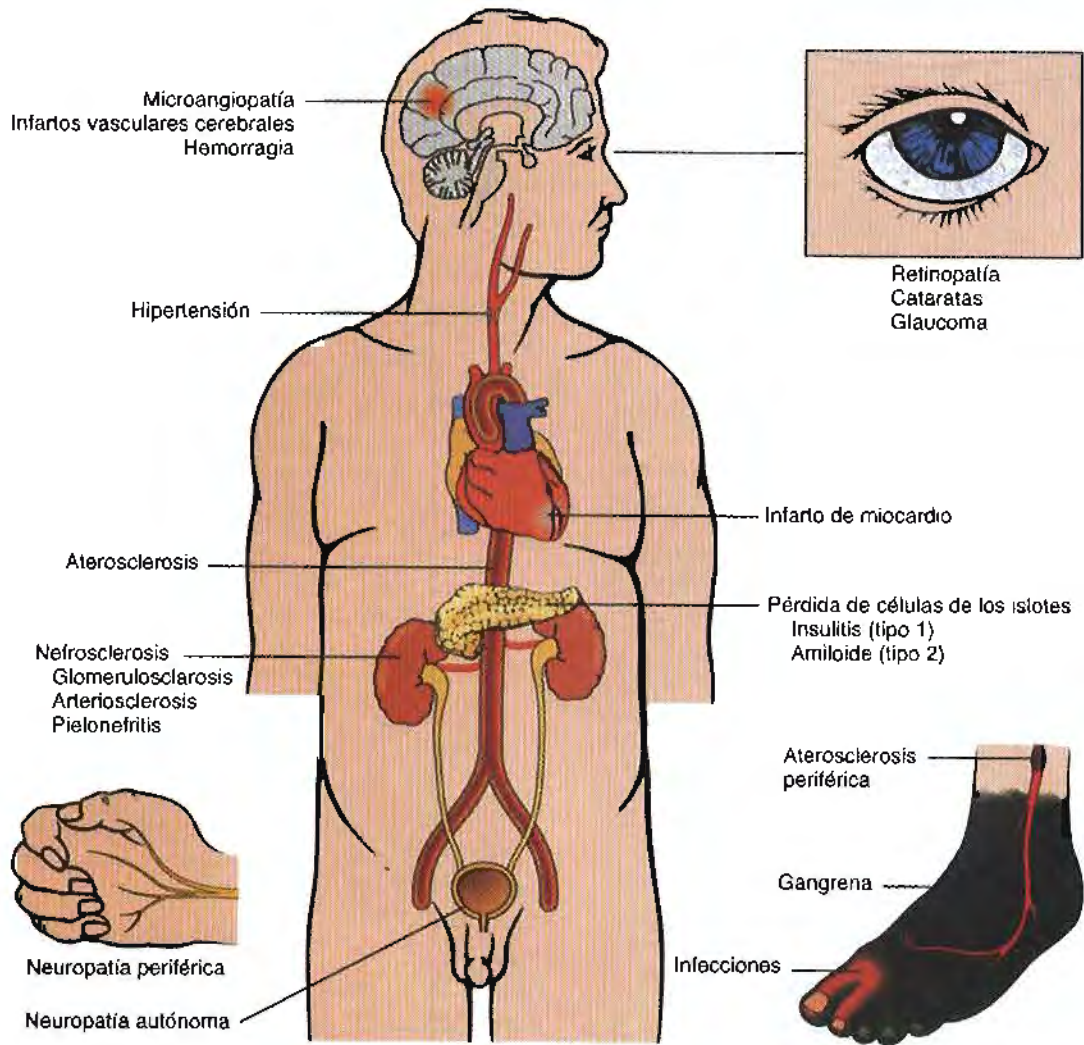


Figura 20-18

Complicaciones a largo plazo de la diabetes.

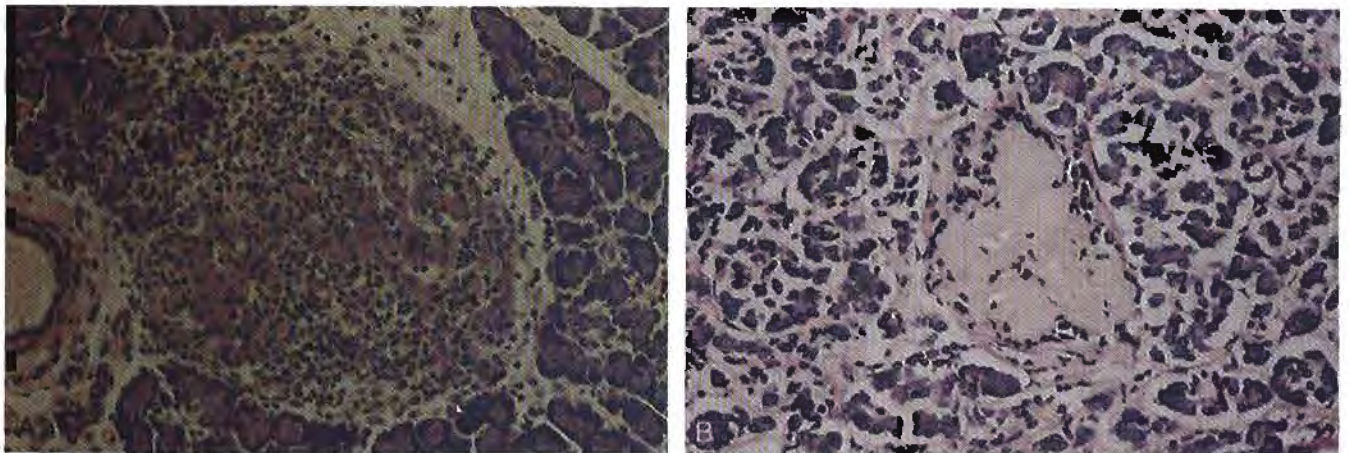


Figura 20-19

A. Insulinitis, en este caso obtenida en un modelo de rata (BB) de diabetes autoinmunitaria y similar a la observada en la diabetes humana tipo 1. (Cortesía del Dr. Arthur Like, University of Massachusetts, Worcester, MA.) B. Amiloidosis de un islote pancreático en la diabetes tipo 2.

- En la diabetes tipo 2, la reducción de la masa celular de los islotes puede ser más sutil, de forma que sólo se demuestre mediante estudios morfo-métricos especiales.
- La sustitución por amiloide de los islotes en la diabetes tipo 2 aparece como un depósito de un material amorfo, rosado, que comienza en el interior y alrededor de los capilares y entre las células. En estadios avanzados, la sustitución de los islotes puede ser prácticamente total (Fig. 20-19B); también puede encontrarse fibrosis. Esta alteración es más frecuente en los casos de diabetes tipo 2 de larga evolución. Como ya se señaló, el amiloide está formado por fibrillas de amilina procedentes de las células  $\beta$ . Pueden encontrarse lesiones similares en los ancianos no diabéticos, en los que aparentemente forman parte del proceso normal de envejecimiento.
- El aumento del número y tamaño de los islotes es especialmente característico de los recién nacidos no diabéticos hijos de madres diabéticas. Es probable que la hiperplasia de los islotes del feto sea consecuencia de la hiperglucemia materna.

**Sistema vascular. Aterosclerosis acelerada:** la diabetes supone una pesada carga para el aparato vascular. La afectación se extiende a los vasos de todos los calibres, desde la aorta a las más pequeñas de las arteriolas y a los capilares. **La aorta y las arterias de tamaño grande y mediano sufren una aterosclerosis grave acelerada.** Esta aterosclerosis, salvo por su mayor gravedad y comienzo a edades más tempranas, es indistinguible de la que afecta a las personas no diabéticas (Capítulo 12). **La causa de muerte más frecuente en la diabetes es el infarto de miocardio, causado por la aterosclerosis de las arterias coronarias.** Es significativo que su incidencia sea casi igual en las mujeres y en los varones diabéticos, en tanto que en las mujeres no diabéticas en edad fértil el infarto de miocardio es raro. **La gangrena de las extremidades inferiores,** debida a la enfermedad vascular avanzada, es unas 100 veces más frecuente en los diabéticos que en la población general. También las grandes arterias renales desarrollan aterosclerosis grave pero, como se comentará más adelante, el efecto más nocivo de la diabetes en los riñones tiene lugar en los glomérulos y la microcirculación.

No se sabe con exactitud cuál es la patogenia de la aterosclerosis acelerada, y lo más probable es que en ella intervengan varios factores<sup>58, 59</sup>. Entre la tercera parte y la mitad de los pacientes muestran elevaciones de los lípidos en la sangre, fenómeno que se sabe predispone a la aterosclerosis; sin embargo, la mayor predisposición a esta enfermedad también afecta al resto de los diabéticos. Las alteraciones cualitativas de las lipoproteínas causadas por el exceso de glucosilación no enzimática podría afectar a su recambio y depósito en los tejidos. En la diabetes tipo 2, se describen niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Como éstas son «moléculas protectoras» frente a la aterosclerosis (Capítulo 12), este fenómeno podría contribuir al desarrollo de la enfermedad. En los diabéticos, la adherencia de las plaquetas a las paredes de los vasos

es mayor, posiblemente por aumento de la síntesis del tromboxano  $A_2$  con reducción de la de prostaciclina. Junto a todos estos factores, la incidencia de hipertensión tiende a ser más alta en los diabéticos que en la población general, con el consiguiente aumento del riesgo de desarrollo de aterosclerosis ligado a esta situación<sup>60</sup>.

**Arteriosclerosis hialina.** Esta lesión vascular asociada a la hipertensión (Capítulos 12 y 21) es más prevalente y más intensa en los diabéticos que en el resto de la población; sin embargo, no es una alteración específica de la diabetes y puede encontrarse en ancianos no diabéticos sin hipertensión. Consiste en un engrosamiento hialino y amorfo de la pared de las arteriolas que provoca el estrechamiento de su luz (Fig. 20-20). Como cabría esperar, en los diabéticos es proporcional no sólo a la duración de la enfermedad, sino también a las cifras de tensión arterial.

**Microangiopatía diabética.** Una de las características morfológicas más constantes de la diabetes es el **engrosamiento difuso de las membranas basales.** Dicho engrosamiento es más evidente en los capilares de la piel, el músculo esquelético, la retina, los glomérulos renales y la médula renal. Sin embargo, también puede apreciarse en estructuras no vasculares, como los túbulos renales, la cápsula de Bowman, los nervios periféricos y la placenta. Con microscopía tanto electrónica como óptica, se observa un notable engrosamiento de la lámina basal que separa el parénquima o las células endoteliales del tejido que los rodea; este engrosamiento se debe a la aposición de capas concéntricas de material hialino, compuesto predominantemente por colágeno tipo IV (Figs. 20-21 y 20-22). Conviene señalar que, **a pesar del aumento del grosor de las membranas basales, los capilares diabéticos tienden a dejar salir mayor cantidad de proteínas plasmáticas que los capilares normales.** La microangiopatía es la

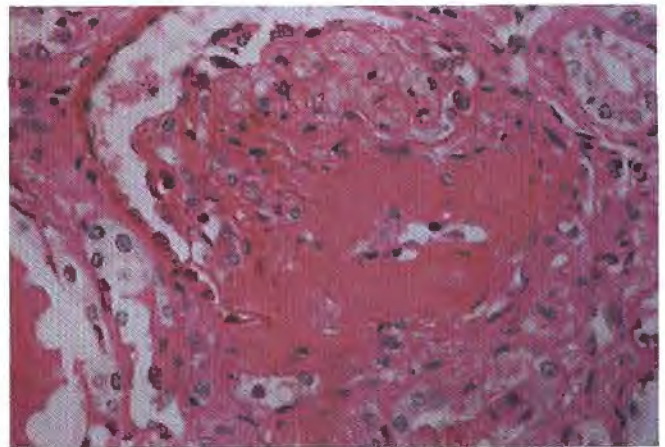


Figura 20-20

Arteriosclerosis hialina renal grave. Puede verse una arteriola aferente muy engrosada y toruosa. Resulta evidente el carácter amorfo del engrosamiento parietal. (Tinción con ácido peryódico-Schiff [PAS]; cortesía de M.A. Vankalachalam, MD, Department of Pathology, University of Texas Health Science Center, San Antonio, TX.)

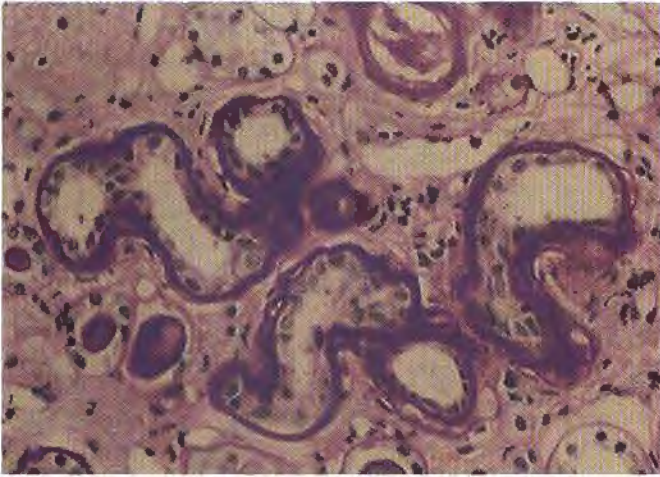


Figura 20-21

Imagen de la corteza renal con engrosamiento de las membranas basales de los túbulos, en un paciente diabético. (Tinción de PAS.)

**base de la nefropatía y de algunas formas de neuropatía diabética.** En los ancianos no diabéticos puede encontrarse una microangiopatía idéntica, pero es raro que alcance la magnitud de la observada en los diabéticos de larga evolución. Existe una clara relación entre la microangiopatía y la hiperglucemia.

**Nefropatía diabética** (véase también el Capítulo 21). Los riñones constituyen la diana principal de las alteraciones diabéticas<sup>61</sup>. La insuficiencia renal es la se-

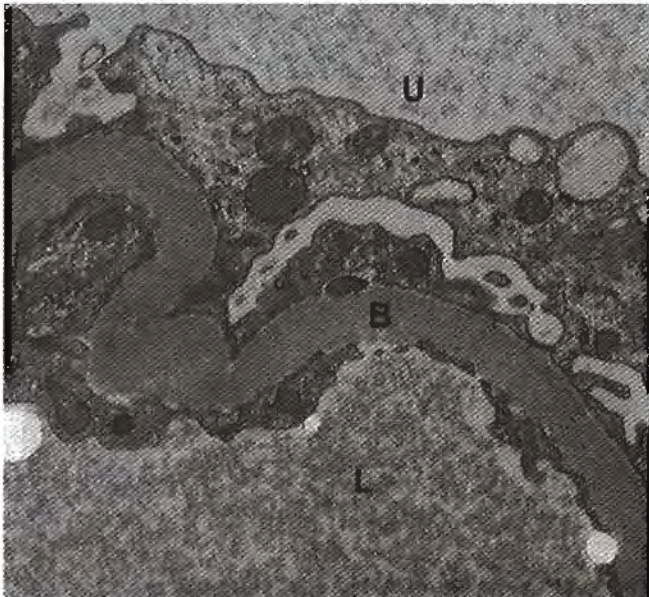


Figura 20-22

Glomérulo renal con importante engrosamiento de la membrana basal glomerular (B) en un diabético. L, luz del capilar glomerular; U, espacio urinario. (Cortesía de Michael Kashgarian, MD, Department of Pathology, Yale University School of Medicine.)

gunda causa de muerte en esta enfermedad, superada sólo por el infarto de miocardio. **Son tres las lesiones que pueden encontrarse: 1) lesiones glomerulares, 2) lesiones vasculares renales, principalmente arteriosclerosis, y 3) pielonefritis, incluida la papilitis necrotizante.**

Las lesiones glomerulares más importantes son el engrosamiento de la membrana basal capilar, la glomerulosclerosis difusa y la glomerulosclerosis nodular, todas las cuales se describen con detalle en el Capítulo 21. **El engrosamiento de las membranas basales de los capilares glomerulares afecta a toda su longitud.** Esta alteración puede detectarse con microscopía electrónica algunos años después del comienzo de la enfermedad, a veces sin alteraciones identificables de la función renal.

**La glomerulosclerosis difusa consiste en un aumento de la matriz mesangial, asociado a proliferación mesangial y, de forma constante, al engrosamiento de la membrana basal.** Afecta a la mayoría de los pacientes en los que la evolución de la enfermedad supera los 10 años. Cuando la glomerulosclerosis es importante, se manifiesta con un síndrome nefrótico (Capítulo 21) caracterizado por proteinuria, hipoalbuminemia y edema.

**La glomerulosclerosis nodular se refiere a una lesión de los glomérulos caracterizada por depósitos nodulares de una matriz laminar en el centro mesangial del lobulillo** (véase Fig. 21-32). Estos nódulos tienden a desarrollarse en la periferia del glomérulo y, como se depositan en el interior del mesangio, desplazan las asas capilares de los glomérulos a posiciones aún más periféricas. Es frecuente que estas asas capilares formen halos alrededor de los nódulos, produciendo una imagen característica que se denomina **lesión de Kimmelstiel-Wilson**, como homenaje a los primeros autores que la describieron. Habitualmente contiene células mesangiales atrapadas. En los glomérulos no afectados por la glomerulosclerosis nodular se observa una glomerulosclerosis difusa.

La glomerulosclerosis avanzada se asocia a isquemia tubular y a fibrosis intersticial. Además, los pacientes con glucosuria no controlada pueden reabsorber glucosa y almacenarla en forma de glucógeno en el epitelio tubular. Este fenómeno no afecta a la función tubular.

La glomerulosclerosis nodular se observa en alrededor del 10 al 35 % de los diabéticos y es una causa importante de morbilidad y mortalidad. A diferencia de la forma difusa, que también puede encontrarse en ancianos e hipertensos, la forma nodular de la glomerulosclerosis significa, desde un punto de vista práctico, que el enfermo es diabético. Tanto la forma nodular de la glomerulosclerosis como la difusa producen una isquemia suficiente como para inducir la aparición de finas cicatrices en los riñones, haciendo que la superficie cortical adopte un patrón granular (Fig. 20-23).

**La aterosclerosis y la arteriosclerosis renales forman parte de la afectación general de los vasos sanguíneos de los diabéticos.** El riñón es uno de los órganos en los que las lesiones son más frecuentes y graves, pero en todo el organismo se encuentran cambios similares de las arterias y arteriolas. **La arte-**

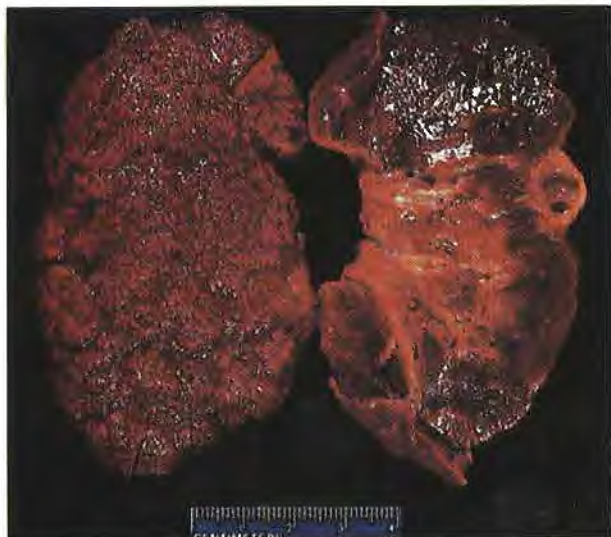


Figura 20-23

Nefrosclerosis en un paciente con diabetes de larga duración. El riñón ha sido dividido para mostrar tanto la transformación granular difusa de la superficie (izquierda) como el intenso engrosamiento del tejido cortical (derecha). Pueden verse asimismo algunas depresiones irregulares, debidas a pielonefritis, y un quiste cortical incidental (extremo derecho).

**riolosclerosis hialina no afecta sólo a las arteriolas aferentes, sino también a las eferentes.** La arteriolo-sclerosis de los vasos eferentes es muy rara o inexistente en las personas no diabéticas.

**La pielonefritis es la inflamación aguda o crónica de los riñones que suele iniciarse en el tejido intersticial, para propagarse después a los túbulos.** Tanto las formas agudas como las crónicas de esa enfermedad afectan tanto a personas diabéticas como no diabéticas, aunque son más frecuentes en las primeras; además, una vez desarrollada, la pielonefritis tiende a ser más grave en las primeras. Existe un patrón especial de pielonefritis aguda, la **papilitis necrotizante** (o necrosis papilar), que es mucha más frecuente en los diabéticos que en el resto de pacientes. Estas lesiones se describen con mayor detalle en el Capítulo 21.

**Complicaciones oculares de la diabetes.** Las alteraciones visuales, a veces incluso la ceguera total, son una de las consecuencias más terribles de la diabetes de larga evolución. En la actualidad, esta enfermedad ocupa el cuarto lugar entre las causas de ceguera adquirida en Estados Unidos. **La afectación ocular puede adoptar la forma de retinopatía, formación de cataratas o glaucoma;** todas ellas se estudian en el Capítulo 31.

**Neuropatía diabética.** Ni el sistema nervioso central ni el periférico son respetados por la diabetes.<sup>62</sup> Las manifestaciones neurológicas de esta enfermedad se describen en los Capítulos 29 y 30. El patrón más frecuente de afectación consiste en una neuropatía periférica simétrica de las extremidades inferiores, que afecta tanto a la función motora como, especialmente, a la sensitiva.

## Manifestaciones clínicas

Resulta difícil resumir con brevedad las diversas presentaciones clínicas de la diabetes mellitus. Aquí sólo se comentarán algunos de sus patrones más característicos.

**La diabetes tipo 1**, que en la mayoría de los pacientes se manifiesta alrededor de los 20 años, se caracteriza por poliuria, polidipsia, polifagia y cetoacidosis, todo ello consecuencia de las alteraciones metabólicas. Como la insulina es una de las hormonas anabólicas principales del organismo, **la pérdida de la función insulínica afecta no sólo al metabolismo de la glucosa, sino también al de las grasas y al de las proteínas.** En este derrumbamiento metabólico interviene también la secreción sin oposición de hormonas de contrarregulación (glucagón, hormona de crecimiento y adrenalina). La asimilación de la glucosa por los tejidos muscular y adiposo sufre una neta disminución o incluso queda abolida. No sólo se interrumpe la formación de depósitos de glucógeno en el hígado y en los músculos, sino que la glucogenólisis agota las reservas existentes. La consecuencia es una intensa hiperglucemia en ayunas con glucosuria que, a su vez, induce una diuresis osmótica que se manifiesta por **poliuria**, provocando una intensa pérdida de agua y electrolitos (Fig. 20-24).

La pérdida obligatoria de agua por el riñón, combinada con la hiperosmolaridad secundaria a la hiperglucemia, tiende a producir una pérdida del agua intracelular, haciendo que intervengan los osmorreceptores de los centros de la sed del encéfalo. Aparece así una sed intensa (**polidipsia**). El déficit de insulina hace que el anabolismo estimulado por ésta se transforme en un catabolismo de las grasas y las proteínas. Se produce proteólisis, y el hígado extrae los aminoácidos gluconeogénicos, utilizándolos para fabricar glucosa. El catabolismo de las proteínas y las grasas favorece la aparición de un balance energético negativo que, a su vez, conduce a un aumento del apetito (**polifagia**), lo que completa la tríada clásica de la diabetes: **poliuria, polidipsia y polifagia.** A pesar del mayor apetito, lo que prevalece son los efectos catabólicos, por lo que el paciente pierde peso y presenta debilidad muscular.

La combinación de polifagia y pérdida de peso es paradójica y siempre debe despertar la sospecha de diabetes. Los niveles plasmáticos de insulina son bajos o nulos, mientras que los de glucagón están aumentados. La intolerancia a la glucosa es de tipo inestable, de manera que la glucemia es muy sensible a la insulina exógena, a las desviaciones de la ingestión dietética habitual, a la actividad física no habitual, a las infecciones y a cualquier otra forma de estrés. Una ingestión insuficiente de líquidos o los vómitos pueden provocar rápidamente importantes trastornos del equilibrio hidroelectrolítico.

Por tanto, estos pacientes son vulnerables, por una parte, a los **episodios de hipoglucemia** (secundarios al tratamiento con insulina) y, por otra, a la **cetoacidosis.** Esta última complicación afecta casi exclusivamente a los diabéticos tipo 1 y su desarrollo se ve facilitado por la conjunción de un grave déficit de insulina con un ascenso absoluto o relativo del glucagón (Fig. 20-24).<sup>63</sup> El déficit de insulina produce una degradación excesiva de los depósitos de grasa, con el consiguiente aumento de los niveles de ácidos grasos libres. La oxidación de estos ácidos grasos libres en el hígado, mediante la acetil CoA, produce cuerpos cetónicos (ácido acetoacético y ácido  $\beta$ -hidroxi-bútrico). El glucagón es la hormona que acelera esta oxida-

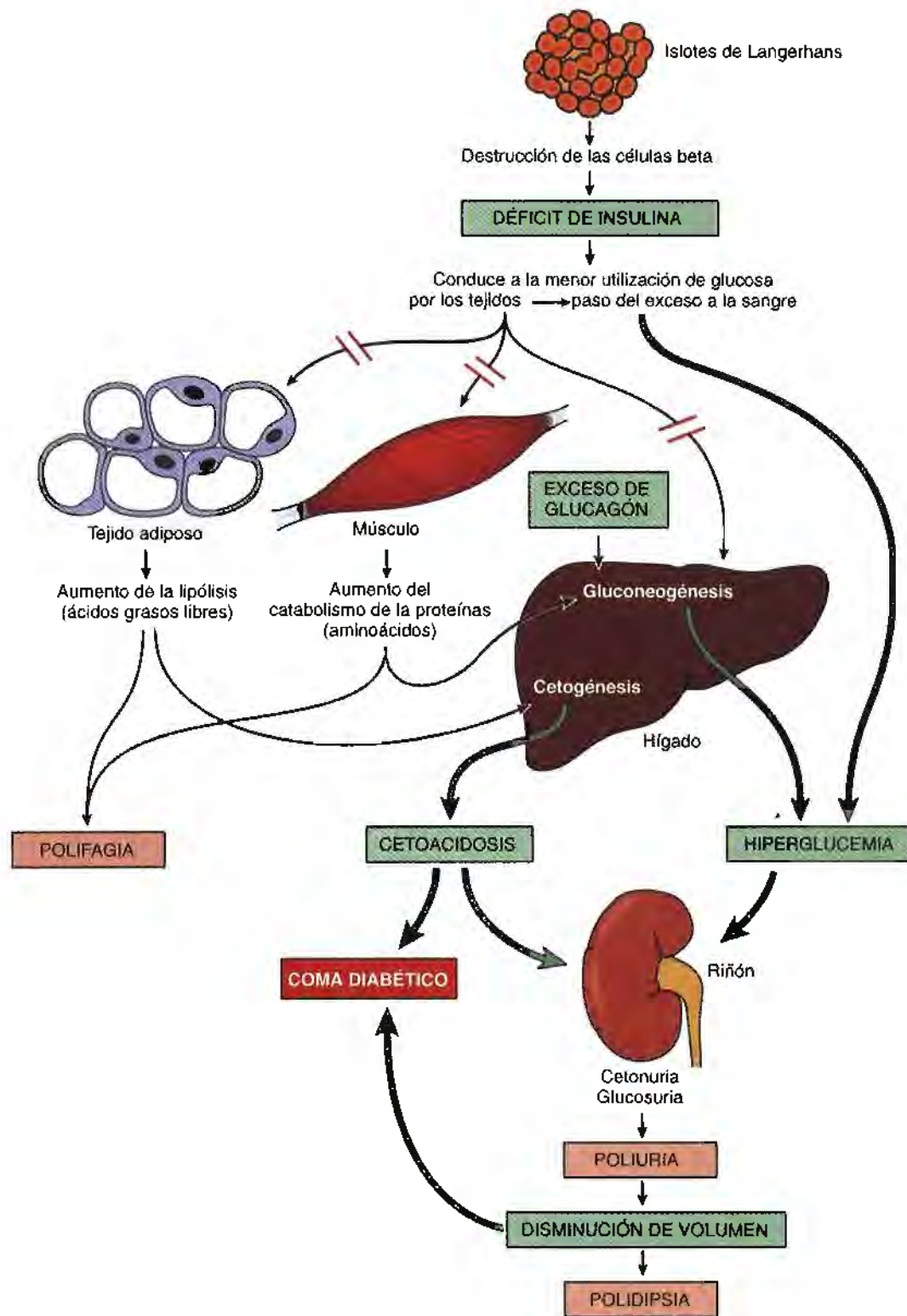


Figura 20-24

Secuencia de trastornos metabólicos que provocan el coma diabético en la diabetes mellitus tipo I. El déficit absoluto de insulina induce un estado catabólico que evoluciona hacia la cetacidosis y la pérdida grave de volumen. Todo ello produce un compromiso del sistema nervioso central suficiente para desencadenar el coma y, si no se trata, la muerte del paciente.

ción de los ácidos grasos. La velocidad a la que se forman los cuerpos cetónicos puede superar el ritmo al que son utilizados por los músculos y otros tejidos, lo que causa *ketonemia* y *ketonuria*. Si la deshidratación dificulta la eliminación urinaria de las cetonas, se producirá un aumento de la concentración de iones hidrógeno en el plasma, con la consiguiente acidosis metabólica general. La liberación de aminoácidos cetogénicos secundaria al catabolismo proteico agrava el estado cetósico. Los diabéticos son muy susceptibles a las infecciones y, como el estrés que éstas producen aumenta las necesidades de insulina, los episodios de cetoacidosis diabética son frecuentes.

La *diabetes mellitus tipo 2* puede manifestarse también con poliuria y polidipsia pero, a diferencia de la tipo 1, la edad de los pacientes suele ser más avanzada (por encima de los 40 años) y a menudo son obesos. En algunos casos, acuden al médico por sufrir debilidad o una pérdida de peso inexplicadas. Sin embargo, lo más frecuente es que el diagnóstico se haga tras un análisis de sangre u orina realizado por otros motivos en una persona asintomática. Aunque los pacientes con diabetes tipo 2 también sufren alteraciones metabólicas, éstas son más fáciles de controlar y menos graves. Cuando se descompensan, los enfermos desarrollan un *coma hiperosmolar no cetósico*, un síndrome debido a una deshidratación grave secundaria a una diuresis hiperglucémica mantenida en una persona que no bebe el agua suficiente para compensar sus pérdidas urinarias. Lo más típico es que se trate de un diabético anciano discapacitado por un accidente cerebrovascular o una infección, que le impiden mantener una ingesta hídrica adecuada. Además, la ausencia de cetoacidosis y de sus síntomas (náuseas, vómitos, dificultades respiratorias) hace que el paciente no busque atención médica en tanto no desarrolle una deshidratación grave o entre en coma.

En ambas formas de diabetes de larga evolución, las complicaciones de la aterosclerosis, como el infarto de miocardio, el accidente cerebrovascular, la gangrena de las piernas o la insuficiencia renal, son los episodios más peligrosos y frecuentes<sup>64</sup>. Los diabéticos sufren también mayor susceptibilidad a las infecciones de la piel y a la tuberculosis, la neumonía y la pielonefritis. Estas infecciones son la causa de la muerte de alrededor del 5 % de los diabéticos. Una infección (trivial) en un dedo del pie puede ser el primer paso de una larga sucesión de complicaciones (gangrena, bacteriemia, neumonía) que, al final, acaben con la vida del enfermo.

La probabilidad de que un paciente muera de su enfermedad es mayor en la diabetes tipo 1 que en la tipo 2. Las causas de muerte son, por orden descendente de importancia, el infarto de miocardio, la insuficiencia renal, la enfermedad cerebrovascular, la cardiopatía isquémica y las infecciones, seguidas de un gran número de otras complicaciones más frecuentes en los diabéticos que en los no diabéticos (p. ej., la gangrena de una extremidad). Afortunadamente, en la actualidad, la hipoglucemia y la cetoacidosis rara vez constituyen la causa de muerte del paciente.

Como ya se ha mencionado, esta enfermedad sigue siendo una de las diez primeras causas de muerte en Estados Unidos. Se espera que el trasplante de islotes, aún en fase experimental, o los progresos logrados a través de los nuevos estudios moleculares permitan conseguir la curación de la diabetes mellitus. Hasta que ese momento llegue, la única esperanza de prevenir las complicaciones mortales de la diabetes reside en el control estricto de la glucemia.

## TUMORES DE LAS CÉLULAS DE LOS ISLOTES

En comparación con los tumores del páncreas exocrino, los de las células de los islotes son raros. Son más frecuentes en los adultos y pueden afectar a cualquier zona del páncreas, surgiendo en el interior del tejido pancreático o en los tejidos inmediatamente peripancreáticos. Su aspecto es similar al de su contrapartida, los tumores carcinoides de cualquier otra localización del aparato digestivo (Capítulo 18)<sup>65</sup>. Los tumores de los islotes pueden ser únicos o múltiples y benignos o malignos, metastatizando estos últimos en los ganglios linfáticos y en el hígado. Cuando son múltiples, cada uno de ellos puede estar formado por un tipo celular distinto. Los tumores de las células de los islotes tienden a fabricar hormonas pancreáticas, aunque algunos son totalmente no funcionantes.

Tres son los síndromes más frecuentes y definidos que se asocian a los tumores de las células de los islotes: 1) *hiperinsulinismo*, 2) *hipergastrinemia* y *síndrome de Zollinger-Ellison* y 3) *neoplasia endocrina múltiple*. Este último se caracteriza por el desarrollo de tumores en varias glándulas endocrinas, por lo que se describirá en el Capítulo 26.

### Hiperinsulinismo (insulinoma)

Los tumores más frecuentes de las células de los islotes son los de células  $\beta$  (insulinomas), que pueden fabricar una cantidad de insulina suficiente para provocar una hipoglucemia clínicamente significativa. Estos tumores dan lugar a una tríada clínica característica formada por: 1) crisis de hipoglucemia con niveles de glucosa en sangre inferiores a 50 mg/dL, 2) los episodios se manifiestan principalmente por síntomas del sistema nervioso central, como confusión, estupor y pérdida de consciencia, y 3) los ataques se desencadenan por el ayuno o el ejercicio y se alivian rápidamente con la administración oral o parenteral de glucosa.

**MORFOLOGÍA.** Los insulinomas se encuentran sobre todo en el interior del páncreas y suelen ser benignos. La mayoría son lesiones únicas, aunque pueden observarse lesiones múltiples o tumores ectópicos. Los carcinomas verdaderos sólo representan el 10 % de los casos y se diagnostican por la infiltración local y las metástasis a distancia. En raras ocasiones, un tejido pancreático ectópico puede ser la sede de un tumor de células de los islotes.

Los tumores solitarios suelen ser pequeños (su diámetro es a menudo inferior a 2 cm) y son nódulos pálidos o rojo parduzcos, encapsulados y localizados en cualquier lugar del páncreas. Histológicamente, estos tumores benignos parecen islotes gigantes, pues conservan unos cordones regulares formados por células monomorfas que mantienen su orientación en relación con la vascularización (Fig. 20-25). Ni siquiera las lesiones malignas muestran muchos signos de anaplasia, y parecen estar engañosamente encapsuladas. Con técnicas de inmunohistoquímica, se demuestra la presencia de insulina en el interior de las células tumorales. El microscopio electrónico revela que las células  $\beta$  neoplásicas tienen, al igual que sus contrapartidas normales, los típicos

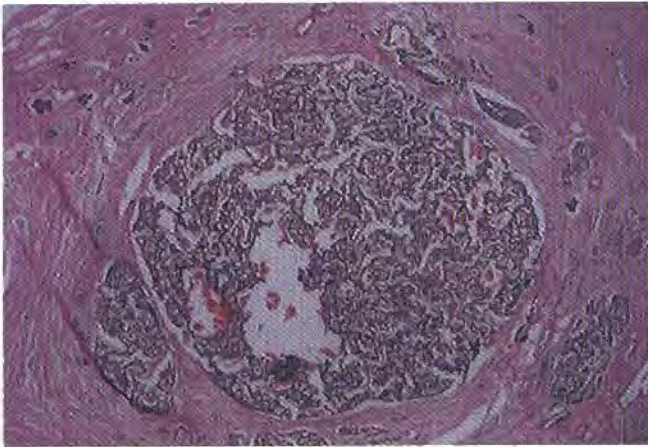


Figura 20-25

Tumor de los islotes pancreáticos que mide menos de 1 cm de diámetro, situado en un área focal de fibrosis pancreática. Pese a su escaso tamaño, producía una hipoglucemia clínica.

gránulos redondeados ocupados por cristales poligonales o rectangulares densos, separados de la membrana que los rodea por un halo claro. Conviene señalar que pueden encontrarse gránulos incluso en ausencia de actividad hormonal clínicamente significativa.

El hiperinsulinismo puede deberse también a una **hiperplasia difusa de los islotes**, lesión identificada en ocasiones en adultos, pero más frecuente en recién nacidos hijos de madres diabéticas. La larga exposición del feto a la hiperglucemia materna estimula el aumento del tamaño y del número de los islotes. En el período posnatal, estos islotes hiperactivos pueden provocar graves episodios de hipoglucemia.

Aunque hasta el 80 % de los tumores de las células de los islotes secretan cantidades excesivas de insulina, la hipoglucemia es casi siempre leve, salvo en el 20 % de los casos, y muchos de ellos nunca llegan a ser sintomáticos. Los hallazgos analíticos principales asociados a los insulinomas son las elevadas cifras circulantes de insulina y el alto cociente insulina-glucosa. La extirpación quirúrgica del tumor suele lograr la rápida desaparición de la hipoglucemia.

Es importante señalar que, *junto a los tumores de las células de los islotes, existen otras muchas causas de hipoglucemia*. El diagnóstico diferencial de esta alteración metabólica, con frecuencia oscura, abarca cuadros como la sensibilidad a la insulina, las hepatopatías difusas, las glucogenosis hereditarias, y la formación ectópica de insulina en algunos fibromas y fibrosarcomas retroperitoneales.

## Síndrome de Zollinger-Ellison (gastrinomas)

La secreción excesiva de gastrina suele tener su origen en tumores productores de dicha hormona (*gastrinomas*), que

pueden desarrollarse tanto en el duodeno como en los tejidos blandos peripancreáticos o en el propio páncreas. Se ha discutido mucho sobre cuál es la célula que da origen a estos tumores, si bien se acepta que las células endocrinas tanto del intestino como del páncreas pueden sufrir desdiferenciación y expresar una amplia gama de productos génicos<sup>66</sup>. Zollinger y Ellison fueron los primeros en llamar la atención sobre la *asociación de lesiones de los islotes pancreáticos e hipersecreción de ácido gástrico con desarrollo de graves úlceras pépticas*. Las úlceras se encuentran en el 90 al 95 % de los pacientes, con una relación entre úlceras duodenales y gástricas de 6:1 (Capítulo 18).

**MORFOLOGÍA.** Los gastrinomas pueden surgir en el páncreas, en la región peripancreática o en la pared del duodeno. **Más de la mitad de los tumores productores de gastrina muestran infiltración local o han metastatizado ya en el momento de ser diagnosticados.** En algunos casos, se encuentran tumores productores de gastrina múltiples en pacientes con otros tumores endocrinos, como parte del síndrome de neoplasias endocrinas múltiples de tipo I (Capítulo 26). Igual que sucede con los tumores pancreáticos productores de insulina, los que secretan gastrina son histológicamente anodinos y rara vez muestran una anaplasia importante.

En el caso del síndrome de Zollinger-Ellison clásico, la hipergastrinemia derivada del tumor de las células de los islotes estimula una secreción extrema de ácido gástrico, que es la causa de las úlceras pépticas. Las úlceras gástricas y duodenales, a veces múltiples, son idénticas a las encontradas en la población general, con la única diferencia de su resistencia al tratamiento habitual. Además, las úlceras pueden afectar también a localizaciones no habituales, como el yeyuno: ante una úlcera yeyunal que no responde al tratamiento, debe pensarse en un síndrome de Zollinger-Ellison. Más del 50 % de los pacientes tienen diarrea que, en el 30 %, es el síntoma inicial.

El tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison consiste en el control de la secreción de ácido gástrico mediante los bloqueantes de los receptores de histamina ( $H_2$ ) y la extirpación de la neoplasia. Cuando es posible, la ablación total del tumor elimina el síndrome. La esperanza de vida es significativamente inferior en los pacientes con metástasis hepáticas, en los que el crecimiento progresivo del tumor causa generalmente una insuficiencia hepática en un plazo de 10 años.

## Otros tumores raros de las células de los islotes

*Los tumores de células  $\alpha$  (glucagonomas)* se asocian al ascenso de las concentraciones séricas de glucagón y a un síndrome compatible con una diabetes mellitus leve, un eritema cutáneo necrotizante migratorio característico y anemia. Son más frecuentes en mujeres peri o posmenopáusicas y se caracterizan por unos niveles plasmáticos de glucagón extraordinariamente altos.



Los tumores de células  $\delta$  (somatostatínomas) se asocian a diabetes mellitus, coledocistitis, esteatorrea e hipoclorhidria. Son extraordinariamente difíciles de localizar antes de la intervención. Para su diagnóstico, es imprescindible demostrar unos niveles plasmáticos elevados de somatostatina.

El VIPoma (tumor diarregénico de las células de los islotes) es un tumor de los islotes que produce un síndrome característico de diarrea acuosa, hipopotasemia y aclorhidria, debido a la liberación de VIP por el tumor. Algunas de estas neoplasias producen infiltración local y metástasis. Los tumores de la cresta neural, como el ganglioneuroma, el neuroblastoma, el neurofibroma y el feocromocitoma, pueden asociarse también a un síndrome de VIPoma.

Los tumores carcinoides del páncreas productores de serotonina y causantes de un síndrome carcinóide atípico son muy raros. Los tumores de las células de los islotes productores de polipéptido pancreático no provocan síntomas endocrinos, pese a la presencia de elevados niveles plasmáticos de la hormona.

Algunos tumores pancreáticos y extrapancreáticos producen dos o más hormonas, generalmente de forma simultánea, aunque a veces la producción es sucesiva. Además de insulina, glucagón y gastrina, los tumores de los islotes pueden secretar hormona adrenocorticotropa, hormona estimulante de los melanocitos, vasopresina, serotonina y noradrenalina. Estos tumores multihormonales deben diferenciarse de las neoplasias endocrinas múltiples descritas en el Capítulo 26, en las que las distintas hormonas son fabricadas por tumores de varias glándulas diferentes.

## REFERENCIAS

- Beger HG, et al: Natural course of acute pancreatitis. *World J Surg* 21:130, 1997.
- Ranson JHC: Risk factors in acute pancreatitis. *Hosp Pract* 20:69, 1985.
- Steer ML: Etiology and pathophysiology of acute pancreatitis. In Go VLW, et al (eds): *The Pancreas: Biology, Pathobiology, and Disease*, 2nd ed. New York, Raven Press, 1993, pp 581-591.
- Scarpelli DG: Toxicology of the pancreas. *Toxicol Appl Pharmacol* 101:543, 1989.
- Norman J: Role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Am J Surg* 175:76, 1998.
- Blackstone MO: Hypothesis: vascular compromise is the central pathogenic mechanism for acute hemorrhagic pancreatitis. *Perspect Biol Med* 39:56, 1995.
- Pitchumoni CS, Bordalo O: Evaluation of hypotheses on pathogenesis of alcoholic pancreatitis. *Am Gastroenterol* 91:637, 1996.
- Steer ML: Pathogenesis of acute pancreatitis. *Digestion* 58 (suppl 1): 46, 1997.
- Watanabe S: Acute pancreatitis: overview of medical aspects. *Pancreas* 16:307, 1998.
- Friess H, et al: Acute pancreatitis: the role of infection. *Dig Surg* 13:357, 1996.
- Steer ML, et al: Chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 332:1482, 1995.
- Bertrand JA, et al: Crystal structure of human lithostathine, the pancreatic inhibitor of stone formation. *EMBO J* 15:2678, 1996.
- Sarles H, et al: Pathogenesis and epidemiology of chronic pancreatitis. *Annu Rev Med* 40:453, 1989.
- Amnian RW, et al: Course of alcoholic chronic pancreatitis: a prospective clinicomorphologic long-term study. *Gastroenterology* 111:224, 1996.
- Adler G, Schmid RM: Chronic pancreatitis: still puzzling? *Gastroenterology* 112:1762, 1997.
- Karlson B-M, et al: The risk of pancreatic cancer following pancreatitis: an association due to confounding? *Gastroenterology* 113:587, 1997.
- Armed Forces Institute of Pathology: Atlas of Tumor Pathology: Tumors of the Pancreas. Bethesda, MD, Universities Associated for Research and Education in Pathology, 1997.
- Nishihara K, et al: Papillary cystic tumors of the pancreas: assessment of their malignant potential. *Cancer* 71:82, 1993.
- Parker SL, et al: Cancer Statistics, 1997. *Ca Cancer J Clin* 47:5, 1997.
- Ahlgren JD: Epidemiology and risk factors in pancreatic cancer. *Semin Oncol* 23:241, 1996.
- Andren-Sandberg A, et al: Etiologic links between chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Scand J Gastroenterol* 32:97, 1997.
- Weyrer K, et al: p53, Ki-ras, a DNA ploidy in human pancreatic ductal adenocarcinomas. *Lab Invest* 74:279, 1996.
- Pinto M. M., et al: Ki-ras mutations and the carcinoembryonic antigen level in fine needle aspirates of the pancreas. *Acta Cytol* 41:427, 1997.
- Furuya N, et al: Long-term follow-up of patients with chronic pancreatitis and ras gene mutations detected in pancreatic juice. *Gastroenterology* 113:593, 1997.
- Schniela J, et al: The role of cytokines in pancreatic cancer. *Int J Pancreatol* 19:157, 1996.
- Urtutia R, DiMagna EP: Genetic markers: the key to early diagnosis and improved survival in pancreatic cancer? *Gastroenterology* 110:306, 1996.
- Falkmer S: Origin of the parenchymal cells of the endocrine pancreas: some phylogenetic and ontogenetic aspects. *Front Gastrointest Res* 23:2, 1995.
- American Diabetes Association, Alexandria, VA: Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 20:1183, 1997.
- Matthews DR, Clark A: Insulin secretion and the aetiology of non-insulin-dependent diabetes. *Front Horm Res* 22:179, 1997.
- Kruszynska YT, Olefsky JM: Cellular and molecular mechanisms of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Invest Med* 44:413, 1996.
- Prentki M, et al: Signal transduction mechanisms in nutrient-induced insulin secretion. *Diabetologia* 40, suppl 2:S32, 1997.
- Kyvik KO, et al: H. Concordance rates of insulin dependent diabetes mellitus: a population based study of young Danish twins. *Br Med J* 311:913, 1995.
- Bain SC, et al: Genetic factors associated with insulin-dependent diabetes. *Front Horm Res* 22:23, 1997.
- Reijnen H, Nepom GT: Role of HLA susceptibility in predisposing to insulin-dependent diabetes mellitus. *Front Horm Res* 22:46, 1997.
- Reed P, et al: Evidence for a type 1 diabetes susceptibility locus (IDDM10) on human chromosome 10p11-q11. *Hum Mol Genet* 6:1011, 1997.
- Buhler J, et al: Linkage analyses in type 1 diabetes mellitus using CASPAR, a software and statistical program for conditional analysis of polygenic diseases. *Hum Hered* 47:211, 1997.
- Bach J-F: Insulin-dependent diabetes mellitus as an autoimmune disease. *Endocr Rev* 15:516, 1994.
- Grewal IS, Flavell RA: New insights into insulin dependent diabetes mellitus from studies with transgenic mouse models. *Lab Invest* 76:3, 1997.
- Laufer TM, et al: Autoimmune diabetes can be induced in transgenic major histocompatibility complex class II-deficient mice. *J Exp Med* 178:589, 1993.
- Rabinovitch A: Immunoregulatory and cytokine imbalances in the pathogenesis of IDDM: therapeutic intervention by immunostimulation? *Diabetes* 43:613, 1994.
- Rothe H, et al: Active stage of autoimmune diabetes is associated with the expression of a novel cytokine IGIF, which is located near Idd2. *J Clin Invest* 99:469, 1997.
- Sepe V, et al: Islet-related autoantigens and the pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *Front Horm Res* 22:68, 1997.
- Zekzer D, et al: GAD-reactive CD4+ Th 1 cells induce diabetes in NOD/SCID mice. *J Clin Invest* 101:68, 1998.
- Kulmala P, et al: Prediction of insulin-dependent diabetes mellitus in siblings of children with diabetes: a population-based study. *J Clin Invest* 101:327, 1998.
- Verge CF, et al: Number of autoantibodies (against insulin, GAD or ICAS12/1A) rather than particular autoantibody determines risk of type 1 diabetes. *J Autoimmun* 1997, 9:379, 1996.
- Andreoletti L, et al: Detection of Coxsackie B virus RNA sequences in whole blood samples from adult patients at the onset of type 1 diabetes mellitus. *J Med Virol* 52:121, 1997.

- 46a. Atkinson MA: Molecular mimicry and the pathogenesis of insulin dependent diabetes mellitus—still just an attractive hypothesis. *Ann Med* 5:393, 1997.
47. Conrad B, et al: A human endogenous retroviral superantigen as candidate autoimmune gene in type I diabetes. *Cell* 90:303, 1997.
48. Benoist C, Mathis D: Retrovirus as trigger, precipitator or marker? *Nature* 388:833, 1997.
49. Gerstein H: Cow's milk exposure and type I diabetes. *Diabetes Care* 17:13, 1994.
50. Hattersley A: Genetic factors in the aetiology of non-insulin-dependent diabetes. *Front Horm Res* 22:157, 1997.
51. Groop LC: Etiology of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Front Horm Res* 22:131, 1997.
52. Sacks DB: Amylin—a glucoregulatory hormone involved in the pathogenesis of diabetes mellitus? *Clin Chem* 42:494, 1996.
53. Yamagata K, et al: Mutations in the hepatocyte nucleus factor-4 $\alpha$  gene in maturity onset diabetes of the young (MODY1). *Nature* 384:485, 1996.
54. Frayling TM, et al: Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1 $\alpha$  gene are a common cause of maturity-onset diabetes of the young in the U.K. *Diabetes* 46:720, 1997.
55. Semenkovich CF, Heinecke JW: The mystery of diabetes and atherosclerosis: time for a new plot. *Diabetes* 46:327, 1997.
56. Nathan DM: The pathophysiology of diabetic complications: how much does the glucose hypothesis explain? *Ann Intern Med* 124:86, 1996.
- 56a. Vlassara H: Recent progress in advanced glycation end products and diabetic complications. *Diabetes* 46(Suppl 2): S19, 1997.
57. Stehouwer CDA, et al: Endothelial dysfunction and pathogenesis of diabetic angiopathy. *Cardiovasc Res* 34:55, 1997.
58. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329:977, 1993.
59. Sowers JR, Epstein M: Diabetes mellitus and associated hypertension, vascular disease, and nephropathy: an update. *Hypertension* 26:869, 1995.
60. Epstein M: Diabetes and hypertension: the bad companions. *J Hypertens* 15 (suppl 2):S55, 1997.
61. Cooper ME, et al: Diabetic vascular complications. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 24:770, 1997.
62. Mooradian AD: Central nervous system complications of diabetes mellitus—a perspective from the blood-brain barrier. *Brain Res Rev* 23:210, 1997.
63. Genuth SM: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar coma. *Curr Ther Endocrinol Metab* 6:438, 1997.
64. Tooke JE: Microvasculature in diabetes. *Cardiovasc Res* 32:764, 1996.
65. Capella C, et al: Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas and gut. *Virchows Arch* 425:547, 1995.
66. Vassilopoulou-Sellin R, Ajani J: Islet cell tumors of the pancreas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 23:53, 1994.



# El riñón

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS ENFERMEDADES RENALES

### ALTERACIONES CONGÉNITAS

### ENFERMEDADES QUÍSTICAS DEL RIÑÓN

- Displasia quística renal
- Enfermedad poliquística renal autosómica dominante (del adulto)
- Enfermedad poliquística renal autosómica recesiva (infantil)
- Enfermedades quísticas de la médula renal

*Riñón en esponja medular*

*Complejo nefronopísis-enfermedad quística medular urémica*

Enfermedad quística adquirida (asociada a la diálisis)

Quistes renales simples

### ENFERMEDADES GLOMERULARES

#### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

#### ALTERACIONES HISTOLÓGICAS

#### PATOGENIA DE LA LESIÓN GLOMERULAR

Depósito de inmunocomplejos *in situ*

*Nefritis por anticuerpos anti-MBG*

*Nefritis de Heymann*

*Anticuerpos contra antígenos «implantados»*

Nefritis por inmunocomplejos circulantes

Anticuerpos contra las células glomerulares

Inmunidad celular en las glomerulonefritis

Activación de la vía alternativa del complemento

Lesión de las células epiteliales

Mediadores de la lesión glomerular

*Células*

*Mediadores solubles*

### MECANISMOS DE PROGRESIÓN DE LAS ENFERMEDADES GLOMERULARES

#### GLOMERULONEFRITIS AGUDA

Glomerulonefritis proliferativa aguda (postestreptocócica, postinfecciosa)

*Glomerulonefritis postestreptocócica*

*Glomerulonefritis aguda no estreptocócica*

#### GLOMERULONEFRITIS RÁPIDAMENTE PROGRESIVA (CON SEMILUNAS)

#### SÍNDROME NEFRÓTICO

#### GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA (NEFROPATÍA MEMBRANOSA)

#### ENFERMEDAD DE CAMBIOS MÍNIMOS (NEFROSIS LIPOIDEA)

#### GLOMERULOSCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA

#### GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA

#### NEFROPATÍA IgA (ENFERMEDAD DE BERGER)

#### GLOMERULONEFRITIS PROLIFERATIVA Y NECROSANTE FOCAL (GLOMERULONEFRITIS FOCAL)

#### NEFRITIS HEREDITARIA

Síndrome de Alport

Enfermedad de la membrana fina (hematuria benigna familiar)

#### GLOMERULONEFRITIS CRÓNICA

#### LESIONES GLOMERULARES ASOCIADAS A ENFERMEDADES GENERALES

Lupus eritematoso sistémico

Púrpura de Henoch-Schönlein

Endocarditis bacteriana

Glomerulosclerosis diabética

Amiloidosis

Glomerulonefritis fibrilar e inmunotactoide

Otros procesos generales

#### NEFROPATÍAS TUBULOINTERSTICIALES

#### NECROSIS TUBULAR AGUDA

#### NEFRITIS TUBULOINTERSTICIAL

Pielonefritis e infección de la vía urinaria

Pielonefritis aguda

Pielonefritis crónica y nefropatía por reflujo

Nefritis tubulointersticial inducida por fármacos y agentes tóxicos

*Nefritis intersticial aguda inducida por fármacos*

*Nefropatía por abuso de analgésicos*

*Nefropatía por fármacos antiinflamatorios no esteroideos*

Otras enfermedades tubulointersticiales

*Nefropatía por uratos*

*Hipercalcemia y nefrocalcinosis*

*Mieloma múltiple*

#### ENFERMEDADES DE LOS VASOS SANGUÍNEOS

#### NEFROSCLEROSIS BENIGNA

#### HIPERTENSIÓN MALIGNA Y NEFROSCLEROSIS ACELERADA

#### ESTENOSIS DE LA ARTERIA RENAL

#### MICROANGIOPATÍAS TROMBÓTICAS

Síndrome hemolítico-urémico clásico (infantil)

Síndrome hemolítico-urémico del adulto/púrpura trombótica trombocitopénica

SHU/PTT Idiopática

Otros procesos vasculares

Isquemia renal aterosclerótica

Enfermedad ateroembólica renal

Nefropatía de la enfermedad de células falciformes

Necrosis cortical difusa

Infartos renales

### OBSTRUCCIÓN DE LA VÍA URINARIA (UROPATÍA OBSTRUCTIVA)

### UROLITIASIS (CÁLCULOS RENALES)

## TUMORES DEL RIÑÓN

### TUMORES BENIGNOS

Adenoma papilar renal

Fibroma o hamartoma renal (tumor renomedular de células intersticiales)

Angliomiolipoma

Oncocitoma

### TUMORES MALIGNOS

Carcinoma de células renales (hiperplasia, adenocarcinoma renal)

Clasificación del carcinoma de células renales: histología, citogenética y herencia

Carcinomas uroteliales de la pelvis renal

## NORMAL

¿Qué es el hombre sino una máquina ingeniosa concebida para convertir con «infinita astucia el vino tinto de Shiraz en orina»? Así se expresó el narrador de los *Siete cuentos góticos* de Isak Dinesen<sup>1</sup>. Con más exactitud y menos poéticamente, los riñones humanos sirven para convertir cada día más de 1700 litros de sangre en 1 litro aproximadamente de un líquido altamente especializado y concentrado (llamado orina). De este modo, el riñón excreta los productos de desecho del metabolismo, regula con exactitud la concentración de agua y sal en el cuerpo, mantiene el equilibrio acidobásico adecuado en el plasma, y actúa como órgano endocrino al secretar hormonas tales como la eritropoyetina, la renina y las prostaglandinas. Los mecanismos fisiológicos que el riñón ha adquirido para cumplir estas funciones exigen un alto grado de complejidad estructural.

Cada riñón humano adulto pesa unos 150 g. Al llegar el uréter al hilio renal se dilata, formando una cavidad infundibuliforme: la *pelvis*, que se divide en dos o tres ramas: los *cállices mayores*, y éstos en tres o cuatro *cállices menores*. El riñón humano tiene unos 12 cállices menores. Al corte, la superficie del riñón está formada por *corteza* y *médula*; la primera tiene 1.2 a 1.5 cm de espesor. La médula contiene las *pirámides renales*, cuyos vértices, llamados *papilas*, terminan en un cáliz. El tejido cortical se prolonga ocupando los espacios adyacentes a las pirámides para formar así las *columnas renales de Bertin*. Desde el punto de vista de las enfermedades renales, el riñón puede dividirse en cuatro componentes: vasos sanguíneos, glomérulos, túbulos e intersticio.

**Vasos sanguíneos.** El riñón está muy vascularizado y, aunque los dos riñones sólo representan el 0.5 % del peso corporal total, reciben el 25 % del gasto cardíaco. La corteza es la parte más rica en vasos, y recibe el 90 % de la sangre que llega al riñón. La arteria renal principal se bifurca en el hilio en dos ramas, anterior y posterior. De ellas parten las *arterias interlobulares* que discurren por entre los lóbulos y que emiten las *arterias arcuatas*, que forman arcos entre la corteza y la médula; de ellas salen las *arterias interlobulillares*. Éstas dan a su vez las *arteriolas aferentes*, que forman el penacho glomerular, donde se dividen una y otra vez en 20 a 40 asas capilares dispuestas en varias unidades o lóbulos. Las asas capilares confluyen y salen del glomérulo por las *arteriolas eferentes*. En general, las arteriolas eferentes de las nefronas superficiales forman una rica red vascular que rodea a los tú-

bulos corticales (*red vascular peritubular*); más profundamente, de los glomérulos yuxtamedulares nacen los *vasa recta*, que siguen un trayecto rectilíneo y descienden para irrigar las zonas interna y externa de la médula. Después, los *vasa recta* arteriales forman varias asas en la parte interna de la médula y ascienden como *vasa recta venosos*.

La anatomía de los vasos renales tiene varias consecuencias importantes. En primer lugar, las arterias son en gran parte vasos terminales y, por tanto, *la obstrucción de cualquier rama produce un infarto del territorio vascular correspondiente*. Las enfermedades glomerulares que dificultan el paso de la sangre a través de los capilares glomerulares tienen consecuencias serias sobre los túbulos, tanto de la corteza como de la médula, porque *todos los lechos capilares de los túbulos proceden de las arteriolas eferentes*. Las peculiaridades del riego sanguíneo en la médula renal la hacen especialmente vulnerable a la isquemia; *la médula es relativamente avascular* y la sangre de las asas capilares de la médula tiene un valor hematocrito notablemente bajo. Por ello, una mínima interferencia del riego sanguíneo de la médula puede dar lugar a necrosis medular.

**Glomérulos.** Los glomérulos están formados por una red anastomosada de capilares revestidos por un epitelio fenestrado dotado de dos envolturas epiteliales (Fig. 21-1). El epitelio visceral se incorpora a la pared capilar y se convierte en parte intrínseca de la misma, quedando separado de las células endoteliales por una membrana basal. El epitelio parietal reviste el espacio de Bowman, cavidad en la que se recoge inicialmente el líquido resultante de la filtración del plasma.

La pared de los capilares glomerulares es la membrana que actúa como filtro y consta de las siguientes estructuras<sup>2</sup> (Figura 21-2):

- Una fina capa de *células endoteliales* fenestradas, con poros que miden de 70 a 100 nm de diámetro.
- La *membrana basal glomerular* (MBG), con una gruesa capa central electrodensa, la *lámina densa*, y unas capas periféricas más finas y electrodiáfanas: la *lámina rara interna* y la *lámina rara externa*. La MBG está formada por colágeno (de tipo IV en su mayoría), laminina, proteoglicanos polianiónicos (heparán sulfato, principalmente), fibronectina, entactina y otras glucoproteínas. El colágeno de tipo IV es una supraestructura en forma de red a la que están unidas otras glucoproteínas. La unidad básica (monómero) de esta red es una molécula en forma de triple hélice, que consta de tres cadenas  $\alpha$ , que pertenecen a una o más de las seis clases de cadenas  $\alpha$  que existen (desde  $\alpha_1$  a  $\alpha_6$ , o COL4A1 a COL4A6); la más frecuente es la formada por  $\alpha_1 \alpha_2 \alpha_1$  (Fig. 21-3)<sup>3</sup>. Cada

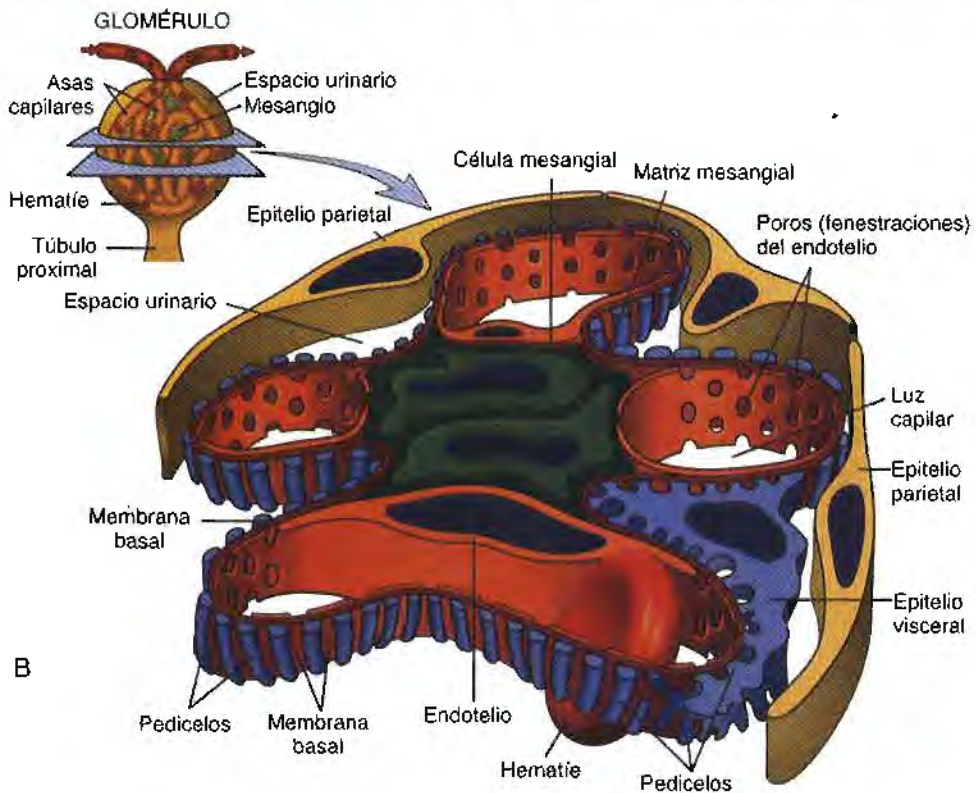
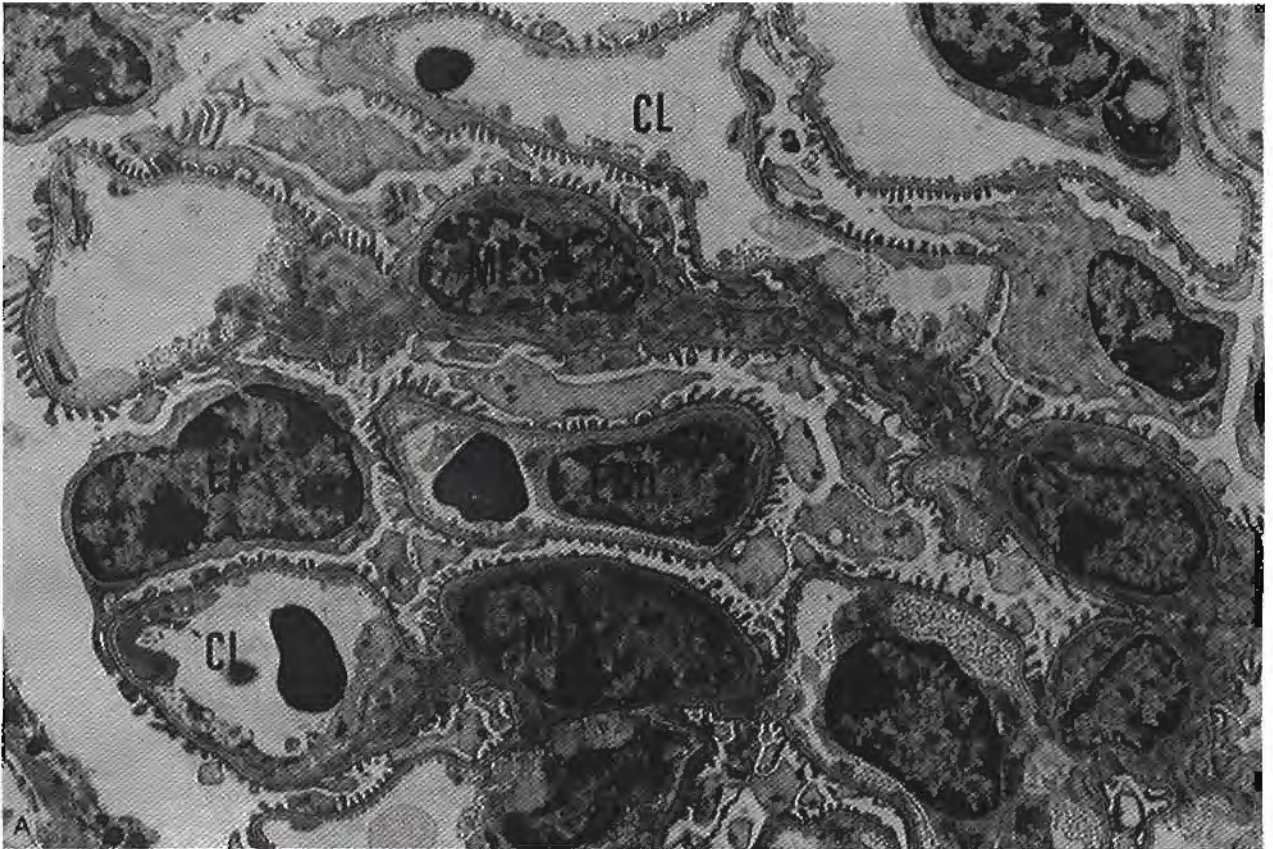


figura 21-1

A. Microfotografía con microscopio electrónico a bajo aumento del glomérulo renal. CL = luz capilar; MES = mesangio; END = endotelio; EP = células epiteliales viscerales con sus pedicelos. (Cortesía del Dr. Viki Kelley, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.) B. Esquema de un lóbululo glomerular.

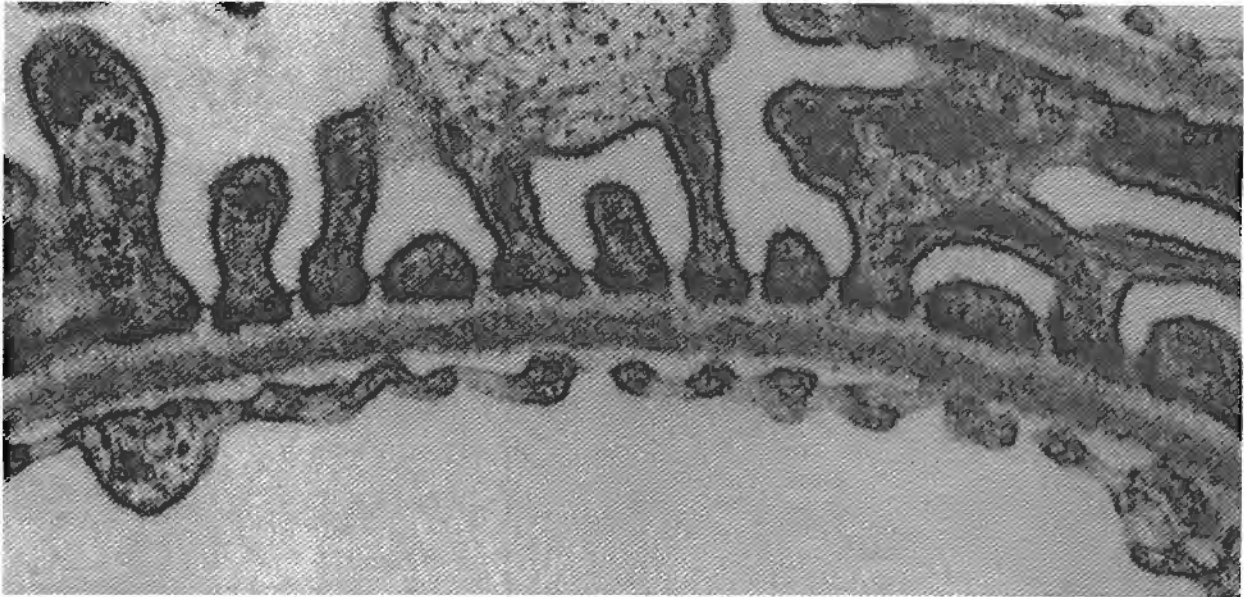


Figura 21-2

Filtro glomerular formado, de arriba a abajo, por un endotelio poroso, la membrana basal y los pedículos de las células epiteliales. Obsérvense las rendijas y el diafragma por donde se produce la filtración. Obsérvese también que la membrana basal está formada por una lámina densa central situada entre dos capas más laxas, la lámina rara interna y la lámina rara externa. (Cortesía del Dr. Helmut Renske, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

molécula contiene un dominio 7S en el extremo aminoterminal, una triple espiral en el centro, y un dominio globuloso no colágeno (NC1) en el carboxilo terminal. La región NC1 es importante para la formación de las espirales y también para la unión de los monómeros de colágeno, de la que resultan los dímeros. El dominio 7S interviene a su vez en la formación de los tetrameros, y así se va formando una supraestructura porosa. Las glucoproteínas (laminina, entactina) y los proteoglicanos ácidos (perlecana) están unidos a la supraestructura del colágeno<sup>4</sup> (Fig. 21-4). Estas bases bioquímicas son esenciales para comprender las enfermedades glomerulares. Por ejemplo, ya veremos que el dominio NC1 es el único sitio donde se encuentran los antígenos de la nefritis por anticuerpos anti-MBG; los defectos genéticos de las cadenas  $\alpha$  son la base de algunas formas de nefritis hereditaria; y el carácter poroso y ácido de la MBG condiciona su permeabilidad característica.

- Las células epiteliales viscerales (podocitos) son células complejas dotadas de expansiones digitiformes adherentes e incrustadas en la lámina rara externa de la membrana basal. Las expansiones podálicas (pedicelos) adyacentes están separadas por hendiduras o poros de filtración de 20 a 30 nm de ancho, unidos entre sí por un fino diafragma en forma de puente (véase Fig. 21-2).
- Todo el penacho u ovillo glomerular descansa sobre las células mesangiales situadas entre los capilares. La matriz mesangial, igual que la membrana basal, forma una malla que contiene células mesangiales esparcidas. Estas células, de origen mensequimatoso, poseen propiedades contráctiles, fagocíticas, y son capaces de proliferar, de depositar matriz y colágeno, y de secretar varios mediadores biológicamente activos. Como se verá, son importantes en muchas formas de glomerulonefritis humana.

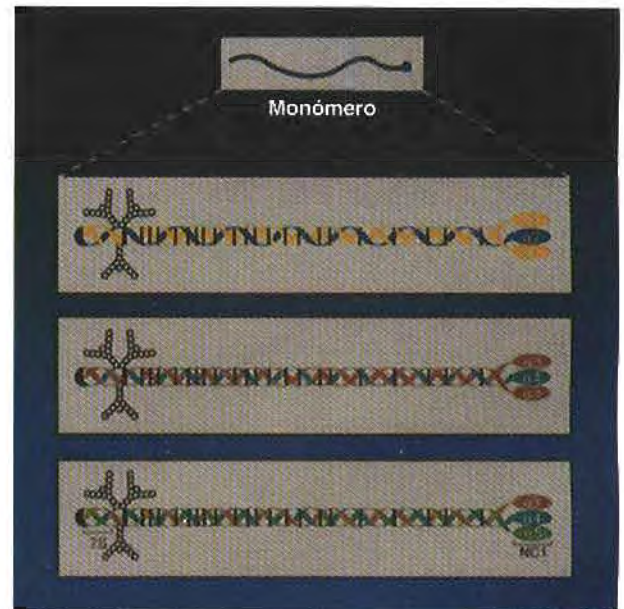
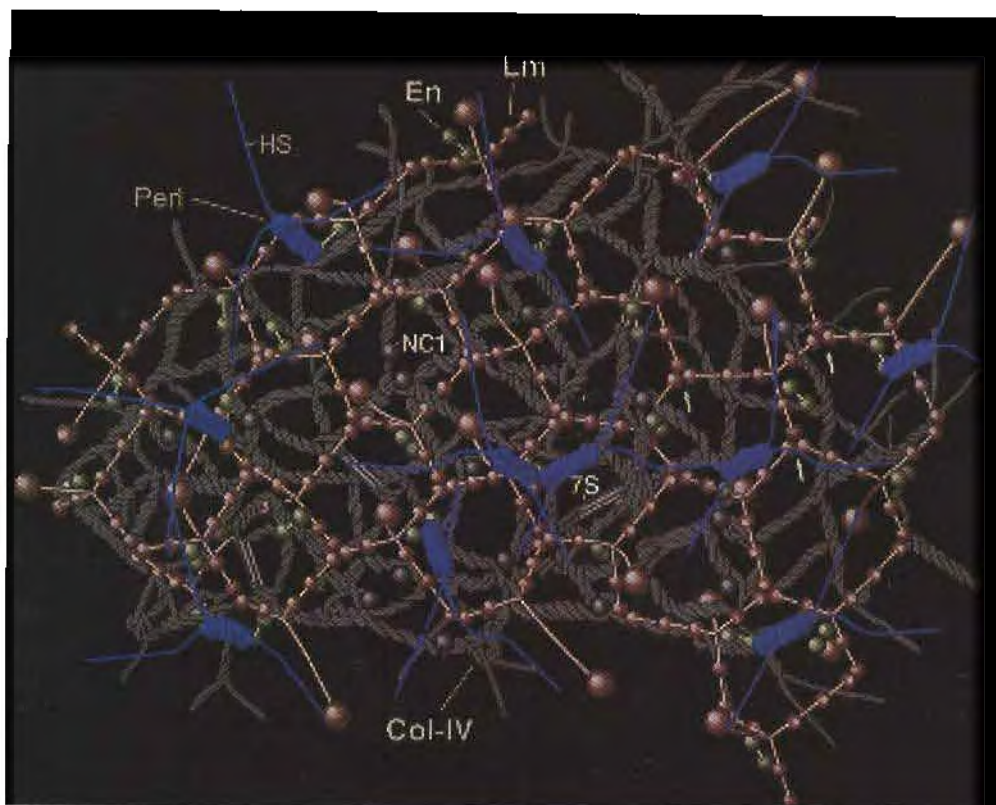


Figura 21-3

Estructura del colágeno de tipo IV que se encuentra en la membrana basal glomerular (MBG), con la unidad básica de la red de colágeno: monómeros de colágeno de tipo IV formados por tres cadenas  $\alpha$  (de las seis posibles clases que existen, de  $\alpha_1$  a  $\alpha_6$ ), dispuestas en una triple hélice. El monómero más frecuente es el formado por las cadenas  $\alpha_1/\alpha_2$ , pero también existen en el riñón cadenas  $\alpha_1/\alpha_1$  y  $\alpha_2/\alpha_2$ . Cada monómero tiene una región (dominio) NC1 (carboxiterminal), una región de triple hélice y una región aminoácido-terminal de 7S. La unión de los monómeros por sus regiones NC1 (formando dímeros) y de los dímeros por sus regiones 7S (formando tetrameros) dan lugar a una supraestructura a la que se unen otros componentes de la matriz extracelular, como se indica en la Figura 21-4. (Cortesía del Dr. B. G. Hudson, University of Kansas.)

Figura 21-4

Modelo teórico de la arquitectura molecular de la MBG en la que los monómeros de colágeno de tipo IV (en gris) forman una red fija mantenida por sus dominios NC1 (interacciones dimericas, esferas grises) y sus dominios 7S (interacciones tetraméricas) que se entrecruzan con los dominios formados por las espirales triples. Los monómeros de laminina (en rojo) forman por separado una red reversible. La entactina (en verde) conecta la laminina con la red de colágeno y se une al perlecano (en azul), un proteoglicano aniónico de heparán sulfato. Esta supraestructura aniónica determina el carácter poroso y con cargas eléctricas de la MBG. (Cortesía del Dr. Peter Yurchenco, Robert W. Johnson Medical School, Piscataway, NJ.)



Las principales características de la filtración glomerular son: una extraordinaria permeabilidad al agua y a los solutos de pequeño tamaño, gracias a un endotelio enormemente poroso, y la impermeabilidad para las moléculas de proteínas del tamaño de la albúmina (+3.6 nm de radio, 70 000 de PM). Esta última propiedad, llamada *función de barrera glomerular*, permite separar las distintas proteínas según su tamaño (cuanto más grandes, menos permeables) y su carga eléctrica (cuanto más catiónicas, más permeables). La función de barrera dependiente del tamaño y la carga eléctrica se debe a la complejidad estructural de la pared de los capilares, la supraestructura del colágeno poroso de la MBG y las numerosas porciones aniónicas que existen dentro de la pared, incluidos los proteoglicanos ácidos de la MBG (Fig. 21-4) y las sialoglicoproteínas de las capas celulares epitelial y endotelial. La limitación impuesta por la carga eléctrica es importante para excluir casi por completo a la albúmina del filtrado glomerular, porque la albúmina es una molécula aniónica de pI 4.5. La *célula epitelial visceral* es importante para mantener esta función de barrera: su diafragma poroso constituye la última barrera que se opone a la filtración de las proteínas, y esta clase de células son, en gran parte, responsables de la síntesis de los componentes de la MBG.

**Túbulos.** La estructura de las células epiteliales de los túbulos renales varía considerablemente según los distintos segmentos de la nefrona y, hasta cierto punto, guarda relación con su función. Por ejemplo, la estructura muy evolucionada de las *células del túbulo proximal*, con sus abundantes y largas microvellosidades, sus numerosas mitocondrias, canalículos apicales y sus extensas digitaciones intercelulares, guarda relación con sus funciones principales: la reabsorción de dos tercios del agua y el sodio filtrados, así como de la glucosa, pota-

sio, fosfato, aminoácidos y proteínas. El túbulo proximal es especialmente sensible a la isquemia. Además, las sustancias tóxicas se reabsorben con frecuencia en el túbulo proximal volviéndolo también vulnerable a las agresiones químicas.

El *aparato yuxtaglomerular* está íntimamente adosado al glomérulo en el punto por donde penetra la arteria aferente. El aparato yuxtaglomerular consta de: 1) las *células yuxtaglomerulares*, que son fibras musculares lisas granuladas y modificadas de la capa media de la arteriola aferente, que contienen renina; 2) la *mácula densa*, una región especializada de la porción del túbulo distal que regresa hacia el polo vascular del glomérulo al que pertenece (aquí, las células tubulares están más apiñadas, son algo más cortas, y muestran unos patrones característicos de interdigitación entre las membranas adyacentes); y 3) las *células lacis* o *no granuladas*, que se encuentran en la zona limitada por la arteriola aferente, la mácula densa y el glomérulo. Se parecen a las células mesangiales y posiblemente forman un continuo con ellas. El aparato yuxtaglomerular es un órgano endocrino en miniatura, pues las células yuxtaglomerulares son la fuente principal de la renina elaborada por el riñón.

**Intersticio.** El espacio intersticial de la corteza normal es compacto, y está ocupado por los capilares peritubulares porosos y un pequeño número de células parecidas a los fibroblastos. Todo aumento evidente del intersticio cortical suele ser anormal; ese aumento puede deberse a edema o a infiltración por células inflamatorias agudas, como en las nefropatías intersticiales agudas, o puede causarlo la acumulación de células inflamatorias crónicas y de tejido fibroso, como ocurre en las nefropatías intersticiales crónicas. La cantidad de proteoglicanos que contiene el tejido intersticial de la médula renal aumenta con la edad y cuando existe isquemia.



## PATOLOGÍA

Las enfermedades renales son causa de mucha morbilidad, pero afortunadamente no causan una mortalidad importante. Para situar el problema en su verdadera perspectiva, diremos que en EE.UU. hay anualmente unas 35 000 defunciones que se atribuyen a enfermedades renales, frente a las 750 000 que producen las cardiopatías, las 400 000 del cáncer y las 200 000 de los accidentes cerebrovasculares. Sin embargo, la morbilidad no es desdeñable en modo alguno. Hay millones de personas cada año que resultan afectadas por nefropatías no mortales, sobre todo por infecciones del riñón o de las vías urinarias, litiasis renal y obstrucción urinaria. Un 20 % de todas las mujeres sufre infecciones del tracto urinario o del riñón en algún momento de su vida, y al menos un 1 % de la población de EE.UU. padece nefrolitiasis. De igual modo, la diálisis y el trasplante renal mantienen con vida a muchos pacientes que habrían muerto de insuficiencia renal, y que se suman al fondo común de la morbilidad renal. El coste anual de esos dos programas supera ya la cifra de varios miles de millones de dólares. Las enfermedades renales también son de especial importancia para el médico, porque muchas de las muertes que producen afectan a personas jóvenes.

Las enfermedades del riñón son tan complejas como su estructura, pero su estudio se simplifica si se las divide de acuerdo con sus cuatro elementos morfológicos fundamentales: glomérulos, túbulos, intersticio y vasos sanguíneos. Este enfoque clásico es útil porque las primeras manifestaciones de los procesos que afectan a esos componentes suelen ser distintas. Además, algunas estructuras parecen ser más vulnerables a determinadas formas de agresión renal; por ejemplo, la mayoría de las enfermedades glomerulares son de mecanismo inmunitario, mientras que los trastornos tubulares e intersticiales suelen deberse a agentes tóxicos o infecciosos. Sin embargo, algunos agentes afectan a más de una estructura renal. Por otro lado, dada la interdependencia anatómica de las estructuras renales, la lesión de una de ellas conlleva casi siempre la afectación secundaria de las otras. Por ejemplo, las enfermedades primarias de los vasos sanguíneos influyen inevitablemente en todas las estructuras que dependen del aporte de sangre. Una lesión glomerular intensa disminuye la cantidad de sangre que pasa por el sistema vascular peritubular y además traslada a los túbulos productos posiblemente tóxicos; por el contrario, la destrucción de los túbulos, al aumentar la presión intraglomerular, puede producir atrofia glomerular. Por tanto, cualquiera que sea su origen, todas las nefropatías crónicas tienden finalmente a destruir los cuatro componentes estructurales del riñón, y a culminar en la insuficiencia renal crónica y en lo que se ha llamado *riñón terminal*. La reserva funcional del riñón es grande, y tiene que sufrir lesiones extensas para que aparezca un deterioro funcional evidente. Por ello, tienen especial importancia clínica los primeros signos y síntomas de cualquier nefropatía.

En este capítulo se repasarán brevemente las manifestaciones clínicas, la patogenia y la anatomía patológica de las principales enfermedades renales. Todas ellas se estudian con más detalle en dos amplios textos de anatomía patológica<sup>5,6</sup> y de medicina renal<sup>7,8</sup> y en las actualizaciones sobre soporte electrónico de la nefrología<sup>9</sup>.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS ENFERMEDADES RENALES

Las manifestaciones clínicas de las enfermedades renales pueden agruparse en síndromes bastante bien definidos. Algunas son propias de las enfermedades glomerulares y otras aparecen en enfermedades que afectan a cualquiera de las estructuras renales. Antes de enumerar los síndromes, se debe aclarar el significado de algunos términos.

*Hiperazoemia* es una alteración bioquímica que indica aumento de la concentración del nitrógeno ureico en sangre (BUN) y de la creatinina, y se debe principalmente a disminución del filtrado glomerular (FG). Muchas enfermedades renales producen hiperazoemia, pero también existen causas extrarenales de la misma. Se observa *hiperazoemia prerrenal* cuando disminuye la perfusión renal (p. ej., en las hemorragias, shock, depleción de volumen e insuficiencia cardíaca congestiva); esta situación provoca una disminución de la función renal *en ausencia de lesión parenquimatosa*. Del mismo modo, se observa *hiperazoemia posrenal* siempre que hay obstrucción al flujo urinario por debajo de los riñones. Si esa obstrucción se alivia, la hiperazoemia se corrige.

Cuando la hiperazoemia se acompaña de signos y síntomas clínicos y de alteraciones bioquímicas, se designa con el nombre de *uremia*. La uremia se caracteriza no sólo por el fracaso de la función excretora renal, sino también por un conjunto de alteraciones metabólicas y endocrinas que acompañan a la lesión renal. Existe además afectación secundaria gastrointestinal (p. ej., gastroenteritis urémica), neuromuscular (p. ej., neuropatía periférica) y cardiovascular (p. ej., pericarditis fibrinosa), cuyas manifestaciones suelen ser necesarias para establecer el diagnóstico de uremia.

A continuación, se describirán brevemente las manifestaciones clínicas de las enfermedades renales, algunas de las cuales se reúnen en síndromes bastante característicos:

- **Síndrome nefrítico agudo:** es un síndrome glomerular en el que predomina la aparición brusca de hematuria macroscópica aguda (hematíes en la orina), proteinuria leve a moderada, e hipertensión arterial; es la forma de presentación clásica de la glomerulonefritis postestreptocócica aguda.
- **Síndrome nefrótico,** caracterizado por proteinuria intensa (más de 3.5 g/día), hipoalbuminemia, grandes edemas, hiperlipemia y lipiduria (lípidos en orina).
- **Hematuria o proteinuria asintomáticas,** o una combinación de ambas: suele ser una manifestación de lesiones glomerulares leves o sutiles.
- **Insuficiencia renal aguda,** en la que predomina la oliguria o la anuria (ausencia de excreción urinaria), con hiperazoemia de aparición reciente. Puede deberse a lesiones glomerulares (p. ej., glomerulonefritis con senilunias), intersticiales y vasculares, o bien a necrosis tubular aguda.
- **Insuficiencia renal crónica,** caracterizada por síntomas y signos de uremia de larga duración; es el estadio terminal de todas las enfermedades renales crónicas.
- **Defectos tubulares renales,** en los que predominan la poliuria (formación excesiva de orina), la nicturia y los trastornos electrolíticos (p. ej., acidosis metabólica). Son secundarios a procesos que lesionan directamente la estructura tubular (p. ej., enfermedad quística medular) o a defectos específicos de la función tubular. Estos últimos pueden ser

hereditarios (p. ej., diabetes nefrogénica familiar, cistinuria, acidosis tubular renal) o adquiridos (p. ej., nefropatía por plomo).

- **Infecciones de las vías urinarias**, que se caracterizan por bacteriuria y piuria (bacterias y leucocitos en la orina). La infección puede acompañarse de *síntomas* o ser *asintomática*, y puede afectar al riñón (*pielonefritis*) o solamente a la vejiga (*cistitis*).
- **Nefrolitiasis** (cálculos renales), que se manifiesta por cólicos renales, hematuria y formación reiterada de cálculos.
- **Obstrucción del tracto urinario y tumores renales**, que representan lesiones anatómicas específicas que suelen producir manifestaciones clínicas variadas.

**Insuficiencia renal.** La insuficiencia renal aguda consiste en un deterioro rápido y a menudo reversible de la función renal. Es un síndrome característico que por su compleja patogenia se estudia por separado. Aquí nos ocuparemos solamente de la *insuficiencia renal crónica*, que es el resultado final de diversas enfermedades renales y la principal causa de muerte por nefropatía.

Aunque abundan las excepciones, la evolución de la función renal desde la normalidad hasta la insuficiencia renal crónica con síntomas pasa por cuatro estadios que se confunden unos con otros, sin solución de continuidad.

**Disminución de la reserva renal.** En este caso, el FG desciende aproximadamente al 50 % de lo normal. El BUN y la creatinina séricos son normales, y el paciente no presenta síntomas. Sin embargo, tiene más tendencia a sufrir hiperazotemia si se añade una nueva agresión renal.

**Insuficiencia renal.** El FG es del 20 al 50 % de lo normal. Existe hiperazotemia, asociada habitualmente a anemia e hipertensión. Puede haber poliuria y nicturia secundarias a la menor capacidad de concentración. Un estrés brusco (p. ej., por nefrotoxinas) puede desencadenar la uremia.

**Insuficiencia o fracaso renal.** El FG es menor del 20 al 25 % de lo normal. Los riñones pierden su capacidad de regular los líquidos corporales y los solutos que entran en su composición, y los pacientes presentan edemas, acidosis metabólica e hipocalcemia. Esto puede ir seguido de uremia manifiesta, con complicaciones neurológicas, digestivas y cardiovasculares.

**Insuficiencia renal terminal.** El FG es inferior al 5 % de lo normal; es el estadio final de la uremia.

Los detalles sobre la fisiopatología de la insuficiencia renal crónica exceden el ámbito de este texto, y se estudian en diversos tratados de nefrología<sup>8,9</sup>. En la Tabla 21-1, se enumeran las principales manifestaciones generales de la insuficiencia renal urémica.

## ALTERACIONES CONGÉNITAS

Un 10 % aproximadamente de todas las personas nacen con malformaciones posiblemente importantes del aparato genitourinario. Las displasias e hipoplasias renales suponen el 20 % de todos los casos de insuficiencia renal que aparecen en niños. La enfermedad poliquística renal (una alteración congénita que se manifiesta en la vida adulta) es responsable de alrededor del 10 % de los casos de insuficiencia renal crónica en el ser humano.

**Tabla 21-1.** MANIFESTACIONES GENERALES MÁS IMPORTANTES DE LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA Y DE LA HIPERAZOTEMIA

### Líquidos y electrolitos

Deshidratación  
Edema  
Hiperpotasemia  
Acidosis metabólica

### Fosfato cálcico y hueso

Hiperfosfatemia  
Hipocalcemia  
Hiperparatiroidismo secundario  
Osteodistrofia renal

### Hematológicas

Anemia  
Diátesis hemorrágica

### Cardiopulmonares

Hipertensión arterial  
Insuficiencia cardíaca congestiva  
Edema pulmonar  
Pericarditis urémica

### Gastrointestinales

Náuseas y vómitos  
Hemorragias  
Esofagitis, gastritis, colitis

### Neuromusculares

Miopatía  
Neuropatía periférica  
Encefalopatía

### Cutáneas

Coloración pajiza  
Prurito  
Dermatitis

*Las nefropatías congénitas pueden ser hereditarias, pero con más frecuencia son secundarias a un defecto adquirido del desarrollo que comienza en la gestación. Como se expuso en el Capítulo 11, los defectos de los genes del desarrollo, incluidos los genes asociados al tumor de Wilms (WT1), producen anomalías urogenitales. Por regla general, las alteraciones del desarrollo afectan a las estructuras del riñón y del tracto urinario. Ahora bien, también existen defectos enzimáticos o metabólicos del transporte tubular, como en la cistinuria o la acidosis tubular renal. Aquí nos limitaremos a exponer las alteraciones estructurales que afectan principalmente al riñón. Las anomalías de las vías urinarias se estudiarán en el Capítulo 22.*

**Agenesia renal.** La agenesia total bilateral, que es incompatible con la vida, suele encontrarse en los mortinatos. Con frecuencia se asocia a numerosas malformaciones congénitas (defectos de los miembros, hipoplasia pulmonar), y produce la muerte precozmente. La agenesia unilateral es una anomalía rara que es compatible con una vida normal, si no existen otras alteraciones. El riñón contralateral suele aumentar de tamaño debido a la hipertrofia compensadora. Algunos pacientes acaban sufriendo una esclerosis glomerular progresiva del riñón único, como consecuencia de los cambios compensadores que sufren las nefronas hipertróficas, que se comentarán más adelante y a propósito de la insuficiencia renal crónica.

**Hipoplasia renal.** La hipoplasia renal es un defecto que impide a los riñones desarrollarse hasta adquirir su tamaño normal. Cuando es bilateral, produce insuficiencia renal en la primera infancia, pero con más frecuencia es un defecto unilateral. La verdadera hipoplasia renal es sumamente rara; casi todos los casos publicados corresponden a cicatrizaciones adquiridas debidas a procesos vasculares, infecciosos o parenquimatosos de otra naturaleza más que a una falta de desarrollo. Con frecuencia es imposible distinguir entre unos riñones atróficos de origen congénito y los secundarios a causas adquiridas, pero un riñón verdaderamente hipoplásico no debe mostrar cicatrices y debe tener menor número de lóbulos y pirámides renales: seis o menos. Existe una forma de riñón hipoplásico, la *oligomegalonefronia*, en la que el riñón es pequeño pero contiene unas nefronas muy hipertrofiadas.

**Riñón ectópico.** El metanefros definitivo puede desarrollarse en puntos ectópicos, generalmente a una altura más baja de lo normal. Estos riñones están situados inmediatamente por encima del borde pelviano o, a veces, dentro de la pelvis; son de tamaño normal o algo pequeños, y no destacan en ningún otro aspecto. Por su localización anormal, la incurvación o tortuosidad de los uréteres puede causar cierto grado de obstrucción urinaria, que predispone a las infecciones urinarias.

**Riñón en herradura.** La fusión de los polos superiores o inferiores de ambos riñones produce una estructura continua en herradura que cruza la línea media por delante de los grandes vasos. Esta malformación es frecuente y se descubre en 1 de cada 500 a 1000 necropsias. El 90 % de esos riñones se fusionan por el polo inferior, y el 10 % por el superior.

## Enfermedades quísticas del riñón

No todos los quistes renales son congénitos, pero por razones de comodidad se expondrán en esta sección los quistes renales de cualquier clase.

Las enfermedades quísticas del riñón constituyen un grupo heterogéneo de afecciones que pueden ser hereditarias, del desarrollo pero no hereditarias, y adquiridas. En conjunto, son importantes por varias razones: 1) son bastante frecuentes y suelen plantear problemas diagnósticos al médico, al radiólogo y al anatomopatólogo; 2) algunas formas, como la enfermedad poliquística del adulto, son causas importantes de insuficiencia renal crónica; y 3) en ocasiones, pueden confundirse con tumores malignos. Una clasificación práctica de los quistes renales es la siguiente<sup>10</sup>:

1. Displasia quística renal
2. Enfermedad poliquística renal
  - a. Enfermedad poliquística autosómica dominante (del adulto)
  - b. Enfermedad poliquística autosómica recesiva (del niño)
3. Enfermedad quística medular
  - a. Riñón en esponja medular (meduloespongiosis)
  - b. Complejo nefronoptosis-enfermedad quística medular urémica
4. Enfermedad quística adquirida (asociada a la diálisis)
5. Quistes renales localizados (simples)
6. Quistes renales en los síndromes de malformaciones hereditarias (p. ej., esclerosis tuberosa)

7. Enfermedad quística glomerular
8. Quistes renales extraparenquimatosos (quistes pielocaliciales, quistes linfangiectásicos del hilio)

Sólo describiremos las enfermedades quísticas más importantes.

## DISPLASIA QUÍSTICA RENAL

Este proceso se debe a una alteración de la diferenciación del metanefros *caracterizada histológicamente por la persistencia en el riñón de estructuras anormales (cartilago, mesénquima indiferenciado y conductillos colectores inmaduros) y por una organización lobular anormal*. La mayoría de los casos se asocian además a obstrucción pieloureteral, agenesia o atresia ureteral y a otras anomalías del tracto urinario inferior. La displasia renal es un proceso esporádico sin agrupación familiar.

La displasia puede ser uni o bilateral y casi siempre es quística. En el examen macroscópico, el riñón suele ser grande, muy irregular y poliquístico (Fig. 21-5A). Los quistes pueden ser de distinto tamaño, desde microscópicos hasta de varios centímetros de diámetro. Están revestidos por un epitelio plano. En el estudio histológico, se encuentran nefronas normales, pero muchas tienen conductos inmaduros. El rasgo característico es la *existencia de islotes de mesénquima indiferenciado, a menudo con cartilago, y de tubos colectores inmaduros* (Fig. 21-5B).

La displasia unilateral se descubre por la aparición en un flanco abdominal de una masa, que lleva a la exploración quirúrgica y a la nefrectomía. La función del otro riñón es normal y los pacientes tienen un pronóstico excelente una vez extirpado el riñón afectado. La displasia renal bilateral puede acabar causando insuficiencia renal.

## ENFERMEDAD POLIQUÍSTICA DEL RIÑÓN AUTOSÓMICA DOMINANTE (DEL ADULTO)

La enfermedad poliquística renal del adulto (PKD, del inglés *polycystic kidney disease*) es un proceso hereditario caracterizado por el desarrollo progresivo de numerosos quistes en ambos riñones, que acaban destruyendo el parénquima renal y produciendo insuficiencia renal<sup>11,12</sup>. Es una entidad frecuente que afecta aproximadamente a 1 de cada 400 a 1000 nacidos vivos, y supone alrededor del 10 % de los casos de insuficiencia renal crónica que precisan trasplante o diálisis. La herencia es *autosómica dominante*, con gran penetrancia, y la enfermedad es siempre bilateral; se han publicado casos unilaterales que probablemente corresponden a una displasia multiquística. Al principio, los quistes afectan solamente a una parte de las nefronas, por lo que la función renal se conserva bien hasta el cuarto o quinto decenio de la vida. La probabilidad de que aparezca insuficiencia renal es menor del 2 % en los pacientes afectados menores de 40 años, pero asciende al 25 % a los 50 años, al 40 % a los 60 años, y al 75 % a la edad de 70 a 75 años. Aunque la enfermedad afecta principalmente a los riñones, la poliquistosis renal es un proceso generalizado que da lugar a la aparición de quistes o de otras malformaciones en otros órganos (véase más adelante).

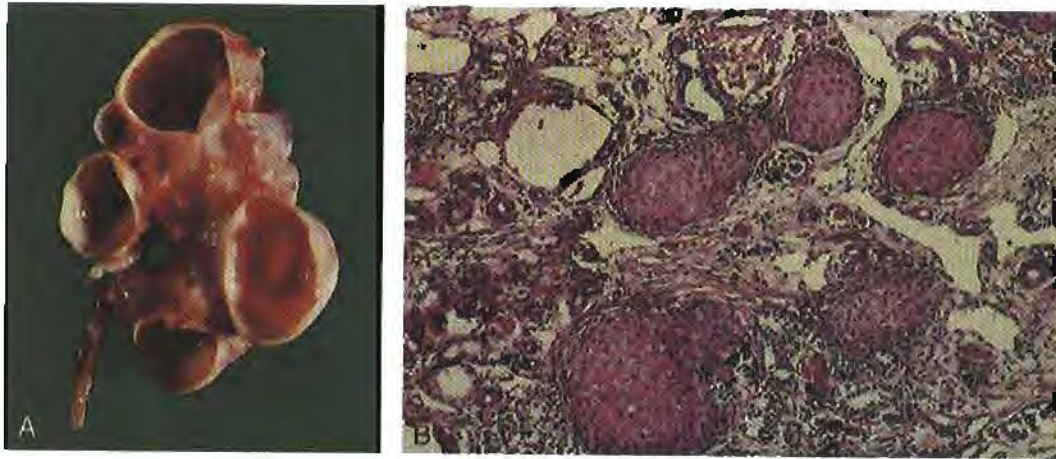


Figura 21-5

Displasia renal. A, Aspecto macroscópico; B, Corte del tejido mostrando una arquitectura desorganizada con túbulos dilatados, e islotes de cartilago inmaduro, teñidos con PAS (Cortesía del Dr. D. Schofield, Children's Hospital, Los Angeles, CA.)

**Genética y patogenia.** La enfermedad es genéticamente heterogénea, y aparece por mutaciones de tres genes distintos:

- El gen *PKD1*, situado en el cromosoma 16p13.3, supone alrededor del 85 % de los casos y codifica una gran proteína de 460 kD llamada *policistina 1*<sup>13</sup>. La policistina es una proteína compleja de la membrana celular que consta de una larga porción extracelular, un dominio transmembrana y una pequeña cola citoplásmica<sup>13a</sup> (Fig. 21-6). Se desconoce su función exacta, pero tiene dominios homólogos a las proteínas que participan en las interacciones célula-célula y célula-matriz, y dominios específicos de repetición denominados dominios de la enfermedad poliquística renal (PKD), que pueden adoptar la forma de un pliegue parecido al de las inmunoglobulinas (Fig. 21-6).
- El gen *PKD2*, situado en el cromosoma 4q13-23, cuyas mutaciones se encuentran en el 10 % de las familias. El producto de este gen, la *policistina 2*, es una proteína que forma parte de la membrana y que presenta homología con algunas proteínas de los canales del calcio y el sodio, y también con una parte de la policistina 1<sup>14</sup>.
- El gen *PKD3* es responsable de una minoría de casos y todavía no ha sido cartografiado.

Ahora bien, ¿cómo actúan estos defectos de las proteínas para dar lugar a la formación de los quistes, a su crecimiento y a la lesión renal? Abundan las especulaciones, porque todavía no se conocen bien las funciones normales de esas proteínas, pero actualmente se piensa que la clave puede residir en el papel de esas proteínas en las *interacciones célula-matriz celular, de importancia para el crecimiento y diferenciación de las células del epitelio tubular.*

Hace mucho tiempo que se sabe que las células epiteliales que revisten los quistes proliferan intensamente, y que las células quísticas que no proliferan muestran una estructura anormalmente simple, y un fenotipo bastante inmaduro. Es frecuente que los quistes se desprendan de los túbulos adyacentes y aumenten de tamaño debido al líquido que *secretan* activamente las células epiteliales. Además, la matriz extracelular (ECM) elaborada por las células de revestimiento de

los quistes es anormal. Estos hallazgos han dado lugar a la hipótesis (Fig. 21-7) de que los quistes aparecen como consecuencia de una diferenciación celular anormal asociada a pro-

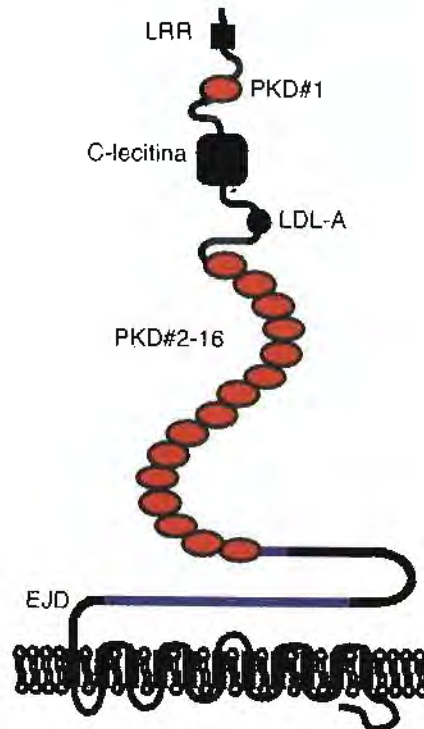


Figura 21-6

Esquema de la molécula humana de policistina, con varias regiones dibujadas aproximadamente a escala. La región extracelular larga consta principalmente de los siguientes dominios: dos repeticiones ricas en leucina (LRR); un dominio de lectina de tipo C; un módulo de tipo lipoproteína de baja densidad (LDL-A); 16 repeticiones de PKD, cada una de las cuales puede contener un pliegue del tipo de las inmunoglobulinas; y un módulo de tipo jalea de huevo (EJD). Se supone que hay once segmentos transmembrana seguidos de una pequeña cola citoplásmica. (Cortesía del Dr. Amin Arnaout, Massachusetts General Hospital, Boston, MA.)

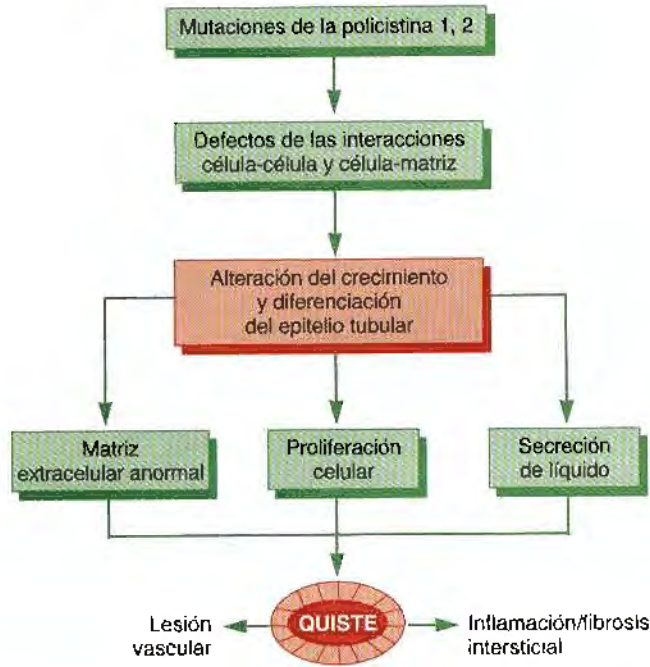


Figura 21-7

Posibles mecanismos de la formación de los quistes en la enfermedad poliquística renal (véase el texto).

liferación celular constante, secreción transepitelial de líquido, remodelación de la ECM y formación de quistes<sup>12</sup>. Además, se ha comprobado que el líquido de los quistes contiene mediadores derivados de las células epiteliales que incrementan la secreción de líquido y favorecen la inflamación. Esto quizá au-

mente más el tamaño de los quistes y la fibrosis intersticial característica de la enfermedad poliquística renal progresiva<sup>15</sup>.

La distribución de la policistina 1 en los túbulos renales que están formándose durante la vida fetal y las semejanzas estructurales de algunos de sus dominios (véase Fig. 21-6) son congruentes con el papel de las interacciones célula-célula y célula-matriz esenciales para el crecimiento y la diferenciación celular. Efectivamente, provocando mutaciones del gen *PKD1* en ratones transgénicos se entorpece la nefrogénesis y se desencadena la formación de quistes<sup>16</sup>. En recientes análisis moleculares de los alelos del gen de la *PKD* en quistes aislados, se señala que el gen *PKD1* cumple una función inhibitoria; es decir, que su pérdida produce hiperplasia de las células epiteliales<sup>17</sup>. Casi lo mismo ocurre con los genes de supresión tumoral (Capítulo 8): se precisa una segunda mutación para que el defecto se manifieste plenamente. Esta interesante especulación se supone que explica la variable expresión fenotípica y el carácter focal que tiene al principio la formación de los quistes. También hay algunas pruebas de que los productos de los genes *PKD1* y *PKD2* contactan (se unen) por algunos de sus dominios y se influyen mutuamente en su función, justificando probablemente el fenotipo similar que ofrece una enfermedad inducida por dos genes diferentes<sup>18</sup>.

**MORFOLOGÍA.** Macroscópicamente, ambos riñones suelen ser grandes y, a veces, enormes: se han publicado casos en los que cada riñón pesaba hasta 4 kg. La superficie externa está formada solamente por una masa de quistes sin parénquima intermedio (Fig. 21-8). Sin embargo, el examen microscópico revela la presencia de nefronas funcionantes esparcidas entre los quistes. Éstos pueden estar llenos de un líquido seroso claro o, más a menudo, turbio, de color pardo rojizo, y a veces claramente hemorrágico. Al crecer, los

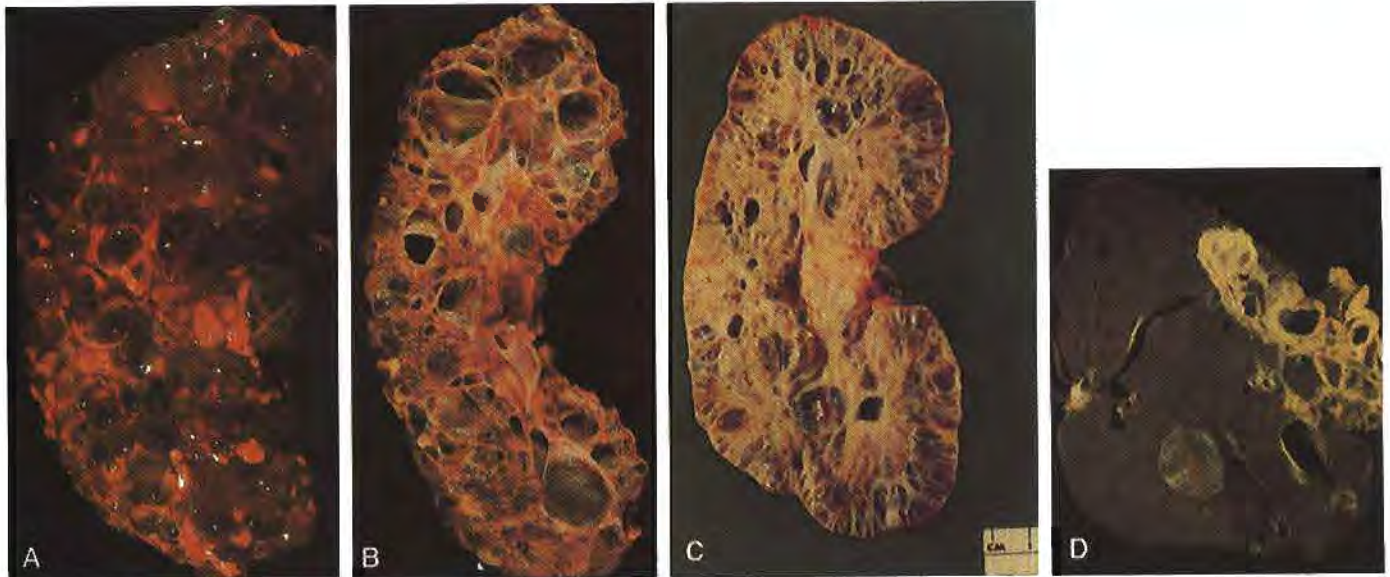


Figura 21-8

A y B. Poliquistosis renal autosómica dominante del adulto, aspectos externo y al corte. El riñón está muy aumentado de tamaño y presenta numerosos quistes dilatados. C. Poliquistosis renal autosómica recesiva infantil, que muestra quistes de menor tamaño y conductos dilatados que forman ángulo recto con la superficie de la corteza. D. Hígado con quistes en la PKD del adulto.

quistes pueden empujar los cálices y la pelvis renal, produciendo defectos de compresión. Los quistes se forman a partir de los túbulos en cualquier punto de la nefrona y, por tanto, tienen un epitelio de revestimiento variable. En ocasiones, hay formaciones epiteliales papilares y pólipos que sobresalen en la luz. La cápsula de Bowman participa de vez en cuando en la formación de los quistes, y dentro de ellos pueden verse penachos glomerulares.

**Manifestaciones clínicas.** Muchos pacientes no tienen síntomas hasta que los signos de insuficiencia renal anuncian la existencia de una nefropatía subyacente. Otras veces, la hemorragia o una dilatación progresiva de los quistes pueden producir dolor. La expulsión de coágulos de sangre provoca cólicos renales. Las masas más grandes suelen palparse y producir sensación de pesadez u ocupación. En ocasiones, la enfermedad comienza insidiosamente con hematuria seguida de signos de nefropatía crónica progresiva, tales como proteinuria (rara vez mayor de 2 g/día), poliuria e hipertensión arterial. Las familias del genotipo *PKD2* tienden a enfermar a edades más avanzadas y a padecer más tardíamente la insuficiencia renal. El proceso empeora rápidamente en los pacientes de raza negra (por su relación frecuente con el rasgo de células falciformes), en los varones con respecto a las mujeres y cuando existe hipertensión.

Los pacientes con enfermedad poliquística renal suelen tener también malformaciones congénitas extrarrenales<sup>19</sup>; *cerca del 40 % tiene uno o más quistes en el hígado (enfermedad poliquística hepática) que suelen ser asintomáticos.* Estos quistes proceden del epitelio biliar. Con menos frecuencia se observan quistes en el bazo, páncreas y pulmones. *En el polígono de Willis se forman aneurismas saculares intracraneales, que se supone corresponden a una expresión alterada de la policistina en la musculatura lisa de los vasos,* y que son capaces de provocar hemorragias subaracnoideas<sup>20</sup> y de causar la muerte de un 4 a 10 % de los pacientes con enfermedad poliquística renal. Un 20 a 25 % de los pacientes tienen *prolapso de la válvula mitral* y otras anomalías valvulares, pero casi siempre son asintomáticas. El diagnóstico se obtiene con las técnicas de imagen. La tomografía computarizada es muy sensible y puede descubrir quistes de pocos milímetros de diámetro. La ecografía es una técnica menos invasora que a veces confirma el diagnóstico.

Esta forma de insuficiencia renal crónica destaca porque los pacientes pueden vivir durante muchos años con una hiperazoemia que empeora lentamente hasta llegar a la uremia. La diálisis prolonga todavía más la vida. En último término, alrededor del 40 % de los adultos fallece por enfermedad coronaria o cardiopatía hipertensiva, un 25 % por infecciones, el 15 % por rotura de un aneurisma sacular o por hemorragia intracerebral hipertensiva y el resto por otras causas.

## ENFERMEDAD POLIQUÍSTICA RENAL AUTOSÓMICA RECESIVA (INFANTIL)

Esta rara alteración del desarrollo es distinta genéticamente de la enfermedad poliquística renal del adulto, y su herencia es *autosómica recesiva*. Se han distinguido formas *perinatales, neonatales, infantiles y juveniles*, según el momento de

aparición y la coexistencia de lesiones hepáticas. Las dos primeras formas son las más frecuentes; suelen aparecer al nacer, producen manifestaciones graves y el lactante pequeño puede morir rápidamente por insuficiencia renal.

**MORFOLOGÍA.** Los riñones son grandes y su superficie externa es lisa. Al corte, los numerosos quistes de pequeño tamaño que ocupan la corteza y la médula proporcionan al riñón el aspecto de una esponja. Existen largos conductos dilatados que forman ángulo recto con la superficie cortical y que sustituyen por completo a la médula y la corteza (Fig. 21-8C). En el examen microscópico, hay dilatación sacular o, más a menudo, cilíndrica de todos los túbulos colectores. Los quistes están homogéneamente revestidos por células cuboides que indican su procedencia del túbulo colector. La enfermedad es siempre bilateral. **En casi todos los casos hay numerosos quistes recubiertos de epitelio en el hígado (Fig. 21-8D), así como proliferación de los conductos biliares en los espacios porta.**

Los pacientes que superan la lactancia (formas infantil y juvenil) padecen en ocasiones una forma peculiar de fibrosis hepática, caracterizada por la proliferación periportal de tejido fibroso laxo y de conductillos biliares bien diferenciados, proceso que actualmente se denomina *fibrosis hepática congénita*. De hecho, en los niños mayores predominan las manifestaciones hepáticas; estos pacientes pueden tener hipertensión portal con esplenomegalia. Curiosamente, la fibrosis hepática congénita aparece a veces sin poliquistosis renal y se ha publicado algún caso coincidiendo con enfermedad poliquística renal del adulto.

## ENFERMEDADES QUÍSTICAS DE LA MÉDULA RENAL

Las dos formas principales de enfermedad quística medular son el *riñón en esponja medular* (meduloespongiosis), una lesión estructural bastante frecuente y habitualmente inofensiva, y el *complejo nefronoptosis-enfermedad quística medular urémica* que se acompaña casi siempre de insuficiencia renal.

### Riñón en esponja medular

*El término de riñón en esponja medular debe aplicarse únicamente a las lesiones caracterizadas por numerosas dilataciones quísticas de los tubos colectores de la médula.* Esta afección aparece en adultos y suele descubrirse en la radiografía, bien de forma casual o, a veces, en relación con complicaciones secundarias. Entre ellas se encuentran las calcificaciones de los conductos dilatados, hematuria, infecciones y cálculos urinarios. La función renal suele ser normal. En el examen macroscópico, los conductos papilares de la médula están dilatados, y puede haber pequeños quistes recubiertos por un epitelio cúbico o, en ocasiones, por un epitelio de transición. Salvo que exista pielonefritis sobreañadida, no hay cicatrices en la corteza. Se desconoce la patogenia.

### Complejo nefronoptosis-enfermedad quística medular urémica

Este grupo de afecciones renales progresivas suele iniciarse en la infancia. Su característica común es la existencia de un número variable de quistes en la médula que se acompañan de atrofia importante de los túbulos corticales y fibrosis intersticial. La presencia de quistes medulares es importante, pero es la lesión tubulointersticial la que provoca finalmente insuficiencia renal, y de ahí que algunos prefieran el término *nefritis tubulointersticial hereditaria*<sup>19</sup>. Se conocen cuatro variedades: 1) *esporádica, no familiar* (20 %); 2) *nefronoptosis juvenil familiar* (NJF), cuya herencia es autosómica recesiva; 3) *displasia renal-retiniana* (15 %), de herencia recesiva y asociada a retinitis pigmentaria; y 4) *enfermedad quística medular de comienzo en el adulto*, de herencia dominante (15 %). En total, este complejo es responsable de cerca del 20 % de los casos de insuficiencia renal crónica en niños y adolescentes.

Los niños afectados consultan al principio por poliuria y polidipsia, que indican un defecto tubular importante de la capacidad de concentración de la orina. También destacan la pérdida de sodio y la acidosis tubular, hallazgos que son compatibles con una lesión inicial de los túbulos distales y los conductos colectores. La evolución previsible es la progresión hacia la insuficiencia renal terminal en un plazo de 5 a 10 años.

**Patogenia.** El gen para muchos de los árboles genealógicos de la NJF, situado en el cromosoma 2q13, codifica una proteína con un dominio llamado SH3 que probablemente participa en las interacciones proteína-proteína y en la señalización intracelular<sup>21</sup>.



Figura 21-9

Enfermedad quística medular urémica. Corte del riñón mostrando los quistes situados en la unión corticomedular y en la médula.

plásico o aplanado, y con frecuencia contienen cristales de oxalato cálcico. Probablemente, se forman como consecuencia de la obstrucción de los túbulos secundaria a la fibrosis intersticial o a los cristales de oxalato.

La mayoría son asintomáticos, pero, a veces, los quistes sangran y producen hematuria. La peor complicación es el desarrollo de un carcinoma renal en las paredes de esos quistes, cosa que ocurre en el 7 % de los pacientes dializados seguidos durante un plazo de 10 años.

### QUISTES RENALES SIMPLES

Se desarrollan como espacios quísticos corticales, únicos o múltiples, y de tamaño muy variable, que en general miden 1 a 5 cm, pero pueden superar los 10 cm. Son translúcidos, están rodeados por una membrana grisácea, lisa y brillante, y ocupados por un líquido claro. En el examen microscópico, estas membranas están formadas por una sola capa de células epiteliales cúbicas o aplanadas que, en muchos casos, puede estar completamente atrofiada.

Los quistes simples son hallazgos frecuentes de necropsia que carecen de importancia clínica. De vez en cuando, una hemorragia en su interior provoca distensión brusca y dolor, y la calcificación de la sangre derramada puede hacer que aparezcan imágenes radiográficas extrañas. La principal importancia de los quistes que se descubren casualmente es que, cuando producen hemorragia o dolor, deben diferenciarse de los tumores renales. Los estudios radiológicos demuestran que, a diferencia de los tumores renales, los quistes tienen contornos lisos, son casi siempre avasculares y, por ecografía, no son masas sólidas, sino llenas de líquido.

En la Tabla 21-2 se resumen los signos característicos de las principales enfermedades quísticas renales.

### ENFERMEDADES GLOMERULARES

Las enfermedades glomerulares constituyen una parte de los problemas más importantes de la nefrología, ya que la glomerulonefritis crónica es una de las causas más frecuentes de







**MORFOLOGÍA.** Macroscópicamente, los riñones son pequeños, de superficie granulosa y deprimida, y hay quistes medulares sobre todo en la unión corticomedular (Fig. 21-9). También se ven quistes pequeños en la corteza. Estos quistes están tapizados por un epitelio plano o cúbico, y suelen estar rodeados por células inflamatorias o por tejido fibroso. En la corteza hay atrofia difusa y engrosamiento de las membranas basales de los túbulos proximal y distal junto con fibrosis intersticial. Puede haber algunos glomerulos hialinizados pero, en general, la estructura glomerular está conservada.

Hay pocas pistas diagnósticas concretas porque los quistes medulares son demasiado pequeños para detectarlos radiográficamente. Se debe sospechar siempre esta enfermedad cuando un niño o adolescente presenta un cuadro inexplicable de insuficiencia renal crónica, antecedentes familiares positivos y una histología de nefritis tubulointersticial crónica en la biopsia.

### ENFERMEDAD QUÍSTICA ADQUIRIDA (ASOCIADA A LA DIÁLISIS)

Los riñones de los pacientes con enfermedades renales en fase terminal que se han sometido a diálisis prolongadas presentan a veces numerosos quistes corticales o medulares. Estos quistes miden de 0.5 a 2 cm de diámetro, están ocupados por un líquido claro, tapizados por un epitelio tubular hiper-

**Tabla 21-2. RESUMEN DE LAS ENFERMEDADES QUÍSTICAS DEL RIÑÓN**

	Herencia	Rasgos morfológicos	Manifestaciones clínicas o complicaciones	Pronóstico habitual	Dibujo esquemático
Enfermedad poliquística del adulto	Autosómica dominante	Riñones grandes multiquísticos, quistes hepáticos, aneurismas saculares	Hematuria, dolor en flancos, infección de vías urinarias, litiasis renal, hipertensión	Insuficiencia renal crónica a partir de los 40-60 años de edad	
Enfermedad poliquística infantil	Autosómica recesiva	Riñones quísticos, grandes al nacer	Fibrosis hepática	Variable, muerte en la lactancia o la infancia	
Riñón en esponja medular	Ninguna	Quistes medulares en la urografía descendente	Hematuria, infecciones urinarias, litiasis renal recidivante	Benigno	
Nefronoptosis juvenil familiar	Autosómica recesiva	Quistes corticomedulares, riñones pequeños, retraídos	Depleción salina, poliuria, retraso del crecimiento, anemia	Insuficiencia renal progresiva de comienzo en la infancia	
Enfermedad quística medular de comienzo adulto	Autosómica dominante	Quistes corticomedulares, riñones pequeños, retraídos	Depleción salina, poliuria		
Quistes simples	Ninguna	Quistes únicos o múltiples, riñones de tamaño normal	Microhematuria	Benigno	
Enfermedad quística renal adquirida	Ninguna	Degeneración quística sobre una nefropatía terminal	Hemorragias, eritrocitosis, neoplasias	Dependiente de la diálisis	

insuficiencia renal crónica en el ser humano. Los glomérulos pueden lesionarse por la acción de numerosos factores y también en el curso de muchas enfermedades generales. Así ocurre en ciertos procesos autoinmunitarios como el lupus eritematoso sistémico (LES), en afecciones vasculares como la hipertensión arterial y la poliarteritis nudosa, en enfermedades metabólicas como la diabetes mellitus y en algunas entidades puramente hereditarias como la enfermedad de Fabry. Todos estos procesos se denominan *enfermedades glomerulares secundarias*, para distinguirlas de aquellos otros en los que el riñón es el órgano que está afectado de forma predominante o exclusiva y que reciben el nombre de *glomerulonefritis primarias* o el de *glomerulopatías*, si carecen de componente inflamatorio celular. Sin embargo, *tanto las manifestaciones clínicas como las alteraciones histológicas pueden ser parecidas en las formas primaria y secundaria.*

Aquí se expondrán las distintas clases de glomerulonefritis y se repararán brevemente las formas secundarias que se estudian en otra parte de este libro.

En la Tabla 21-3, se citan las formas más frecuentes de glomerulonefritis que ofrecen rasgos morfológicos y clínicos bastante bien definidos. Al revisar las distintas clases de glomerulonefritis conviene tener en cuenta en cada una de ellas: 1) las manifestaciones clínicas, 2) la morfología de la lesión glomerular y 3) la etiología y la patogenia.

### Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de las enfermedades glomerulares pueden agruparse en los cinco síndromes glomerulares básicos descritos anteriormente y resumidos en la Tabla 21-4. Tanto las glomerulonefritis primarias como las enfermedades generales que afectan a los glomérulos pueden dar lugar a estos síndromes. Por tanto, un aspecto esencial del diagnóstico diferencial es excluir en primer lugar los procesos generales más importantes, entre los que destacan los cuatro siguientes: *diabetes mellitus, LES, vasculitis y amiloidosis.*



Tabla 21-3. ENFERMEDADES GLOMERULARES

**Glomerulopatías primarias**

Glomerulonefritis proliferativa difusa aguda  
 Postestreptocócica  
 No postestreptocócica  
 Glomerulonefritis rápidamente progresiva (con semilunas)  
 Glomerulopatía membranosa  
 Nefrosis lipóidea (enfermedad de cambios mínimos)  
 Glomerulosclerosis focal y segmentaria  
 Glomerulonefritis membranoproliferativa  
 Nefropatía por IgA  
 Glomerulonefritis proliferativa focal  
 Glomerulonefritis crónica

**Enfermedades generales**

Lupus eritematoso sistémico  
 Diabetes mellitus  
 Amiloidosis  
 Síndrome de Goodpasture  
 Poliarteritis nudosa  
 Granulomatosis de Wegener  
 Púrpura de Henoch-Schönlein  
 Endocarditis bacteriana

**Procesos hereditarios**

Síndrome de Alport  
 Enfermedad de la membrana fina  
 Enfermedad de Fabry

**Alteraciones histológicas**

Las diversas formas de glomerulonefritis se caracterizan por una o más de estas cuatro reacciones tisulares fundamentales.

**Hiper celularidad.** Las llamadas *enfermedades inflamatorias* del glomérulo se acompañan de aumento del número de células en los ovillos glomerulares. Esta hiper celularidad se asocia a alguno de estos factores, solos o combinados:

- **Proliferación celular** mesangial, endotelial o, en ciertos casos, de las células epiteliales parietales.
- **Infiltración leucocitaria**, integrada por neutrófilos, monocitos y, en algunas enfermedades, por linfocitos.
- **Formación de semilunas**, que son masas celulares formadas por una proliferación de células epiteliales e infiltración de leucocitos.

**Engrosamiento de la membrana basal glomerular (MBG).** Con el microscopio óptico, esta lesión se observa como un engrosamiento de las paredes capilares y se aprecia mejor en los cortes teñidos con el ácido peryódico de Schiff (PAS). Con el microscopio electrónico, dicho engrosamiento puede consistir en: 1) engrosamiento de la membrana basal propiamente

dicha, como ocurre en la glomerulosclerosis diabética o, más frecuentemente, en 2) el depósito de un material amorfo electrodenso formado por proteínas que han precipitado en los lados endotelial o epitelial de la membrana basal o dentro de la propia MBG. *La forma más frecuente de engrosamiento es la debida a un extenso depósito subendotelial, como ocurre en la glomerulonefritis membranosa, que se estudiará más adelante.* En la mayoría de los casos, se supone que dicho material está formado por inmunocomplejos, aunque en la MBG también pueden depositarse fibrina, amiloide, crioglobulinas y proteínas fibrilares anormales.

**Hialinización y esclerosis.** Cuando se habla de hialinización o hialinosis de los glomérulos, se alude al depósito de un material homogéneo y eosinófilo al microscopio óptico. Por microscopía electrónica, se trata de un material extracelular amorfo formado por la precipitación de proteínas plasmáticas así como por aumento de la membrana basal o de la matriz mesangial. Esta alteración hace desaparecer los detalles estructurales del ovillo glomerular (esclerosis), y suele ser el resultado final común de diversas formas de lesión glomerular.

Otras alteraciones son: la *trombosis intraglomerular*, el *depósito de fibrina* o la *acumulación de lípidos* y otras sustancias metabólicas. Como muchas de las glomerulonefritis primarias son de causa desconocida, se clasifican con frecuencia por su histología, como puede verse en la Tabla 21-3. Las lesiones histológicas a su vez pueden subdividirse en: *difusas*, o extendidas a todos los glomérulos; *focales*, si afectan sólo a cierto número de glomérulos; *segmentarias*, que interesan a una parte de cada glomérulo; y *mesangiales*, cuando afectan preferentemente a la región del mesangio. Estos términos son calificativos que se añaden a veces a las clasificaciones histológicas.

**Patogenia de la lesión glomerular**

Aunque se sabe poco sobre los agentes etiológicos o los factores desencadenantes, es evidente que los mecanismos inmunitarios son los que subyacen en la mayoría de las glomerulonefritis primarias y en muchas de las lesiones glomerulares secundarias<sup>22, 23</sup> (Tabla 21-5). Experimentalmente se pueden reproducir fácilmente las glomerulonefritis mediante reacciones antígeno-anticuerpo, y en más del 70 % de los pacientes con glomerulonefritis se encuentran depósitos de inmunoglobulinas en los glomérulos, a menudo junto con varios factores del complemento. Las reacciones de la inmunidad celular también desempeñan un papel evidente, habitualmente coincidiendo con los fenómenos antígeno-anticuerpo. Por ello, empezaremos esta exposición revisando las lesiones desencadenadas por los anticuerpos.

Se ha demostrado que existen dos clases de lesiones asociadas a los anticuerpos: 1) la lesión por *anticuerpos que reaccionan in situ con el glomérulo, bien con antígenos glomerulares insolubles fijos (intrínsecos), bien con moléculas depositadas («implantadas») en el glomérulo*, y 2) la lesión debida a *complejos antígeno-anticuerpo solubles circulantes* que se depositan en el glomérulo. Además, hay pruebas experimentales sobre la existencia de *anticuerpos citotóxicos* que se dirigen contra los componentes celulares del glomérulo y que son capaces de causar lesiones glomerulares. Estos mecanismos lesivos no se excluyen mutuamente y, en el ser humano, todos ellos pueden contribuir a provocar las lesiones.

Tabla 21-4. LOS SÍNDROMES GLOMERULARES

Síndrome nefrítico agudo	■ Hematuna, hiperazoemia, proteinuria variable, oliguria, edemas e hipertensión
Glomerulonefritis rápidamente progresiva	■ Nefritis aguda, proteinuria e insuficiencia renal aguda
Síndrome nefrótico	■ Proteinuria > 3.5 g, hipoalbuminemia, hiperlipemia, lipiduria
Insuficiencia renal crónica	■ Hiperazoemia → que empeora hasta la uremia en el plazo de años
Proteinuria o hematuria asintomática	■ Hematuria glomerular: proteinuria subnefrótica

**Tabla 21-5. MECANISMOS INMUNITARIOS DE LAS LESIONES GLOMERULARES**

**Lesión mediada por anticuerpos**

**Depósito de inmunocomplejos *in situ***

- Antígenos tisulares fijos intrínsecos
  - Antígeno de Goodpasture (nefritis anti-MBG)
  - Antígeno de Heymann (glomerulonefritis membranosa)
  - Antígenos mesangiales
  - Otros
- Antígenos «implantados» en el riñón
  - Exógenos (agentes infecciosos, fármacos)
  - Endógenos (DNA, inmunoglobulinas, inmunocomplejos, IgA)

**Depósito de inmunocomplejos circulantes**

- Antígenos endógenos (p. ej., DNA, antígenos tumorales)
- Antígenos exógenos (p. ej., productos infecciosos)

**Anticuerpos citotóxicos**

**Lesión mediada por la Inmunidad celular**

**Activación de la vía alternativa del complemento**

## DEPÓSITO DE INMUNOCOMPLEJOS *IN SITU*

En este tipo de lesión, los anticuerpos reaccionan directamente con el antígeno tisular intrínseco, o con antígenos exógenos depositados (o «implantados») en los glomérulos y transportados por la circulación. Existen dos modelos experimentales bien conocidos de lesión glomerular mediada por anticuerpos anti-tisulares, modelos que corresponden a dos enfermedades humanas: la nefritis anti-membrana basal glomerular (anti-MBG) y la nefritis de Heymann.

### *Nefritis por anticuerpos anti-MBG*

En este tipo de lesión, *los anticuerpos reaccionan directamente con los antígenos intrínsecos fijos que son componentes normales de la propia MBG*. Su equivalente experimental es la llamada nefritis nefrotóxica de Masugi, que puede provocarse en las ratas inyectándoles anticuerpos anti-riñón de rata obtenidos a partir de conejos inmunizados con tejido renal de las ratas. Los anticuerpos inyectados se fijan a lo largo de toda la MBG, *produciendo con las técnicas de inmunofluorescencia un modelo de tinción de los anticuerpos lineal, difuso y homogéneo* (Fig. 21-10B y E). Esto contrasta con el patrón en grumos o granuloso que se observa en otros modelos *in situ* o después del depósito de inmunocomplejos circulantes.

En la nefritis de Masugi, la inmunoglobulina del conejo que se deposita es ajena al huésped y actúa, por tanto, como un antígeno que despierta la formación de anticuerpos en la rata. A continuación, estos anticuerpos de la rata reaccionan con la inmunoglobulina del conejo situada en la membrana basal, dando lugar a una nueva lesión glomerular. Esto se conoce como *fase autóloga* de la nefritis nefrotóxica, para distinguirla de la *fase heteróloga* inicial, causada por el anticuerpo anti-MBG. Con frecuencia, los anticuerpos anti-MBG presentan reacciones cruzadas con otras membranas basales, especialmente las de los alvéolos pulmonares, produciendo simultáneamente lesiones pulmonares y renales (*síndrome de Goodpasture*). *El antígeno de la MBG responsable de la clásica nefritis anti-MBG y del síndrome de Goodpasture es un componente del dominio no colágeno (NCI) de la cadena  $\alpha_2$  del colágeno de tipo IV, el cual, como se indicó anteriormente (véase Fig. 21-3), es esencial para mantener la superestructura de la MBG*<sup>1</sup>. La nefritis anti-MBG supone el 5 % de los casos de glomerulone-

fritis humana, y está plenamente comprobado su papel causal en la lesión del síndrome de Goodpasture, que se comentará más adelante. La mayoría de los casos de nefritis anti-MBG se caracterizan por lesiones glomerulares intensas y por el desarrollo de insuficiencia renal rápidamente progresiva.

### *Nefritis de Heymann*

El modelo de Heymann de la glomerulonefritis de la rata se obtiene inmunizando a este animal con un antígeno preparado con el borde en cepillo de los túbulos proximales (Fig. 21-10C). Las ratas forman anticuerpos contra ese antígeno, y a continuación aparece una glomerulonefritis membranosa parecida a la que padece el ser humano (estudiada más adelante, véase también Fig. 21-19). Con el microscopio electrónico, esta nefritis se caracteriza por la aparición de numerosos depósitos electrodensos (formados en gran parte por reactantes inmunitarios) en el *lado subepitelial* de la membrana basal; mediante microscopía de fluorescencia, el patrón de estos depósitos no es lineal, sino *granuloso y discontinuo* (Fig. 21-10). Actualmente, se sabe que este tipo de nefritis se debe principalmente a la reacción del anticuerpo con un complejo de antígenos situado en la superficie basal de las células epiteliales viscerales y que provoca reacciones cruzadas con el antígeno del borde en cepillo que se utilizaba en los primeros experimentos. El llamado antígeno de Heymann es una gran proteína de 330 kD, llamada *megalina*, que tiene mucha semejanza estructural con el receptor de las lipoproteínas de baja densidad (Capítulo 6) que forma complejos con una proteína más pequeña, de 44 kD, llamada *proteína asociada al receptor* (RAP, *receptor-associated protein*). La unión del anticuerpo a la membrana celular va seguida de activación del complemento y, a continuación, de la separación, recubrimiento y ulterior diseminación de los agregados inmunitarios por la superficie celular, para acabar formando los característicos depósitos subepiteliales (Fig. 21-10C). La nefritis de Heymann se parece mucho a la glomerulonefritis membranosa humana, en la que el antígeno de las células epiteliales presenta homología con el complejo de la megalina.

Es evidente que, en el ser humano, la enfermedad anti-MBG y la glomerulonefritis membranosa son procesos autoinmunitarios, debidos a anticuerpos dirigidos contra componentes tisulares. No se sabe exactamente qué factor desencadena la formación de estos anticuerpos, pero puede intervenir cualquiera de los mecanismos responsables de la autoinmunidad expuestos en el Capítulo 7. Existen varias formas de glomerulonefritis autoinmunitaria que pueden ser inducidas experimentalmente por fármacos (p. ej., cloruro mercurio), productos infecciosos (endotoxinas) y por la reacción de injerto contra huésped (Capítulo 7). En esos modelos, se produce una alteración del equilibrio inmunitario que se acompaña de *activación policlonal de las células B* y de la formación de una serie de anticuerpos capaces de reaccionar con los antígenos del riñón.

### *Anticuerpos contra antígenos «implantados»*

Los anticuerpos pueden reaccionar *in situ* con antígenos que se depositaron en los glomérulos, pero que no pertenecen a su estructura. Esos antígenos se depositan en el riñón gracias a sus interacciones con diversos componentes del glomérulo. Existen cada vez más pruebas experimentales en favor de este mecanismo. Los antígenos depositados comprenden: moléculas catiónicas que se unen a sitios aniónicos de los capilares glomerulares;

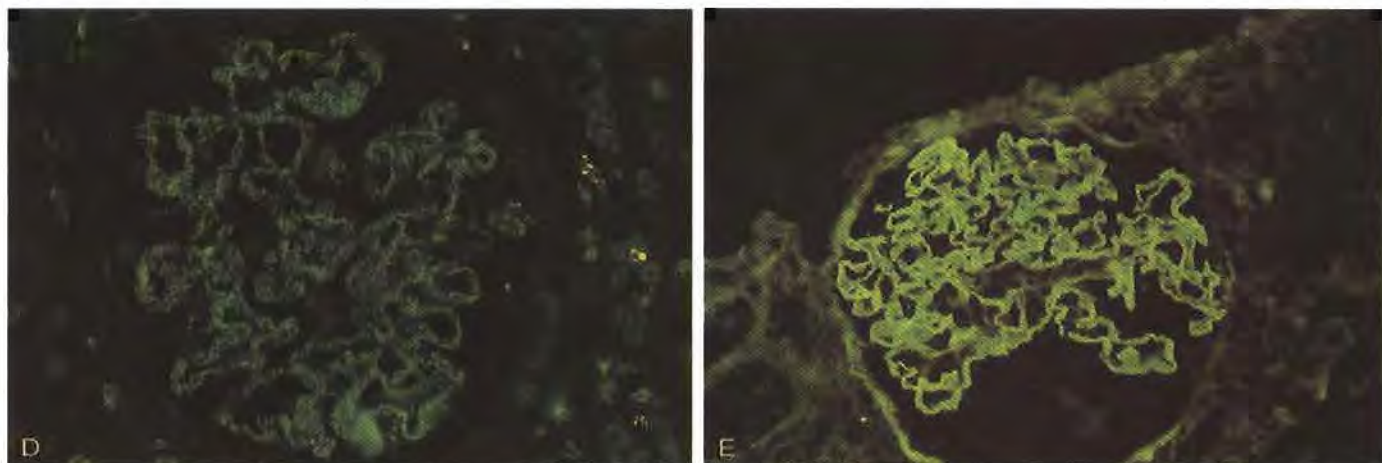
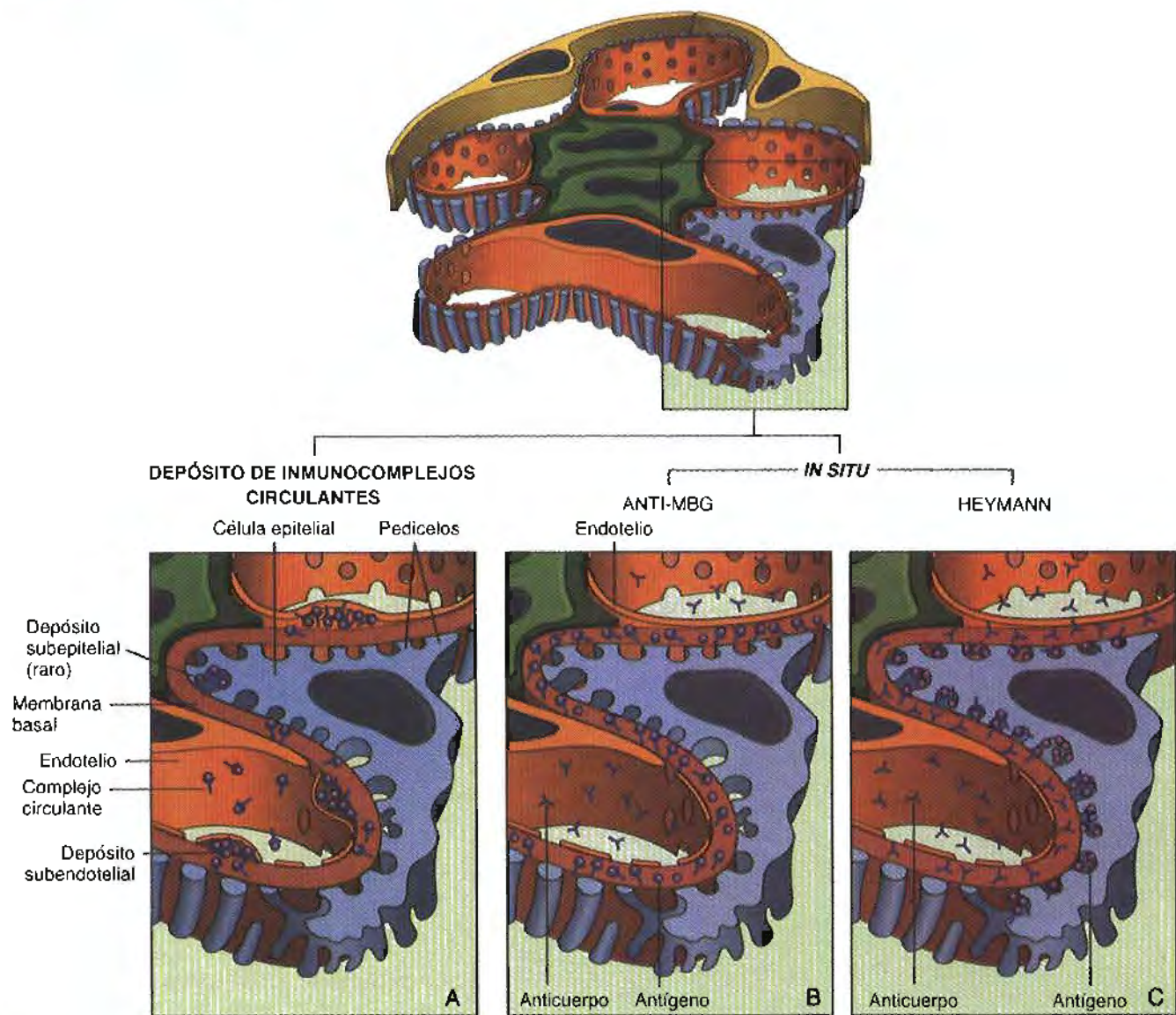


Figura 21-10

La lesión glomerular mediada por anticuerpos puede deberse al depósito de inmunocomplejos circulantes (A) o, con más frecuencia, a la formación de inmunocomplejos *in situ*, como ocurre en la enfermedad anti-MBG (B) o en la nefritis de Heymann (C). D y E. Aspecto que ofrecen con el microscopio de inmunofluorescencia dos modelos de depósito de inmunocomplejos: D, granuloso, característico de la nefritis por inmunocomplejos circulantes y formados *in situ*; E, lineal, característico de la clásica enfermedad anti-MBG.

DNA con afinidad hacia los componentes de la MBG; productos bacterianos; grandes masas de proteínas (p. ej., conglomerados de inmunoglobulina [Ig] G) que, por su tamaño, se depositan en el mesangio; y los propios inmunocomplejos, que siguen disponiendo de lugares adicionales capaces de reaccionar con anticuerpos libres, con antígenos libres, o con el complemento. No son pocos los distintos antígenos que pueden depositarse en el riñón, sean de origen viral, bacteriano, parasitario o farmacológico. La mayoría de ellos dan lugar a depósitos de inmunoglobulinas que con el microscopio de fluorescencia ofrecen un aspecto granuloso o heterogéneo, el mismo que se encuentra también en la nefritis por inmunocomplejos y que se expone a continuación.

## NEFRITIS POR INMUNOCOMPLEJOS CIRCULANTES

La lesión glomerular de este tipo de nefritis se debe al atrapamiento de los complejos antígeno-anticuerpo circulantes en los glomérulos. Los anticuerpos carecen de especificidad para los constituyentes glomerulares, y los complejos se depositan dentro de los glomérulos debido a sus propiedades fisicoquímicas y a los peculiares factores hemodinámicos de los glomérulos (Fig. 21-10A).

La patogenia de las enfermedades por inmunocomplejos (reacciones de hipersensibilidad de tipo III) se expone en el Capítulo 7. Aquí revisaremos brevemente los hechos más destacados que tienen relación con la lesión glomerular.

Los antígenos provocadores pueden ser de origen endógeno, como en el caso de la glomerulopatía del LES, o exógeno, como ocurre probablemente en la glomerulonefritis que sigue a ciertas infecciones. Los antígenos responsables pueden ser: productos bacterianos (estreptococos), el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg), el antígeno del virus de la hepatitis C o su RNA, diversos antígenos tumorales, *Treponema pallidum*, *Plasmodium falciparum* y algunos virus. A menudo se desconoce el antígeno desencadenante.

Cualquiera que sea el antígeno, los complejos antígeno-anticuerpo se forman en la circulación y luego quedan atrapados en los glomérulos que, de ese modo, resultan lesionados, en gran parte después de unirse al complemento. Las lesiones glomerulares suelen consistir en infiltración leucocitaria de los glomérulos y en proliferación de las células mesangiales y endoteliales. Con el microscopio electrónico, los inmunocomplejos aparecen como masas o depósitos electrodensos situados en el mesangio, o entre las células endoteliales y la MBG (*depósitos subendoteliales*), o raras veces entre la superficie externa de la MBG y los podocitos (*depósitos subepiteliales*). Estos depósitos pueden encontrarse en diferentes sitios en un caso determinado. Con las técnicas de inmunofluorescencia, los inmunocomplejos ofrecen un aspecto granuloso en la membrana basal, en el mesangio o en ambos sitios. Una vez depositados en el riñón, los inmunocomplejos pueden acabar degradándose, sobre todo por acción de los monocitos fagocíticos infiltrados y por las células mesangiales; a continuación, los cambios inflamatorios remiten. Esta evolución se observa cuando la exposición al antígeno causal es breve y limitada, como ocurre en la mayoría de los casos de glomerulonefritis postestreptocócica. Sin embargo, si se produce una lluvia continua de antígenos, como se observa en el LES o en las hepatitis virales B y C, los ciclos repetidos de formación y depósito de los inmunocomplejos con la consiguiente lesión pueden dar lugar a una forma más crónica de glomerulonefritis, de tipo membranoproliferativo (Fig. 21-11).

Diversos factores intervienen en el depósito glomerular de antígenos, anticuerpos o complejos. La carga y el tamaño molecular de estos reactantes es claramente importante. Los inmunógenos muy catiónicos tienden a atravesar la MBG, y los complejos resultantes alcanzan finalmente una localización subepitelial. Las macromoléculas muy aniónicas quedan excluidas de la MBG y pueden ser atrapadas en el espacio subendotelial o pueden no ser nefritógenas en absoluto. Las moléculas con más carga neutra y sus complejos tienden a acumularse en el mesangio. Los complejos circulantes grandes no suelen ser nefritógenos, debido a que son eliminados por el sistema mononuclear-fagocítico y no penetran en la MBG en cantidad suficiente. El patrón de localización también se ve afectado por los cambios en la hemodinámica glomerular, la función mesangial y la integridad de la barrera de carga selectiva del glomérulo. Estas influencias pueden ser la causa de la variabilidad de los patrones de depósito de reactantes inmunitarios y de los cambios histológicos observados en las diversas formas de glomerulonefritis, como se muestra en la Figura 21-11.

## ANTICUERPOS CONTRA LAS CÉLULAS GLOMERULARES

Además de producir depósitos de inmunocomplejos, los anticuerpos dirigidos contra los antígenos de las células glomerulares pueden reaccionar con los componentes celulares y causar lesiones celulares directamente (citotóxicas) o por otros mecanismos. Así, los anticuerpos contra los antígenos de la célula mesangial producen mesangiólisis seguida de prolifera-

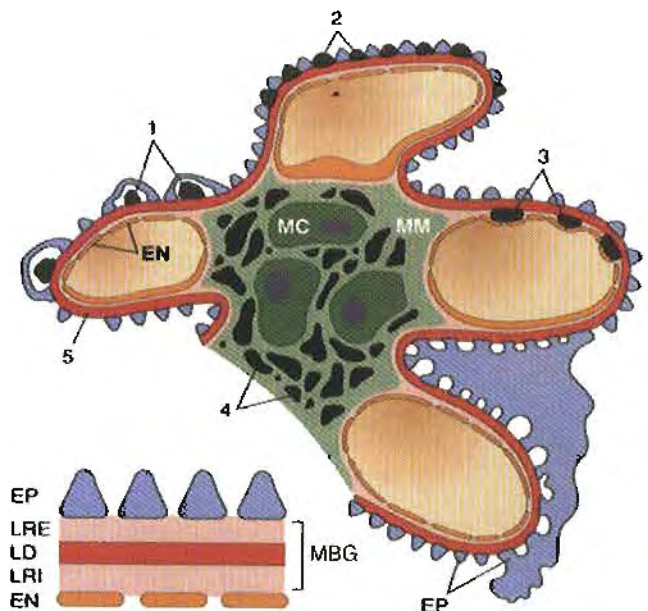


Figura 21-11

Lugares del glomérulo donde se depositan los inmunocomplejos: 1) jobras subepiteliales, como en la glomerulonefritis aguda; 2) depósitos epimembranosos, como en la glomerulonefritis membranosa y de Heymann; 3) depósitos subendoteliales, como en el LES y la glomerulonefritis membranoproliferativa; 4) depósitos mesangiales, como en la nefropatía por IgA; 5) membrana basal. EP, epitelio; EN, endotelio; MBG, membrana basal glomerular; MC, célula mesangial; MM, matriz mesangial. (Modificado de Couser WG: Mediation of immune glomerular injury. *J Am Soc Nephrol* 1:13, 1990.)

ción mesangial; los dirigidos contra los antígenos de las células endoteliales provocan lesiones endoteliales y trombosis intravascular; y los anticuerpos contra ciertas glucoproteínas de las células epiteliales viscerales causan proteinuria en los animales de experimentación. Este mecanismo también puede intervenir en ciertos procesos inmunitarios del ser humano que no se acompañan de depósitos demostrables de inmunocomplejos.

Para terminar con el estudio de la lesión mediada por anticuerpos, conviene señalar que en la mayoría de las glomerulonefritis humanas, el patrón de los depósitos inmunitarios tiene aspecto grumoso o granuloso, y se produce a lo largo de la membrana basal o en el mesangio. Sin embargo, puede ser difícil saber si el depósito se ha producido *in situ*, si se debe a inmunocomplejos circulantes o si ha ocurrido por ambos mecanismos, porque como se señaló anteriormente, el atrapamiento y depósito de los inmunocomplejos puede ir seguido de su formación *in situ*. Un solo agente etiológico, como los virus de las hepatitis B y C, es capaz de producir una forma membranosa de glomerulonefritis, que sugiere un depósito *in situ*, o una forma membranoproliferativa, que es más propia de la presencia de inmunocomplejos circulantes. Por ello, lo mejor es considerar que *el depósito de inmunocomplejos en el glomérulo es el principal mecanismo de la lesión glomerular y que las reacciones inmunitarias in situ, el atrapamiento de los complejos circulantes, las interacciones entre estos dos fenómenos, y los factores glomerulares locales, hemodinámicos y estructurales contribuyen, en conjunto, a las distintas alteraciones morfológicas y funcionales de las glomerulonefritis.*

## INMUNIDAD CELULAR EN LAS GLOMERULONEFRITIS

Los mecanismos mediados por anticuerpos pueden iniciar muchas formas de glomerulonefritis, pero hay bastantes pruebas de que las células T nefritógenas sensibilizadas, como consecuencia de las reacciones de la inmunidad celular, producen algunas formas de lesión glomerular y están implicadas en el empeoramiento de muchas glomerulonefritis<sup>25</sup>. Son factores indicativos de este hecho: la presencia en el glomérulo de macrófagos activados y de células T y sus productos en algunas formas de glomerulonefritis humana y experimental; la demostración *in vivo* e *in vitro* de la activación de los linfocitos en la exposición al antígeno en las glomerulonefritis humana y experimental; la anulación de la lesión glomerular por la depleción linfocitaria; y, en la glomerulonefritis experimental, la posibilidad de trasladar mediante células T las lesiones histológicas glomerulares. La demostración es más convincente en ciertos tipos de glomerulonefritis experimental con semilunas, en los que los anticuerpos contra la MBG pueden iniciar o favorecer la lesión glomerular utilizando subpoblaciones de linfocitos activados<sup>26</sup>.

## ACTIVACIÓN DE LA VÍA ALTERNATIVA DEL COMPLEMENTO

La activación de la vía alternativa del complemento se produce en la entidad anatomoclínica llamada *glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP de tipo II)*, a veces independientemente del depósito de inmunocomplejos, y también en algunas formas de glomerulonefritis proliferativa. Este mecanismo se explicará más adelante, al estudiar la GNMP.

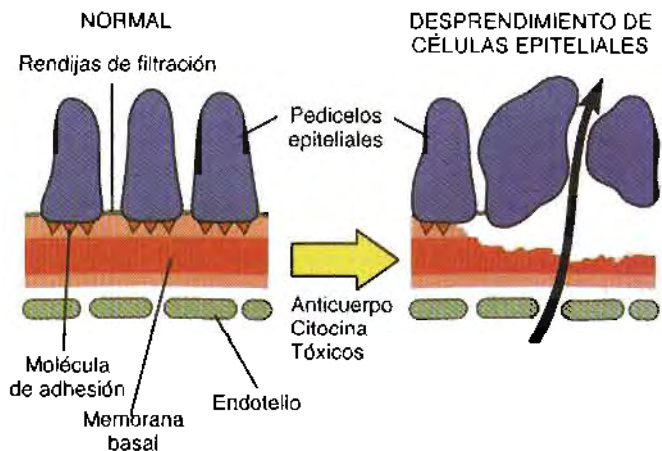


Figura 21-12

Lesión de las células epiteliales. La secuencia propuesta es una consecuencia de los anticuerpos que se dirigen contra los antígenos de la célula epitelial, o bien de los agentes tóxicos, las citocinas u otros factores que provocan la lesión y el desprendimiento de las células epiteliales, seguidos del escape de las proteínas por una MBG y unas rendijas de filtración defectuosas. (Modificado de Couser WG: Mediation of immune glomerular injury. *Am Soc Nephrol* 1:13, 1990.)

## LESIÓN DE LAS CÉLULAS EPITELIALES

Esta lesión puede ser provocada por los anticuerpos dirigidos contra los antígenos de las células epiteliales viscerales; por toxinas, como en un modelo experimental de proteinuria inducida por el aminonucleósido puromicina; verosíblemente también por ciertas citocinas; o por factores todavía mal caracterizados, como en el caso de la nefrosis lipoidea humana y de la glomerulosclerosis focal, que se comentan más adelante. Esta lesión se refleja en los cambios morfológicos que experimentan las células epiteliales viscerales, y que consisten en desaparición de los pedicelos, vacuolización, retracción y desprendimiento de las células de la MBG y, funcionalmente, en la aparición de proteinuria. Se especula con la posibilidad de que el desprendimiento de las células epiteliales viscerales se deba a la pérdida de las interacciones de adhesión con la membrana basal y que dicho desprendimiento sea la causa del escape de las proteínas hacia la orina (Fig. 21-12).

## MEDIADORES DE LA LESIÓN GLOMERULAR

Cuando los reactantes inmunitarios o las células T sensibilizadas se depositan en el glomérulo, ¿cómo se produce la lesión glomerular? Se sospecha que los mediadores (células y moléculas) son los elementos que intervienen habitualmente en la inflamación aguda y crónica descrita en el Capítulo 3, y sólo se destacarán algunos de ellos<sup>27, 28</sup> (Fig. 21-13).

### Células

- Los *neutrófilos* infiltran los glomérulos en ciertos tipos de glomerulonefritis, debido a que la activación del complemento va seguida de la formación de agentes quimiotácticos (C5a principalmente), pero también a través de la adherencia inmunitaria mediada por Fc y mediante otros mecanismos. Los neutrófilos liberan: proteasas, que producen la degradación de la MBG; radicales libres de oxígeno, que causan lesión celular; y metabolitos del ácido araquidónico, que contribuyen a disminuir el FG.

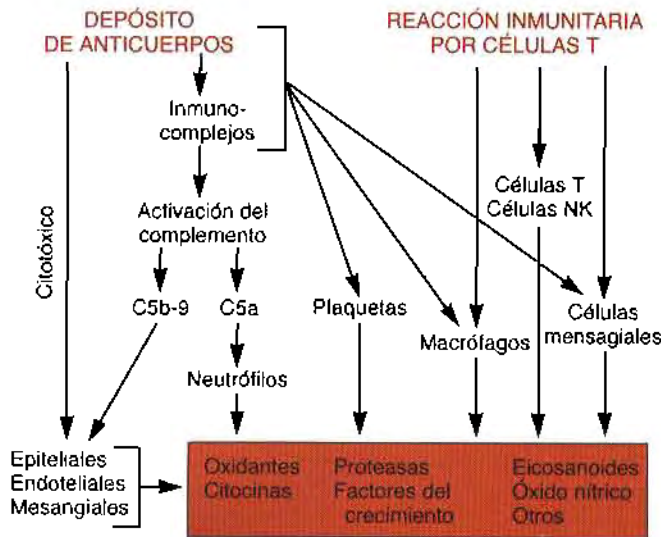


Figura 21-13

Mediadores de la lesión glomerular de mecanismo inmunitario con las células y los mediadores solubles que intervienen (véase el texto).

- **Macrófagos, linfocitos y células NK**, que infiltran el glomérulo durante las reacciones mediadas por anticuerpos y por la inmunidad celular, y cuya activación libera gran número de moléculas dotadas de actividad biológica (descritas en el Capítulo 3).
- Las **plaquetas** forman agregados en el glomérulo cuando se produce la lesión inmunitaria. Los eicosanoides y factores del crecimiento liberados por las plaquetas pueden favorecer la aparición de las manifestaciones de la glomerulonefritis. Los agentes antiplaquetarios tienen efectos beneficiosos en las glomerulonefritis humana y experimental.
- Las **células glomerulares autóctonas**, especialmente las del mesangio, pueden ser estimuladas y producir algunos mediadores de la inflamación, como son los radicales libres de oxígeno, citocinas, factores de crecimiento, eicosanoides, óxido nítrico y endotelina, que pueden poner en marcha las respuestas inflamatorias del glomérulo aunque no haya infiltración leucocitaria.

### Mediadores solubles

Prácticamente todos los mediadores químicos de la inflamación intervienen en la lesión glomerular.

- Los **factores quimiotácticos del complemento** estimulan la emigración de leucocitos (lesión dependiente del complemento-neutrófilos) y de C5b-C9, el componente lítico. Este C5b-C9 provoca lisis celular, pero además estimula a las células mesangiales a elaborar oxidantes, proteasas y otros mediadores. Así pues, incluso en ausencia de neutrófilos, el C5b-C9 puede producir proteinuria, como se ha propuesto en la glomerulonefritis membranosa.
- Los **eicosanoides, el óxido nítrico** y la **endotelina** están implicados en los cambios hemodinámicos.
- Las **citocinas**, especialmente la interleucina 1 y el factor de necrosis tumoral, provocan adhesión de los leucocitos y otros efectos diversos.

- Las **quimiocinas**, como la proteína quimiotáctica de los monocitos 1 (MCP-1) y las RANTES, favorecen la llegada de monocitos y linfocitos. Entre los *factores de crecimiento*, el *factor de crecimiento derivado de las plaquetas* participa en la proliferación de las células mesangiales<sup>22</sup>, y el *factor de transformación del crecimiento (TGF)-β* parece ser esencial para el depósito y la hialinización de la ECM, que da lugar a la glomerulosclerosis de las lesiones crónicas<sup>29</sup>.
- El **sistema de la coagulación** también es un mediador de la lesión glomerular. En las glomerulonefritis es frecuente encontrar fibrina en los glomérulos, y el fibrinógeno puede filtrarse y pasar al espacio de Bowman, lo que sirve de estímulo para la proliferación celular. El depósito de fibrina está mediado en gran parte por la acción procoagulante de los macrófagos.

### Mecanismos de progresión de las enfermedades glomerulares

Hasta aquí se han expuesto los mecanismos inmunitarios y los mediadores que *inician* la lesión glomerular. La evolución de la misma depende de varios factores, como la intensidad inicial del daño renal, la naturaleza y persistencia de los antígenos, el estado inmunitario del huésped y algunos otros factores.

Pero hace mucho tiempo que se sabe que cuando cualquier nefropatía, glomerular o de otro tipo, destruye las nefronas funcionantes y disminuye el FG a un 30 a 50 % aproximadamente de lo normal, se produce una progresión hacia una nefropatía terminal que evoluciona a un ritmo relativamente constante e independiente del estímulo inicial o de la actividad de la enfermedad subyacente. Los factores secundarios que provocan la progresión tienen mucho interés clínico, porque pueden ser los objetivos de un tratamiento capaz de retrasar la marcha inexorable del proceso hacia la diálisis o el trasplante.

Las dos características histológicas principales de esa lesión renal progresiva son la **glomerulosclerosis focal y segmentaria** y la **inflamación y fibrosis tubulointersticial**, que se expondrán por separado<sup>30, 31</sup>.

**Glomerulosclerosis focal y segmentaria.** Los pacientes que sufren esta lesión secundaria tienen proteinuria, aunque la afectación primaria no sea glomerular. La glomerulosclerosis se inicia aparentemente como una *lesión compensadora o adaptativa* que aparece en los glomérulos relativamente indemnes de unos riñones enfermos<sup>32</sup>. Este mecanismo es el que apoyan los experimentos en los que se somete a las ratas a una exéresis del tejido renal mediante nefrectomía subtotal. La **hipertrofia compensadora** del resto de los glomérulos que se observa entonces permite mantener la función renal de estos animales, aunque pronto aparecen proteinuria y glomerulosclerosis, que acaban finalmente en una esclerosis glomerular total y en uremia. La hipertrofia glomerular se acompaña de **alteraciones hemodinámicas**, como aumento del FG de cada nefrona, del riego sanguíneo y de la presión transcápilar (hipertensión capilar), y a menudo de hipertensión en la circulación general. La sucesión de fenómenos (Fig. 21-14) que supuestamente conducen a la esclerosis en estos casos implica la existencia de una lesión de las células endoteliales y epiteliales, mayor permeabilidad

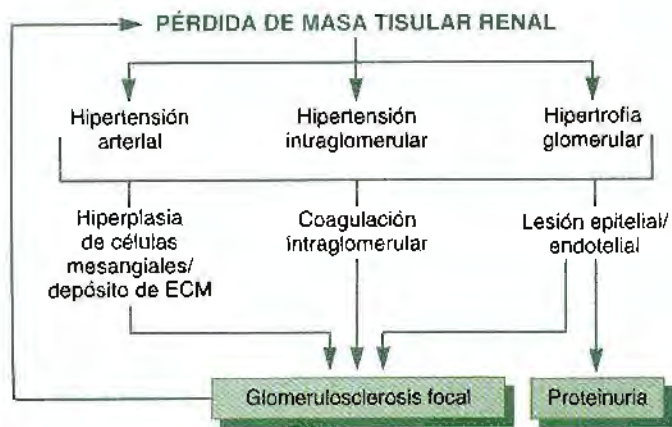


Figura 21-14

Glomerulosclerosis por exéresis renal. Los cambios compensadores de los glomérulos (hipertrofia e hipertensión en los capilares glomerulares) y la hipertensión arterial sistémica producen lesiones epiteliales y endoteliales seguidas de proteinuria. El mesangio responde con proliferación de las células mesangiales y formación de matriz extracelular (ECM), lo que unido a la coagulación intraglomerular, conduce a la glomerulosclerosis. Como consecuencia se pierden más nefronas y se establece un círculo vicioso de glomerulosclerosis progresiva.

glomerular para las proteínas, acumulación de proteínas en la matriz mesangial y depósitos de fibrina. Esto va seguido de proliferación de las células mesangiales, infiltración leucocitaria, mayor depósito de ECM y esclerosis de los glomérulos. Así se producen nuevas reducciones del número de nefronas y aparece un círculo vicioso de glomerulosclerosis continuada. La mayoría de los mediadores de la inflamación crónica y de

la fibrosis, y especialmente el TGF- $\beta$ , intervienen favoreciendo la esclerosis. El papel de la llamada *glomerulosclerosis por exéresis renal* en la progresión del proceso renal se ve confirmada también por la acción protectora que ejerce el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, que es capaz de reducir la hipertensión intraglomerular y la progresión tanto en los estudios en animales como en los del ser humano.

**Lesión tubulointersticial.** La lesión tubulointersticial, que se manifiesta por alteraciones tubulares e inflamación intersticial, es un componente de muchas glomerulonefritis agudas y crónicas. En algunos casos, como en la nefropatía por anticuerpos anti-MBG, el infiltrado puede tener relación con anticuerpos que presentan reacción cruzada con la membrana basal de los túbulos o con una reacción de hipersensibilidad retardada intersticial. Pero la lesión intersticial también es una causa de la progresión de las enfermedades glomerulares no inmunitarias, como por ejemplo la nefropatía diabética. *En efecto, el descenso de la función renal suele guardar mucha mayor relación con la extensión de la lesión tubulointersticial que con el grado de lesión glomerular.* Hay muchos factores capaces de dar lugar a esa lesión tubulointersticial, como la isquemia distal a los glomérulos escleróticos, las reacciones inmunitarias concomitantes contra antígenos comunes, y la retención de fosfatos y amoníaco que producen fibrosis intersticial. No obstante, los trabajos actuales apuntan hacia las consecuencias de la *proteinuria* sobre la estructura y la función de las células tubulares<sup>30,31</sup> (Fig. 21-15). De acuerdo con los estudios realizados *in vitro* y en animales, se supone que la proteinuria provoca *lesión directa* y *activación de las células tubulares*. A su vez, las células tubulares activadas expresan moléculas de adhesión y elaboran citocinas proinflamatorias y factores de crecimiento que favorecen la fibrosis intersticial. Los componentes de las proteínas filtradas que

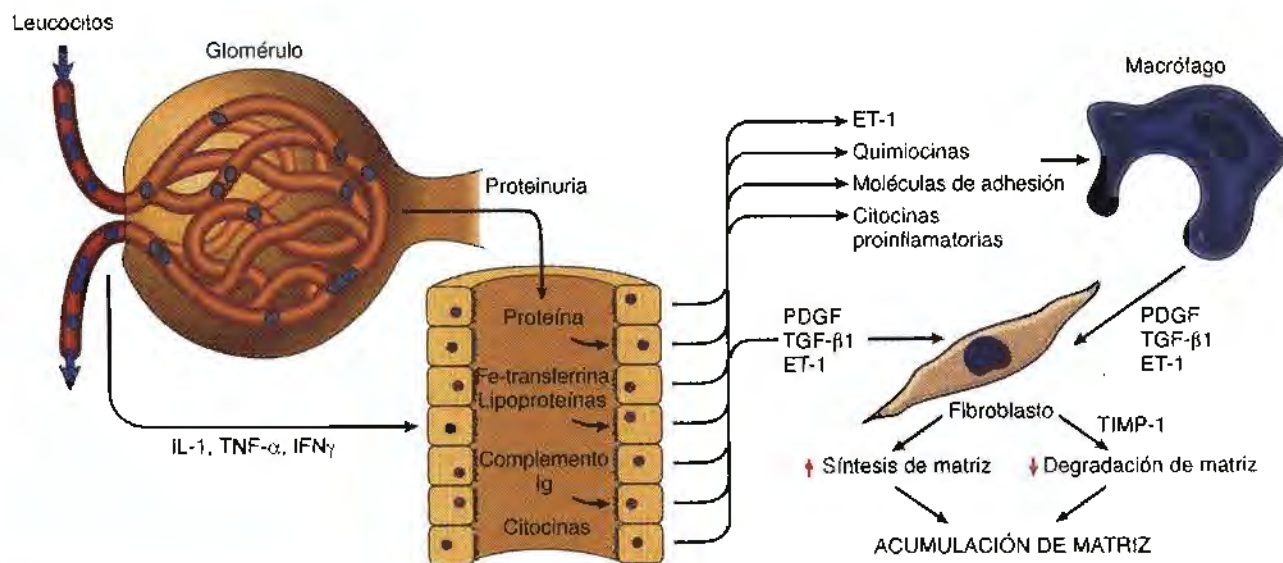


Figura 21-15

Mecanismos de la lesión tubulointersticial crónica en las glomerulonefritis (véase el texto). Diversos componentes del filtrado glomerular rico en proteínas y las citocinas de origen leucocitario estimulan a las células tubulares para que secreten citocinas, factores de crecimiento y otros mediadores. Estos productos, junto con los elaborados por los macrófagos, provocan inflamación intersticial y fibrosis. ET-1, endotelina-1; TIMP-1, inhibidor tisular de las metaloproteinasas. (Adaptado y modificado a partir de las referencias 30 y 31.)

producen estos efectos sobre los túbulos son: citocinas, productos del complemento, el hierro de la transferrina, las inmunoglobulinas y porciones de lípidos.

Una vez expuestos los factores que ponen en marcha y agravan las lesiones glomerulares, pasamos a revisar cada una de las enfermedades glomerulares.

## Glomerulonefritis aguda

Este grupo de enfermedades glomerulares *se caracteriza anatómicamente por alteraciones inflamatorias de los glomérulos y, clínicamente, por un síndrome nefrítico agudo*. El paciente con nefritis suele presentar habitualmente hematuria, cilindros hemáticos en la orina, hiperazoemia, oliguria e hipertensión leve a moderada. También suele haber proteinuria y edemas, pero no tan acusados como en el síndrome nefrítico, que se estudiará más adelante. El síndrome nefrítico agudo puede aparecer también en enfermedades que afectan a muchos órganos y aparatos, como el LES y la panarteritis nudosa. Pero normalmente este síndrome es característico de la glomerulonefritis proliferativa aguda y es un componente importante de la glomerulonefritis con semitunas, que se describe más adelante.

### GLOMERULONEFRITIS PROLIFERATIVA AGUDA (POSTESTREPTOCÓCICA, POSTINFECCIOSA)

Como su nombre indica, este grupo de enfermedades se caracteriza histológicamente por la proliferación difusa de las células glomerulares, a lo que se añade la emigración de leucocitos. Estas lesiones están causadas habitualmente por inmunocomplejos. El antígeno desencadenante puede ser exógeno o endógeno. El prototipo del modelo exógeno es la glomerulonefritis postinfecciosa, mientras que el debido a un antígeno endógeno es el lupus eritematoso, que se describe en el Capítulo 7. Las infecciones más frecuentes son las estreptocócicas, pero el proceso puede asociarse también a otras infecciones (véase más adelante).

#### Glomerulonefritis postestreptocócica

La frecuencia de esta enfermedad glomerular está disminuyendo en EE.UU., pero sigue siendo un proceso bastante corriente en todo el mundo<sup>33</sup>. Suele aparecer 1 a 4 semanas después de una infección estreptocócica de la faringe o la piel (impétigo). Ataca sobre todo a niños de 6 a 10 años, pero puede afectar a los adultos de cualquier edad.

**Etiología y patogenia.** Sólo algunas cepas de estreptococos  $\beta$ -hemolíticos del grupo A son nefritógenas, y más del 90 % de los casos están producidos por los tipos 12, 4 y 1, los cuales pueden identificarse por tipificación de la proteína M de la pared bacteriana. Las infecciones cutáneas suelen aparecer en casos de hacinamiento y falta de higiene.

La glomerulonefritis postestreptocócica es una enfermedad de patogenia inmunitaria. El período de latencia entre la infección y el comienzo de la nefritis coincide con el tiempo necesario para la formación de los anticuerpos. En una gran mayoría de pacientes, existen títulos elevados de anticuerpos dirigidos contra uno o más productos del estreptococo. El complemento sérico desciende, lo cual es congruente con la participación del sistema del complemento en el mecanismo

inmunitario. La existencia de depósitos inmunitarios de aspecto granuloso en los glomérulos sugiere la intervención de un mecanismo mediado por inmunocomplejos, al igual que el hallazgo de depósitos electrodensos. Pese a todos los intentos, el componente del antígeno estreptocócico responsable de la reacción inmunitaria no ha podido ser identificado durante años. En los glomérulos afectados, se encuentra un antígeno citoplásmico llamado *endostreptosina* y varios *antígenos catiónicos*, como una proteinasa que está relacionada con la toxina eritrogénica del estreptococo, pero se desconoce si estos componentes constituyen antígenos implantados o si forman parte de los inmunocomplejos circulantes, o lo uno y lo otro. También se ha implicado como antígenos, en un momento u otro, a la MBG y a las inmunoglobulinas alteradas por las enzimas estreptocócicas.

**MORFOLOGÍA.** La imagen diagnóstica clásica es la de unos glomérulos hiper celulares y aumentados de tamaño (Fig. 21-16). La hiper celularidad se debe a: 1) infiltración leucocitaria, por neutrófilos y monocitos, y 2) proliferación de las células endoteliales y mesangiales y, en muchos casos, de las células epiteliales. La proliferación y la infiltración leucocitaria son difusas, es decir, afectan a todos los lóbulos de la totalidad de los glomérulos. También hay hinchazón de las células endoteliales, y el conjunto formado por la proliferación, hinchazón e infiltración leucocitaria hace que desaparezcan las luces capilares. En la mayoría de los casos, pueden demostrarse pequeños depósitos de fibrina dentro de las luces capilares y en el mesangio. Puede haber edema e inflamación intersticial, y es frecuente que los túbulos contengan cilindros hemáticos.

Por **microscopia de inmunofluorescencia** se observan depósitos granulosos de IgG, IgM y C3 en el mesangio y en la membrana basal. Estos depósitos se encuentran siempre, pero suelen ser focales y dispersos. Los típicos **hallazgos con el microscopio electrónico** son unos depósitos amorfos, electrodensos y bien diferenciados, situados en el lado epitelial de la membrana que, a menudo, tienen el aspecto de «jorobas» (Fig. 21-16B), y que supuestamente corresponden a complejos antígeno-anticuerpo situados en la superficie de las células epiteliales. También se ven depósitos subendoteliales e intramembranosos y, con frecuencia, hay hinchazón de las células endoteliales y mesangiales.

**Evolución clínica.** El caso típico es el de un niño pequeño que bruscamente presenta malestar, fiebre, náuseas, oliguria y hematuria (orina de color humo o cocacola) 1 a 2 semanas después de recuperarse de una faringitis. En la orina, hay cilindros hemáticos, proteinuria ligera (menos de 1 g/día, habitualmente) y el paciente presenta edema periorbitario e hipertensión leve o moderada. En los adultos, es más probable un comienzo atípico, con aparición brusca de hipertensión o edemas, acompañados a menudo de elevación del BUN. En las epidemias de infecciones estreptocócicas nefritógenas, la glomerulonefritis puede ser asintomática y descubrirse sólo al realizar pruebas de detección selectiva de una hematuria microscópica. Como datos de laboratorio destacan: títulos elevados de anticuerpos antiestreptocócicos (antiproteinasa catiónica y



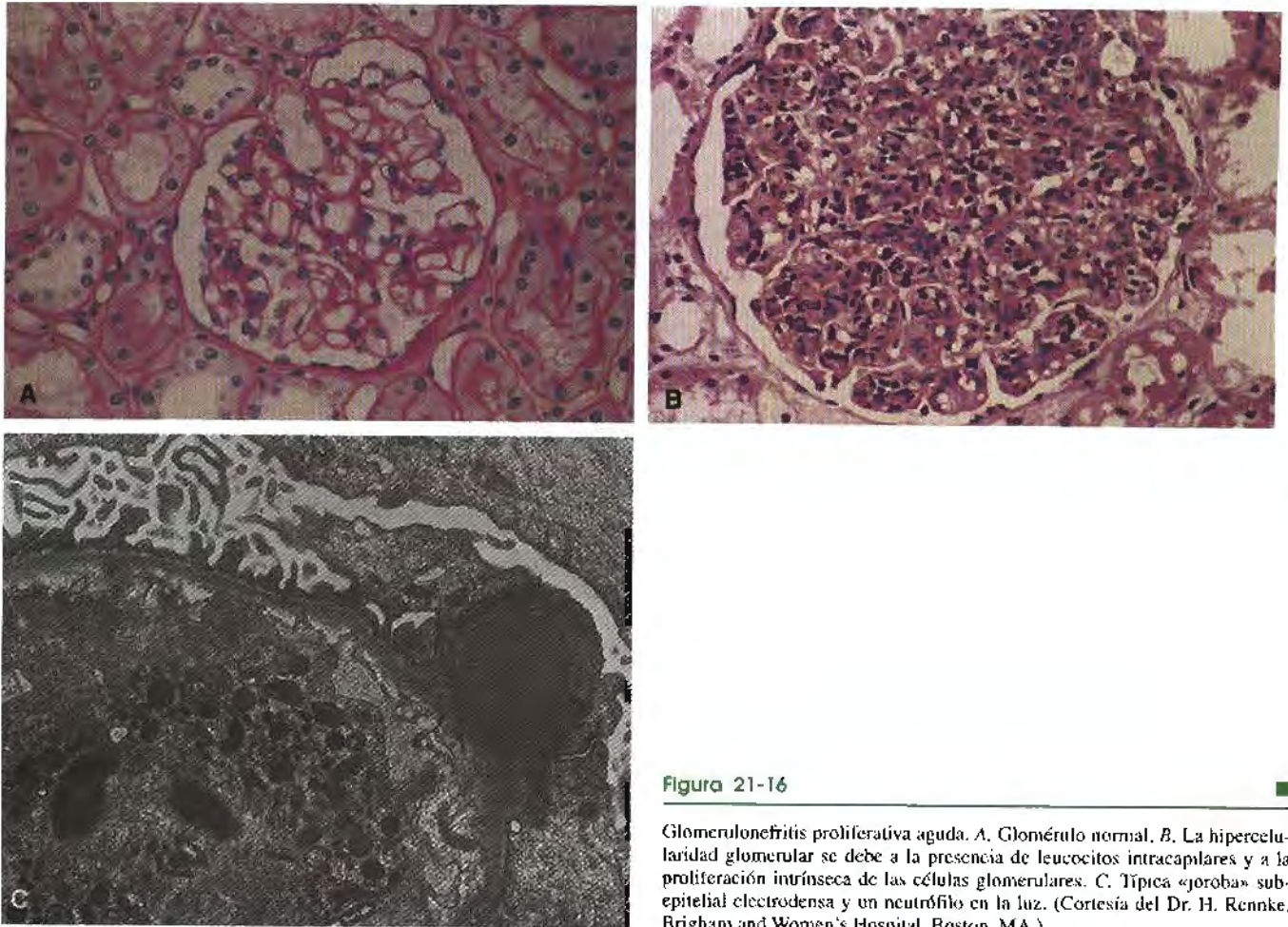


Figura 21-16

Glomerulonefritis proliferativa aguda. A. Glomérulo normal. B. La hiper celularidad glomerular se debe a la presencia de leucocitos intracapilares y a la proliferación intrínseca de las células glomerulares. C. Típica «joroba» subepitelial electrodensa y un neutrófilo en la luz. (Cortesía del Dr. H. Rennke, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

anti-DNasa B), descenso de la concentración sérica del C3 y presencia de crioglobulinas en el suero.

Más del 95 % de los niños afectados se recuperan totalmente con un tratamiento conservador dirigido a mantener el equilibrio del sodio y del agua. Una minoría de niños (quizá menos del 1 %) no mejora, la oliguria se acentúa y se desarrolla una forma rápidamente progresiva de glomerulonefritis (que se describe más adelante). En otro 1 a 2 %, el paciente sufre una progresión lenta hacia la glomerulonefritis crónica acompañada o no de un cuadro recidivante de nefritis activa. Una proteinuria intensa, continua y prolongada y un FG anormal son los signos que indican el pronóstico desfavorable de estos pacientes.

En los adultos, la enfermedad es menos benigna. En las epidemias, el pronóstico es bueno en general, pero sólo el 60 % aproximadamente de los *casos esporádicos* se recuperan rápidamente. Algunos pacientes presentan una glomerulonefritis rápidamente progresiva. En los demás, las lesiones glomerulares no desaparecen enseguida, como lo indica la proteinuria persistente, la hematuria y la hipertensión. En algunos de estos pacientes, las lesiones acaban desapareciendo del todo, pero otros evolucionan hacia la glomerulonefritis crónica.

#### Glomerulonefritis aguda no estreptocócica

Una forma de glomerulonefritis parecida a la anterior es la que surge esporádicamente acompañando a otras infecciones

bacterianas (p. ej., endocarditis estafilocócica, neumonía neumocócica y meningococemia), enfermedades virales (p. ej., hepatitis B, hepatitis C, parotiditis, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], varicela y inonucleosis infecciosa) e infecciones parasitarias (paludismo, toxoplasmosis). En todas ellas, se encuentran por inmunofluorescencia depósitos granulosos y jorobas subepiteliales características de la nefritis por inmunocomplejos.

#### Glomerulonefritis rápidamente progresiva (con semilunas)

La glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) es un síndrome asociado a una lesión glomerular intensa que no corresponde a ninguna forma etiológica específica de glomerulonefritis. Clínicamente, se caracteriza por la pérdida rápida y progresiva de la función renal y por intensa oliguria y, si no se trata, produce la muerte por insuficiencia renal en cuestión de semanas a meses. *Independientemente de la causa, el cuadro histológico se caracteriza por la formación de semilunas en la mayoría de los glomérulos* (glomerulonefritis con semilunas). Estas formaciones se deben, en parte, a proliferación de las células epiteliales parietales y de la cápsula de Bowman y, en parte, a infiltración por monocitos y macrófagos.

**Tabla 21-6. GLOMERULONEFRITIS RÁPIDAMENTE PROGRESIVA (GNRP)**

- **GNRP DE TIPO I**  
Idiopática  
Síndrome de Goodpasture
- **GNRP DE TIPO II** (por inmunocomplejos)  
Idiopática  
Postinfecciosa  
Lupus eritematoso sistémico  
Púrpura de Henoch-Schönlein  
Otras
- **GNRP DE TIPO III** (pauciinmunitaria)  
(Asociada a ANCA)  
Idiopática  
Granulomatosis de Wegener  
Poliarteritis nudosa microscópica

**Clasificación y patogenia.** Varias enfermedades distintas, circunscritas al riñón unas, y generales otras, pueden causar la GNRP<sup>34</sup>. Ningún mecanismo en exclusiva puede explicar todos los casos, pero existen pocas dudas de que, en la mayoría de los casos, la lesión glomerular es de mecanismo inmunitario. Por ello, una clasificación práctica divide la GNRP en tres grupos, de acuerdo con los hallazgos inmunológicos (Tabla 21-6). Dentro de cada grupo, la enfermedad puede estar asociada a un proceso conocido o puede ser idiopática.

La *GNRP de tipo I* conviene considerarla como una enfermedad debida a anticuerpos anti-MBG y caracterizada, por tanto, por la aparición en la MBG de depósitos lineales de IgG y, en muchos casos, de C3, como se describió anteriormente. En algunos pacientes, los anticuerpos anti-MBG muestran reacción cruzada con la membrana basal de los alvéolos pulmonares, produciendo el cuadro clínico de hemorragia pulmonar asociada a insuficiencia renal (*síndrome de Goodpasture*).

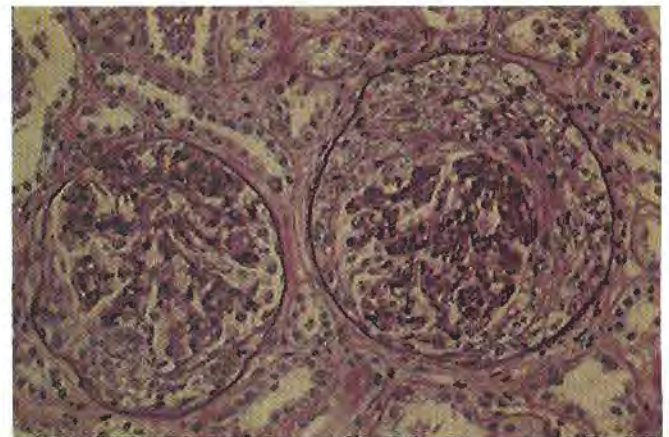
El antígeno del Goodpasture, como se mencionó, se encuentra en la porción no colágena de la cadena  $\alpha_3$  del colágeno de tipo IV. No se conoce el agente que desencadena la formación de estos anticuerpos en la mayoría de los pacientes. Algunos casos se han atribuido a una exposición a virus o a los disolventes de los hidrocarburos (que se encuentran en las pinturas y colorantes), y también a diversos fármacos y cánceres. El humo del tabaco parece desempeñar un papel permisivo, pues la mayoría de los pacientes que presentan hemorragia pulmonar son fumadores. Hay una prevalencia elevada de ciertas subclases y haplotipos de HLA (p. ej., HLA-DRB1), un hallazgo que es congruente con la predisposición genética a los fenómenos de autoinmunidad<sup>34</sup>.

La *GNRP de tipo II* es una enfermedad mediada por inmunocomplejos. Puede ser una complicación de cualquier nefropatía por inmunocomplejos, como la glomerulonefritis postestreptocócica, el LES, la nefropatía por IgA y la púrpura de Henoch-Schönlein. En algunos casos se pueden demostrar los inmunocomplejos, pero la causa subyacente se desconoce. En todos estos casos, los estudios de inmunofluorescencia descubren el característico patrón tintorial granuloso (en «masas o grumos irregulares»). Estos pacientes no mejoran con la plasmaféresis y es necesario combatir la enfermedad subyacente.

La *GNRP de tipo III*, llamada también *pauciinmunitaria*, se caracteriza por la ausencia de anticuerpos anti-MBG o de inmunocomplejos demostrables por inmunofluorescencia o con el microscopio electrónico. La mayoría de estos pacientes tiene en el suero *anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos* (ANCA), los cuales, como ya sabemos, desempeñan un papel en algunas vasculitis. Por ello, en algunos casos, la GNRP forma parte de una vasculitis generalizada, como la granulomatosis de Wegener o la poliarteritis microscópica. Ahora bien, en muchos casos, la glomerulonefritis pauciinmunitaria con semilunas es un proceso aislado y, por tanto, *idiopático*. Más del 90 % de esos casos idiopáticos tienen C-ANCA y P-ANCA en el suero.

Resumiendo, todos los tipos de GNRP pueden asociarse a una afección renal o extrarrenal bien definida, pero en muchos casos (un 50 % aproximadamente) el proceso es idiopático. Alrededor del 25 % de los casos idiopáticos tienen una enfermedad con anticuerpos anti-MBG (GNRP de tipo I), sin afectación pulmonar; otro 25 % tienen una GNRP de tipo II; y el resto son GNRP pauciinmunitarias o de tipo III. *El rasgo común que caracteriza a todos los tipos de GNRP es la gravedad de la lesión glomerular.*

**MORFOLOGÍA.** Los riñones están pálidos y aumentados de tamaño y, con frecuencia, hay hemorragias petequiales en la superficie de la corteza. Según la causa subyacente, los glomérulos pueden mostrar necrosis focales, proliferación endotelial difusa o focal y proliferación mesangial. Sin embargo, en el cuadro histológico predomina la formación de las características **semilunas** (Fig. 21-17). Las semilunas están formadas por una proliferación de células epiteliales y por la emigración de monocitos y macrófagos al espacio de Bowman. También puede haber neutrófilos y linfocitos. Finalmente, las semilunas hacen desaparecer el espacio de Bowman y comprimen



**Figura 21-17**

Glomerulonefritis con semilunas (tinción de PAS). Obsérvense los ovillos glomerulares colapsados y la masa semilunar formada por células proliferantes y leucocitos situados dentro de la cápsula de Bowman. (Cortesía del Dr. M. A. Venkatachalam, Department of Pathology, University of Texas Health Sciences Center, San Antonio, TX.)

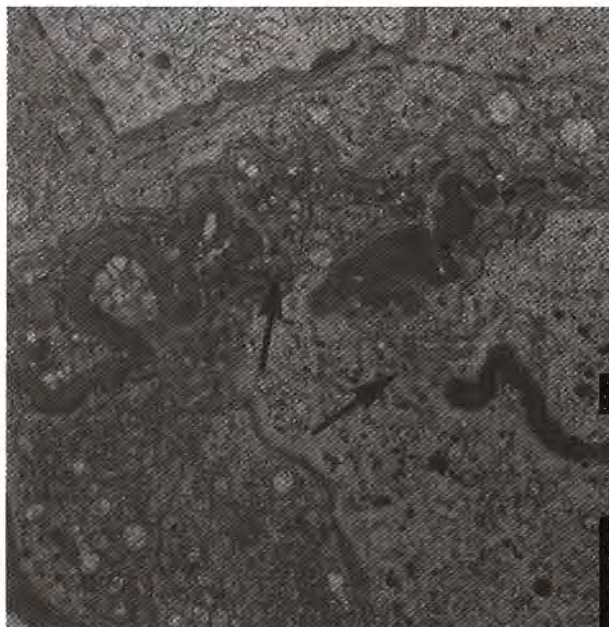


Figura 21-18

Glomerulonefritis rápidamente progresiva. Fotografía obtenida con el microscopio electrónico que muestra los pliegues característicos de la MBG con ruptura de su continuidad en algunos puntos (flechas).

men el ovillo glomerular. Existen bandas de fibrina prominentes entre las capas celulares de las semilunas y, de hecho, el escape de fibrina al espacio de Bowman es un factor que contribuye a la formación de las semilunas. Como cabría esperar, el microscopio electrónico puede revelar depósitos subepiteliales en algunos casos, pero en todos ellos descubre claras roturas de la MBG (Fig. 21-18). Con el tiempo, la mayoría de las semilunas acaban esclerosándose.

Por microscopía de inmunofluorescencia, las formas postinfecciosas muestran depósitos inmunitarios granulosos; los casos de síndrome de Goodpasture presentan fluorescencia lineal; y las formas idiopáticas pueden tener depósitos granulosos, lineales o apenas visibles (paucimunitarias).

**Evolución clínica.** Las manifestaciones renales de todas las formas son: hematuria con cilindros hemáticos en la orina, proteinuria moderada, que alcanza de vez en cuando la intensidad propia del síndrome nefrótico, e hipertensión y edemas de intensidad variable. En el síndrome de Goodpasture, lo más destacado son las hemoptisis recidivantes o incluso las hemorragias pulmonares que amenazan la vida. El diagnóstico de las distintas variedades resulta más fácil si se efectúan análisis de los anticuerpos anti-MBG, anticuerpos antinucleares y ANCA. Las formas más leves de lesión glomerular pueden remitir, pero es muy frecuente que la afectación renal empeore en un plazo de semanas y acabe en oliguria intensa. En el síndrome de Goodpasture, la plasmaféresis (intercambio de plasma) precoz e intensiva combinada con la administración de esteroides y agentes citotóxicos puede ir seguida de recuperación de la función renal. Este tratamiento parece ser capaz de

contrarrestar tanto la hemorragia pulmonar como la insuficiencia renal. Otras formas de GNRP también mejoran con los esteroides y agentes citotóxicos. A pesar del tratamiento, es frecuente que los pacientes requieran finalmente la diálisis crónica o el trasplante.

## Síndrome nefrótico

Ciertas enfermedades glomerulares producen prácticamente siempre el síndrome nefrótico. Además, otras muchas formas de las glomerulonefritis primarias y secundarias que se estudian en este capítulo pueden desencadenarlo. Antes de exponer las principales enfermedades que se asocian al síndrome nefrótico, se comentarán brevemente la fisiopatología de este complejo clínico y se citarán sus causas<sup>35</sup>.

**Fisiopatología.** Las manifestaciones del síndrome nefrótico son:

1. *proteinuria masiva*, con pérdidas diarias de 3.5 g o más de proteínas (en los niños, menos);
2. *hipoalbuminemia*, con valores de albúmina en plasma menores de 3 g/dL;
3. *edema generalizado*; e
4. *hiperlipidemia y lipiduria*.

Los distintos componentes del síndrome nefrótico mantienen entre sí una relación fisiopatológica coherente. El primer acontecimiento es un trastorno de las paredes de los capilares glomerulares que produce *aumento de la permeabilidad a las proteínas del plasma*. Se recordará que la pared de los capilares glomerulares, con su endotelio, la MBG y sus células epiteliales viscerales, actúa por su espesor y su carga eléctrica como una barrera a través de la cual debe pasar el filtrado glomerular. Cuando aumenta la permeabilidad por alteraciones estructurales o fisicoquímicas, las proteínas del plasma se escapan y pasan al filtrado glomerular. *El resultado es una proteinuria masiva*.

La intensidad de la proteinuria provoca un descenso profundo de la seroalbúmina, que supera a la capacidad compensadora de su síntesis en el hígado, con la consiguiente hipoalbuminemia e inversión del cociente albúmina:globulinas. El catabolismo exagerado de la albúmina filtrada en el riñón también contribuye a la hipoalbuminemia. El edema generalizado, a su vez, es consecuencia de la disminución de la presión coloidsmótica de la sangre y de la acumulación de líquido en los tejidos intersticiales. También hay *retención de sodio y agua*, que agrava el edema (Capítulo 5). Esto parece deberse a varios factores, como son la secreción compensadora de aldosterona, causada a su vez por la liberación de hormona anti-diurética inducida por la hipovolemia; la estimulación del sistema simpático; y la menor secreción de factores natriuréticos, como los péptidos auriculares. Es característico el edema blando que deja fóvea, más acentuado en las regiones periorbitarias y partes declive del cuerpo. Puede ser masivo y acompañarse de derrames pleurales y ascitis.

La proteína que más se pierde por la orina es la albúmina, pero también se excretan globulinas en algunas enfermedades. El cociente proteínas urinarias de bajo/alto peso molecular en distintas formas de síndrome nefrótico es lo que determina la llamada *selectividad* de la proteinuria. Una *proteinuria muy selectiva* es la formada sobre todo por proteínas de bajo peso

molecular (albúmina, 70 000; transferrina, 76 000), mientras que una *proteinuria poca selectiva* es la que contiene globulinas de mayor peso molecular además de albúmina.

El origen de la *hiperlipidemia* es más complejo. La mayoría de los pacientes tiene aumento del colesterol, de los triglicéridos, lipoproteínas de muy baja densidad, lipoproteínas de baja densidad, lipoproteína Lp(a), lipoproteínas de muy baja densidad, y apoproteínas, y hay concentraciones menores de lipoproteínas de alta densidad en algunos pacientes. Estas alteraciones parecen deberse, en parte, a *mayor síntesis de lipoproteínas en el hígado, transporte anormal de las partículas de lípidos circulantes y disminución de su catabolismo*. La hiperlipidemia va seguida de *lipiduria*, pues no sólo se escapan moléculas de albúmina, sino que también se filtran lipoproteínas por la pared de los capilares glomerulares. Los lípidos aparecen en la orina como *grasa libre* o como *cuerpos grasos ovoides*, que son lipoproteínas reabsorbidas por las células epiteliales de los túbulos y que, al degenerar y desprenderse, se eliminan con la orina.

Estos pacientes son especialmente vulnerables a las *infecciones*, sobre todo por estafilococos y neumococos. El fundamento de esta vulnerabilidad podría estar relacionado con la pérdida urinaria de inmunoglobulinas o de los factores del complemento de bajo peso molecular (p. ej., factor B). También son frecuentes en el síndrome nefrótico las *complicaciones tromboticas y tromboembolicas*, debido en parte a la pérdida por el glomérulo de factores anticoagulantes (p. ej., antitrombina III) y de la actividad antiplasmina. La *trombosis de la vena renal*, que antiguamente se consideraba causa del síndrome nefrótico, es más frecuentemente una *consecuencia* del estado de hipercoagulabilidad.

**Etiología.** La frecuencia relativa de las distintas causas del síndrome nefrótico varía según la edad. En niños menores de 15 años, por ejemplo, el síndrome nefrótico se debe casi siempre a una lesión renal primaria, mientras que en la mayoría de los adultos suele asociarse a una enfermedad general. En la Tabla 21-7, se ofrece un extracto de varios estudios sobre las causas del síndrome nefrótico que, dada su heterogénea procedencia, sólo tiene un valor aproximado. En él se observa que las *causas generales* más frecuentes del síndrome nefrótico son: el LES, la diabetes y la amiloidosis. Las *lesiones glomerulares primarias* más importantes son: la *nefrosis lipóidea* (enfermedad de cambios mínimos), la *glomerulonefritis membranosa* y la *glomerulosclerosis focal y segmentaria*. La primera es más frecuente en niños, la segunda en adultos y la forma focal segmentaria aparece a cualquier edad<sup>55</sup>. Estas tres lesiones, y también un cuarto proceso menos frecuente, la *glomerulonefritis membranoproliferativa*, se estudian por separado en las siguientes secciones. El quinto proceso primario posiblemente causante de síndrome nefrótico es la *glomerulonefritis proliferativa*, que se manifiesta por un síndrome nefrótico y se ha comentado anteriormente.

### Glomerulonefritis membranosa (nefropatía membranosa)

La *glomerulonefritis membranosa* es la causa más frecuente de síndrome nefrótico en los adultos. Se caracteriza por un engrosamiento difuso de la pared de los capilares glomerulares y la acumulación de depósitos electrodenso de inmunoglobulinas en el lado epitelial (subepitelial) de la membrana basal<sup>26</sup>.

Tabla 21-7. CAUSAS DEL SÍNDROME NEFRÓTICO

	Prevalencia (%)	
	Niños	Adultos
<b>Glomerulopatías primarias</b>		
Glomerulonefritis membranosa	5	40
Nefrosis lipóidea	65	15
Glomerulosclerosis focal y segmentaria	10	15
Glomerulonefritis membranoproliferativa	10	7
Otras glomerulonefritis proliferativas (focal, «mesangial pura», nefropatía por IgA)	10	23
<b>Enfermedades generales</b>		
Diabetes mellitus		
Amiloidosis		
Lupus eritematoso sistémico		
Fármacos (oro, penicilamina, heroína «de la calle»)		
Infecciones (paludismo, sífilis, hepatitis B, SIDA)		
Enfermedades malignas (carcinoma, melanoma)		
Otras (hipersensibilidad al veneno de abeja, nefritis hereditaria)		

\* Prevalencia aproximada de las glomerulopatías primarias = 95 % en niños, 60 % en adultos. Prevalencia aproximada de las enfermedades generales = 5 % en niños, 40 % en adultos.

La glomerulonefritis membranosa aparece en el curso de otras enfermedades generales y las formas asociadas a diversos agentes etiológicos identificables se conocen como *glomerulonefritis membranosa secundarias*. Entre esas asociaciones, las más notables son las siguientes:

- **Fármacos** (penicilina, captopril, oro, antiinflamatorios no esteroideos [AINE]). Así, del 1 al 7 % de los pacientes con artritis reumatoide tratados con oro o penicilamina desarrollan un cuadro de glomerulonefritis membranosa. En un artículo reciente, la glomerulonefritis membranosa se atribuye a los AINE en un 10 % de pacientes. Los AINE, como se comentará, también producen una nefropatía de cambios mínimos.
- **Tumores malignos**, especialmente los carcinomas de pulmón y de colon, y el melanoma. Estos tumores se encuentran en un 5 a 10 % de los adultos con glomerulonefritis membranosa.
- **LES**. Un 15 % aproximadamente de las glomerulonefritis del LES son de tipo membranoso.
- **Infecciones** (hepatitis crónica B, hepatitis C, sífilis, esquistosomiasis, paludismo).
- **Procesos metabólicos** (diabetes mellitus, tiroiditis).

En el 85 % de los pacientes aproximadamente no se descubre ningún proceso asociado, y la enfermedad es realmente «idiopática».

**Etiología y patogenia.** La glomerulonefritis membranosa es una forma de enfermedad crónica desencadenada por un mecanismo antígeno-anticuerpo. En algunos casos de glomerulonefritis membranosa secundaria, el proceso puede achacarse a determinados antígenos. Por ejemplo, la glomerulonefritis membranosa del LES se asocia al depósito de inmunocomplejos (autoantígeno-anticuerpo). Asimismo, se han identificado antígenos exógenos (hepatitis B, antígenos de *Treponema*, insulina) o endógenos (tiroglobulina) en algunos pacientes.

La lesión tiene mucha semejanza con la nefritis experimental de Heymann que, como se recordará, se debe a anticuerpos dirigidos contra el complejo antigénico de la *megalina*, y los seres humanos tienen un antígeno similar. La susceptibilidad a la nefritis de Heymann en las ratas y a la glomerulonefritis membranosa en el ser humano está ligada al locus de HLA, que influye en la capacidad de elaborar anticuerpos contra el antígeno *nefritógeno*. Por ello, la glomerulonefritis membranosa idiopática, al igual que la nefritis de Heymann, se considera como una *enfermedad autoinmunitaria ligada a unos genes de susceptibilidad y causada por anticuerpos dirigidos contra un autoantígeno de origen renal*.

¿Por qué mecanismo se vuelve porosa y permeable la pared de los capilares glomerulares en la glomerulonefritis membranosa? Dada la escasez de neutrófilos, monocitos o plaquetas que se encuentra en los glomérulos y la presencia constante del complemento, los trabajos experimentales apoyan la existencia de una acción lesiva directa del C5b-C9, es decir, del complejo de «ataque de membrana» del complemento. El C5b-C9 produce activación de las células epiteliales y mesangiales de los glomérulos, estimulándolas a liberar proteasas y factores oxidantes que son responsables de la lesión de la pared capilar y de la mayor permeabilidad para las proteínas.

**MORFOLOGÍA.** Con el microscopio óptico, los glomérulos tienen aspecto normal en las primeras fases de la enfermedad o muestran **engrosamiento difuso de la pared de los capilares glomerulares** (Fig. 21-19A). Con el microscopio electrónico, el evidente engrosamiento se debe a la presencia de depósitos densos e irregulares entre la membrana basal y las células epiteliales que la cubren y que han perdido sus pedicelos (Fig. 21-19B y C). Las zonas de la membrana basal donde no hay depósitos presentan puntas o proyecciones irregulares que sobresalen en la MBG. Estas proyecciones se observan mejor en las tinciones de plata, en las que la membrana basal aparece de color negro. Con el tiempo, estas puntas se engruesan y sobresalen en forma de cúpulas, para finalmente fusionarse con los depósitos inmunitarios, cubriéndolos con una membrana muy engrosada e irregular. El microscopio de inmunofluorescencia demuestra que los depósitos granulados contienen inmunoglobulinas y una cantidad variable de complemento (Fig. 21-19C). Conforme la enfermedad avanza, el engrosamiento de la membrana invade progresivamente la luz de los capilares, y puede aparecer esclerosis del mesangio; con el paso del tiempo se produce hialinización total de los glomérulos. Las células epiteliales de los túbulos proximales contienen gotitas hialinas que indican la reabsorción de las proteínas, y a veces se observa una inflamación intersticial considerable por células mononucleares.

**Evolución clínica.** En personas previamente sanas, este trastorno suele empezar insidiosamente como un síndrome nefrótico; en un 15 % de los pacientes comienza con proteinuria de magnitud subnefrótica. Hay hematuria e hipertensión leve en un 15 a 35 % de los casos. En todos los pacientes, es necesario descartar las causas secundarias descritas anteriormente, porque el tratamiento del proceso subyacente (neoplasia ma-

ligna, infección o LES) o la interrupción del fármaco nocivo puede detener el empeoramiento progresivo.

El curso es irregular, pero en general, lento. A diferencia de la enfermedad de cambios mínimos, que se describe más adelante, la proteinuria es no selectiva y no suele mejorar con los corticosteroides. La progresión se asocia a esclerosis cada vez mayor de los glomérulos, elevación del BUN, disminución relativa de la proteinuria y aparición de hipertensión. La proteinuria persiste en más del 60 % de los pacientes, pero sólo alrededor del 10 % fallecen o entran en insuficiencia renal en un plazo de 10 años, y no más del 40 % acaba desarrollando insuficiencia renal. Las mujeres, los pacientes con proteinuria de magnitud no nefrótica y con lesiones glomerulares ligeras al microscopio electrónico tienen con más frecuencia remisiones espontáneas y un pronóstico bastante benigno. Dada la evolución eminentemente variable de la enfermedad, ha sido difícil evaluar la eficacia de los corticoides y de otros agentes inmunosupresores para dominar la proteinuria o la progresión de la enfermedad.

## Enfermedad de cambios mínimos (nefrosis lipoidea)

Este trastorno, bastante benigno, es *la causa más frecuente de síndrome nefrótico en los niños. Se caracteriza por la pérdida difusa de las pedicelos de las células epiteliales glomerulares, aunque los glomérulos presentan un aspecto prácticamente normal con el microscopio óptico*. La incidencia es máxima entre los 2 y 6 años de edad. A veces, la enfermedad aparece después de una infección respiratoria o de una vacunación. *El dato más característico es la enorme mejoría que suele obtenerse con los corticosteroides*<sup>37</sup>.

**Etiología y patogenia.** La ausencia de depósitos inmunitarios en el glomérulo excluye los mecanismos patogénicos clásicos de las lesiones por inmunocomplejos, pero hay varios aspectos del proceso que apuntan hacia una base inmunitaria<sup>38</sup>, como son: 1) la coincidencia clínica con infecciones respiratorias y vacunaciones; 2) la buena respuesta a los corticoides y agentes inmunosupresores; 3) la asociación con otras enfermedades atópicas (p. ej., eccema, rinitis); 4) la mayor prevalencia de ciertos haplotipos HLA en los pacientes con nefropatía de cambios mínimos asociada a atopia (lo que indica una posible predisposición genética); 5) la mayor incidencia de la nefropatía de cambios mínimos en los pacientes con enfermedad de Hodgkin que, como es bien sabido, tienen defectos de la inmunidad mediada por células T; 6) la reaparición de la proteinuria en los pacientes trasplantados que padecían glomerulosclerosis focal y segmentaria, una enfermedad relacionada que se estudia a continuación; y 7) los informes que señalan la existencia, en el plasma o en los sobrenadantes linfocitarios, de factores inductores de proteinuria en los pacientes con nefrosis lipoidea y glomerulosclerosis focal.

Actualmente, se supone que en la nefrosis lipoidea existe algún trastorno inmunitario que acaba provocando la formación de una sustancia circulante del tipo de las citocinas que lesiona las células epiteliales viscerales de los glomérulos y que produce proteinuria. Las alteraciones ultraestructurales apuntan hacia una *lesión primaria de las células epiteliales viscerales*, y los estudios en animales sugieren que se pierden los polianiones glomerulares; por ello, los defectos de la barrera eléctrica

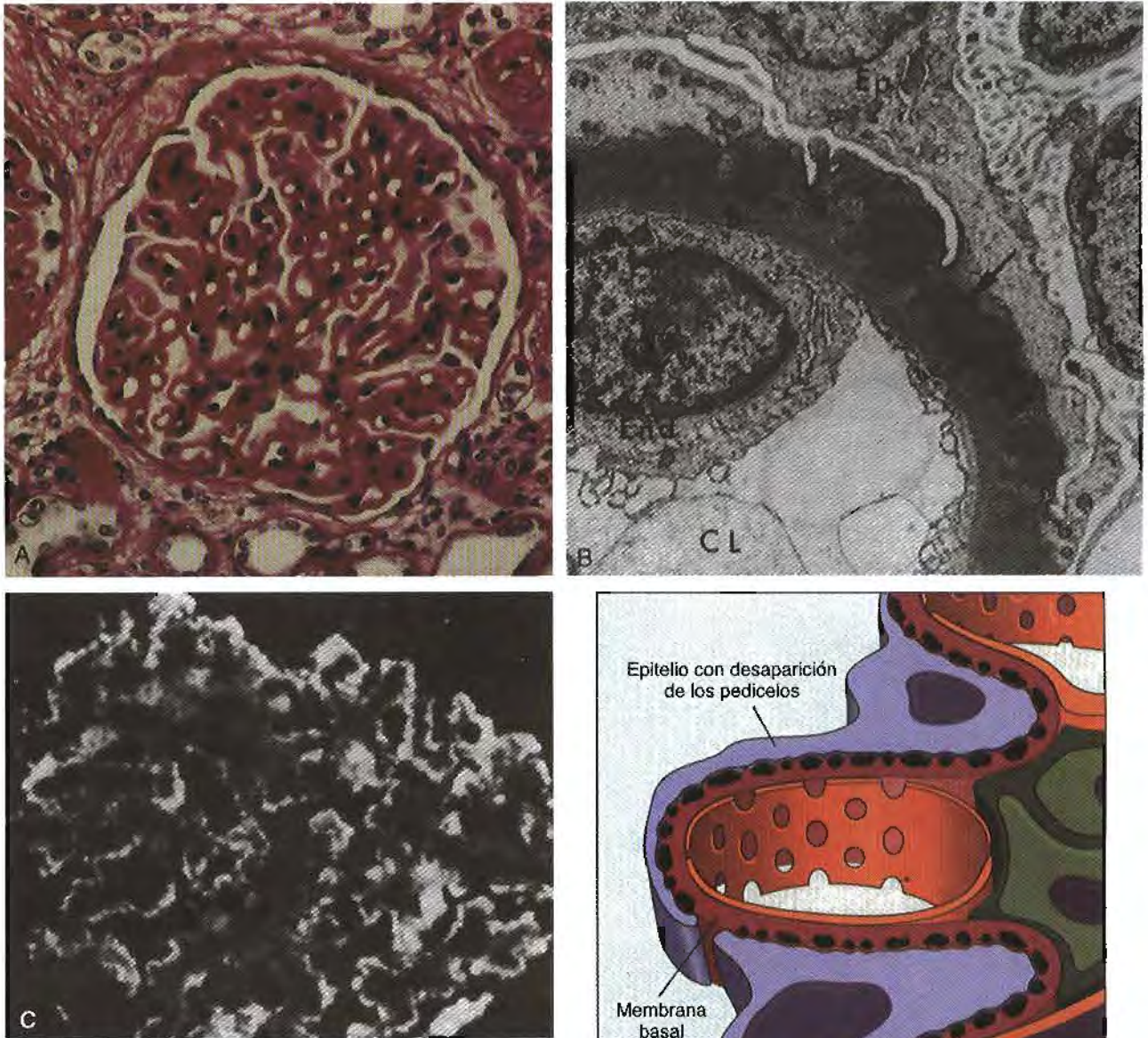


Figura 21-19

Glomerulonefritis membranosa. *A*, Tinción con PAS. Obsérvese el intenso engrosamiento difuso de la pared capilar sin aumento del número de células. *B*, Fotografía con el microscopio electrónico que muestra los depósitos electrodensos (*flecha*) en el lado epitelial de la membrana basal (*B*). Obsérvese la desaparición de los pedicelos en las zonas ocupadas por los depósitos. CL, luz capilar; End, endotelio; Ep, epitelio. *C*, Característicos depósitos granulosos de IgG visibles con técnicas de inmunofluorescencia a lo largo de la MBG. *D*, Dibujo esquemático de la glomerulonefritis membranosa

favorecen la proteinuria. El desprendimiento de las células epiteliales (véase Fig. 21-12), que es una consecuencia de la menor adherencia a la MBG, también puede producir pérdida de proteínas. Quizá se obtengan nuevos datos a partir del descubrimiento de mutaciones de una proteína glomerular llamada *nefrina* en una forma hereditaria del síndrome nefrótico congénito que ofrece también una morfología de cambios mínimos (el tipo finlandés). Esta proteína se asemeja a los receptores de adhesión celular similares a inmunoglobulinas que intervienen

en las interacciones célula-célula y célula-matriz<sup>36a</sup>, apoyando con ello la importancia de los defectos de adhesión epitelial en esta enfermedad.

**MORFOLOGÍA.** Los glomerulos son normales con el microscopio óptico (Fig. 21-20). Con el **microscopio electrónico**, la membrana basal es morfológicamente normal, y no se encuentran depósitos de material

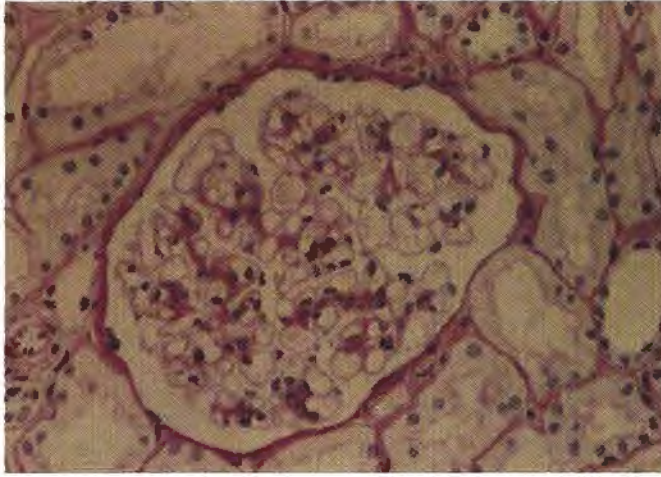


Figura 21-20

Enfermedad de cambios mínimos. Corte fino de un glomérulo teñido con PAS. Obsérvese la delgada membrana basal y la falta de proliferación. Compárese con la glomerulonefritis membranosa de la Figura 21-19A.

electrodensos. La lesión principal afecta a las células epiteliales viscerales, que muestran desaparición uniforme y difusa de los pedicelos que han sido sustituidos por un borde del citoplasma que a menudo presenta vacuolas, hinchazón e hiperplasia vellosa (Fig. 21-21). Esta lesión, que suele llamarse indebidamente «fusión» de los pedicelos, representa en realidad una simplificación de la arquitectura de la célula epitelial con aplanamiento, retracción e hinchazón de los pedicelos. Esta pérdida de los pedice-

los también se encuentra en otros estados que causan proteinuria (p. ej., glomerulonefritis membranosa, diabetes). Sólo cuando la fusión se asocia a unos glomérulos normales es cuando puede hacerse el diagnóstico de enfermedad de cambios mínimos. Las lesiones epiteliales viscerales son totalmente reversibles después de tratarlas con corticosteroides y de remitir la proteinuria. Las células de los túbulos proximales suelen estar repletas de lípidos, como reflejo de la reabsorción tubular de las lipoproteínas que pasan a través de los glomérulos lesionados (de ahí el término de **nefrosis lipoidea**). Los estudios de inmunofluorescencia demuestran que no existen depósitos de inmunoglobulinas ni de complemento.

**Evolución clínica.** A pesar de la proteinuria masiva, la función renal se conserva bien, y no suele haber hipertensión ni hematuria. La proteinuria es muy selectiva, siendo albúmina la mayor parte de las proteínas. Más del 90 % de los niños con enfermedad de cambios mínimos mejora rápidamente con los corticosteroides. Sin embargo, la fase nefrótica puede reaparecer y algunos pacientes pueden volverse «dependientes o resistentes a los esteroides». Con todo, su pronóstico a largo plazo es excelente, e incluso los casos dependientes de los esteroides se resuelven cuando el niño llega a la pubertad. Los adultos responden más lentamente, pero el pronóstico a largo plazo es también excelente.

Como se ha señalado, la nefropatía de cambios mínimos puede asociarse a la enfermedad de Hodgkin y, con menos frecuencia, a otros linfomas y a leucemias. Además, puede aparecer una enfermedad de cambios mínimos secundaria después de un tratamiento con AINE, asociada generalmente a una nefritis intersticial aguda, y que se describirá más adelante en este capítulo.

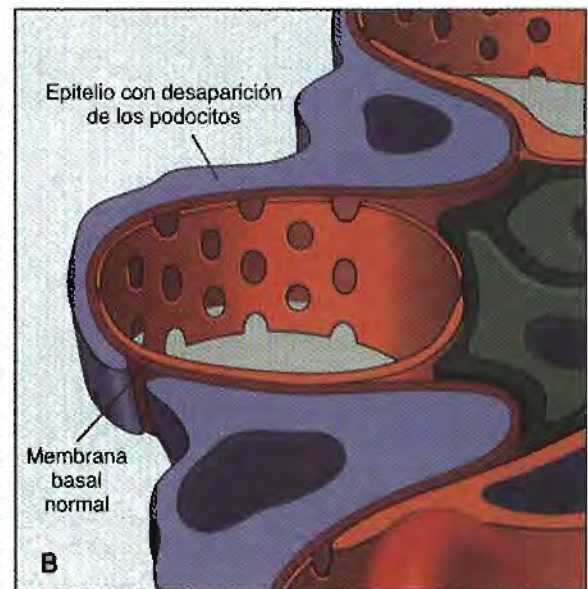
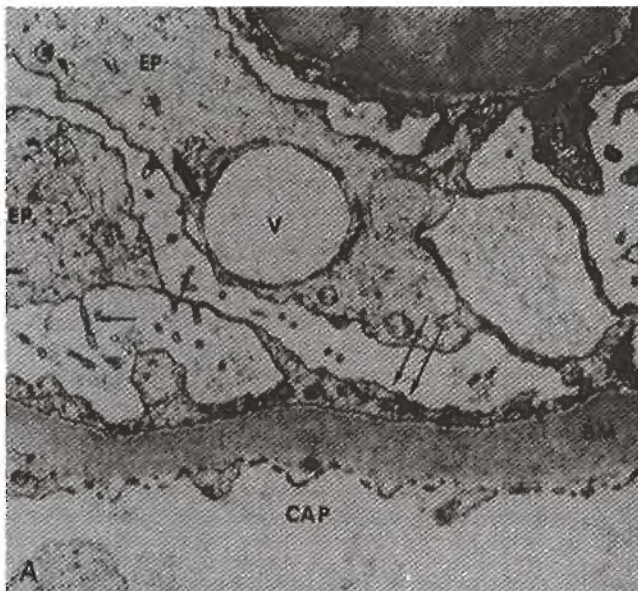


Figura 21-21

A. Características ultraestructurales de la enfermedad de cambios mínimos: desaparición de los podocitos (flechas dobles), ausencia de depósitos, vacuolas (V) y microvellosidades en las células epiteliales viscerales (flecha única). B. Representación esquemática de la enfermedad de cambios mínimos que muestran la desaparición difusa de los podocitos.

## Glomerulosclerosis focal y segmentaria

Como su nombre indica, *esta lesión se caracteriza por esclerosis de algunos glomérulos, pero no todos (por eso es focal); y los glomérulos afectados sólo muestran lesiones en una parte del ovillo capilar (por tanto, es segmentaria)*. La glomerulosclerosis focal y segmentaria suele acompañarse clínicamente de un síndrome nefrótico o de proteinuria intensa.

**Clasificación y tipos.** La glomerulosclerosis focal y segmentaria aparece en las siguientes circunstancias<sup>39</sup>:

1. Asociada a otros procesos conocidos, como la infección por el VIH y la adicción a la heroína (nefropatía del VIH, nefropatía por adicción a la heroína), drepanocitosis y obesidad masiva.
2. Como fenómeno secundario, que refleja una cicatrización glomerular en otras formas de glomerulonefritis focal (p. ej., nefropatía por IgA).
3. Formando parte de la respuesta compensadora en la nefropatía por exéresis glomerular (descrita anteriormente), en fases avanzadas de otros procesos renales, como la nefropatía por reflujo o en la agenesia renal unilateral.
4. En ciertas formas hereditarias del síndrome nefrótico congénito, en las que la enfermedad, en algunas genealogías, está ligada al cromosoma 19q13<sup>39</sup>, cerca del locus de la *nefrina*, que se ha citado al estudiar la nefrosis lipoidea.
5. Como enfermedad primaria (glomerulosclerosis focal y segmentaria idiopática).

La *glomerulosclerosis focal y segmentaria idiopática* da cuenta del 10 y 15 % de los casos de síndrome nefrótico de los niños y adultos, respectivamente. Estos pacientes tienen rasgos que les distinguen de quienes padecen la enfermedad de cambios mínimos: 1) mayor incidencia de la hematuria, de reducción del FG y de hipertensión; 2) mayor frecuencia de proteinuria no selectiva; 3) escasa respuesta a los corticosteroides; 4) evolución frecuente hacia la glomerulonefritis crónica, con un 50 % al menos que acaban en una nefropatía terminal en un plazo de 10 años; y 5) presencia de depósitos de IgM y C3, visibles por microscopia de inmunofluorescencia, en los segmentos esclerosados.

**MORFOLOGÍA.** Con el microscopio óptico, las lesiones segmentarias pueden afectar sólo a una minoría de glomérulos, y pueden pasar desapercibidas si la muestra de biopsia contiene pocos glomérulos (Figura 21-22A). Al principio, las lesiones tienden a afectar a los glomérulos yuxtamedulares, pero después se generalizan más. En las porciones esclerosadas, hay colapso de la membrana basal, aumento de la matriz y depósito de masas hialinas (**hialinosis**), a menudo con góttas lipoideas y células espumosas (Fig. 21-22B). Los glomérulos que no presentan lesiones segmentarias parecen normales con el microscopio óptico o muestran un aumento de la matriz mesangial y proliferación del mesangio. Con el microscopio electrónico, las zonas con esclerosis o sin ella presentan la pérdida de los pedicelos característica de la enfermedad de cambios mínimos pero, además, hay **marcado desprendimiento focal de las células epiteliales con denudación de la MBG subyacente**. Por microscopia de inmunofluorescencia se ven depósitos de IgM y C3 dentro de las masas hialinas en las zonas escleróticas. Además de la esclerosis focal, suele haber engrosamiento hialino intenso de las arteriolas aferentes. Al empeorar la enfermedad, aumenta el número de glomérulos afectados, la esclerosis se extiende dentro de cada glomérulo y aumenta la matriz mesangial. Con el tiempo, esto da lugar a una esclerosis total de los glomérulos acompañada de intensa atrofia tubular y fibrosis intersticial.

Una variedad morfológica de la glomerulosclerosis focal y segmentaria es la llamada **glomerulosclerosis focal segmentaria colapsante**, que se caracteriza por el colapso y la esclerosis de todo el ovillo glomerular además de las lesiones habituales de la glomerulosclerosis focal y segmentaria. Aunque esto puede verse en la glomerulosclerosis focal y segmentaria idiopática, es más característico de la forma asociada a la infección por el VIH, y su pronóstico es especialmente malo<sup>40</sup>.

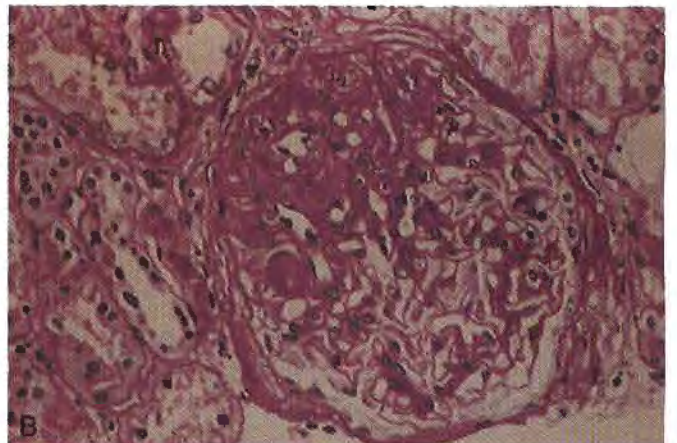
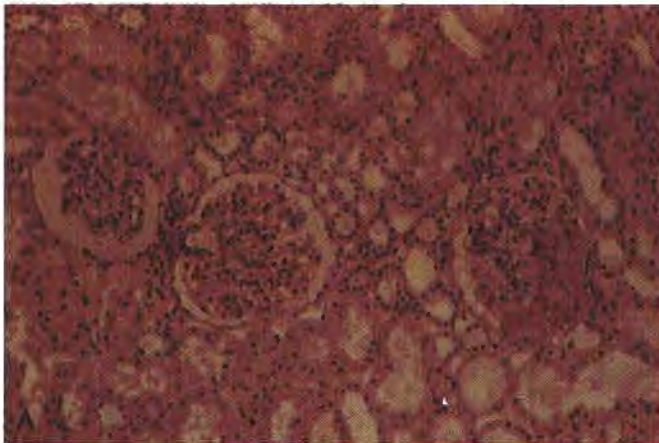


Figura 21-22

Glomerulosclerosis focal y segmentaria. Tinción con PAS. A, Imagen a pequeño aumento que muestra la esclerosis segmentaria en uno de los tres glomérulos visibles (en las 3 del reloj). B, Imagen a gran aumento en la que se observa una masa hialina con lípidos (vacuolas pequeñas) en el área esclerosada.



**Patogenia.** Sigue discutiéndose si la glomerulosclerosis focal y segmentaria idiopática constituye una entidad separada o es simplemente una fase evolutiva en un grupo de pacientes que padecen la enfermedad de cambios mínimos, pero la mayoría de los autores se inclina por esta última explicación. La característica degeneración y rotura focal de las células epiteliales viscerales se supone que representa una intensificación de la lesión difusa de las células epiteliales típica de la enfermedad de cambios mínimos. *Esta lesión epitelial es el sello distintivo de la glomerulosclerosis focal y segmentaria.* La hialinosis y la esclerosis representan el atrapamiento de las proteínas plasmáticas en los focos de extraordinaria hiperpermeabilidad con depósitos de MEC. La reaparición de la proteinuria, a veces en las 24 horas siguientes al trasplante, sugiere que la causa de la lesión epitelial es un factor circulante, quizá una citocina, y efectivamente, en el suero de dichos pacientes se ha aislado un factor ajeno a las inmunoglobulinas con un peso molecular de  $\pm 50$  kD que produce proteinuria<sup>41</sup>.

La *glomerulosclerosis focal y segmentaria por exéresis renal* es una complicación de las enfermedades glomerulares y no glomerulares que causan reducción del tejido renal funcional, especialmente de la nefropatía por reflujo y la agenesia unilateral. Estos procesos pueden causar glomerulosclerosis progresiva e insuficiencia renal. La patogenia de la glomerulosclerosis focal y segmentaria en estas circunstancias se ha expuesto con detalle en otra parte de este capítulo, bajo el título de Patogenia.

**Evolución clínica.** La glomerulosclerosis focal y segmentaria tiene poca tendencia a remitir espontáneamente, y la respuesta a los corticosteroides es variable. En general, los niños tienen mejor pronóstico que los adultos. La progresión a la insuficiencia renal ocurre a una velocidad variable. Alrededor del 20 % de los pacientes evoluciona de forma sorprendentemente rápida (*esclerosis focal maligna*), con proteinuria masiva rebelde que termina en insuficiencia renal en un plazo de 2 años. Se observan recidivas en un 25 a 50 % de los pacientes que han recibido un aloinjerto.

**Nefropatía asociada al VIH.** La infección por el VIH puede dar lugar a varias complicaciones renales, tales como: insuficiencia renal aguda inducida por fármacos, shock o infecciones; glomerulonefritis postinfecciosa; glomerulonefritis membranosa; glomerulonefritis asociada a infección por el virus de la hepatitis B; GNMP debida a infección por hepatitis C; y *sobre todo a la forma grave de la glomerulosclerosis focal y segmentaria*<sup>42</sup>. Esto último ocurre en un 5 a 10 % de los pacientes con infección por el VIH, con mayor frecuencia en sujetos de raza negra que blanca, y el síndrome nefrótico puede aparecer antes de que se desarrolle el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida. Las lesiones glomerulares se parecen a las de la glomerulosclerosis focal y segmentaria idiopática, pero con los siguientes hallazgos adicionales:

- Elevada frecuencia de la *variedad colapsante de la glomerulosclerosis focal y segmentaria*, que afecta a todo el ovillo glomerular.
- Marcada dilatación quística focal de los túbulos, que aparecen llenos de un material proteináceo, con inflamación y fibrosis.
- Presencia de numerosas *inclusiones nublolorreticulares* en las células endoteliales. Se ha comprobado que estas inclusiones, que también existen en el LES, son inducidas por el interferón- $\alpha$  circulante. En cambio, no se encuentran en la glomeru-

losclerosis focal y segmentaria idiopática, por lo que pueden tener valor diagnóstico al estudiar la muestra de biopsia.

La patogenia de la glomerulosclerosis focal y segmentaria relacionada con el VIH no se conoce. Quizá se deba a la infección de las células glomerulares por el VIH, cosa que ha podido demostrarse en modelos animales, y quizá a la liberación de citocinas<sup>43</sup>.

## Glomerulonefritis membranoproliferativa

Este grupo de trastornos se caracteriza histológicamente por *alteraciones de la membrana basal, proliferación de las células glomerulares e infiltración leucocitaria*<sup>44</sup>. Como la proliferación predomina en el mesangio, a menudo se utiliza el sinónimo de *glomerulonefritis mesangiocapilar*. La GNMP supone el 5 a 10 % de los casos de síndrome nefrótico idiopático de los niños y adultos jóvenes. Algunos pacientes presentan solamente hematuria o proteinuria de magnitud subnefrótica, y otros tienen un cuadro combinado de nefritis-nefrosis. Al igual que en otras muchas glomerulonefritis, la GNMP histológica puede asociarse a otras enfermedades generales y a agentes etiológicos conocidos (GNMP secundaria), o puede ser una nefropatía primaria sin causa renal conocida (idiopática).

La *GNMP primaria* se divide en dos formas: el tipo I y el tipo II, según sus características ultraestructurales, de inmunofluorescencia y patogénicas.

**MORFOLOGÍA.** Con el microscopio óptico, ambos tipos son similares. Se observan glomérulos grandes e hipercelulares. La hiper celularidad se debe a proliferación de las células del mesangio, aunque en muchos casos existen semilunas epiteliales parietales e infiltración leucocitaria. Los glomérulos tienen un aspecto «lobulillar» acentuado por la proliferación de las células mesangiales y el aumento de la matriz mesangial (Fig. 21-23). La MBG está claramente engrosada, a menudo de forma focal, lo que es más

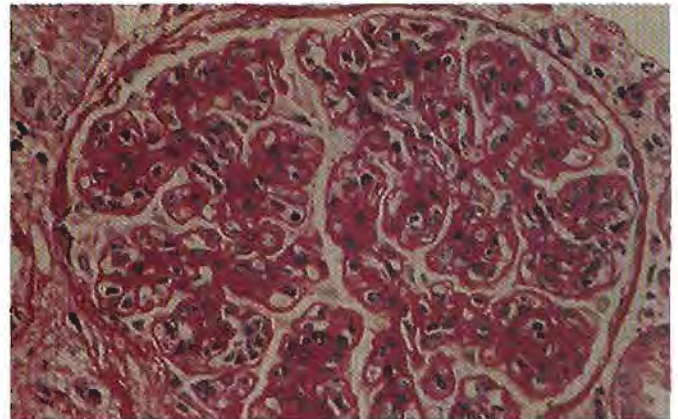


Figura 21-23

Glomerulonefritis membranoproliferativa con proliferación de las células mesangiales, aumento de la matriz mesangial, engrosamiento de la membrana basal y exageración del patrón lobulillar. (Cortesía del Dr. H. Rennke, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

evidente en las asas capilares periféricas. La pared de los capilares glomerulares suele ofrecer un «doble contorno» o aspecto en «vías del tren», especialmente en las tinciones de plata o PAS. Esto se debe a la «duplicación» de la membrana basal y a que la lámina rara interna engloba a las expansiones de las

células que se extienden hacia las asas capilares periféricas, dando lugar a la llamada **interposición mesangial y monocítica**.

Los tipos I y II tienen características ultraestructurales y de inmunofluorescencia diferentes (Figura 21-24).

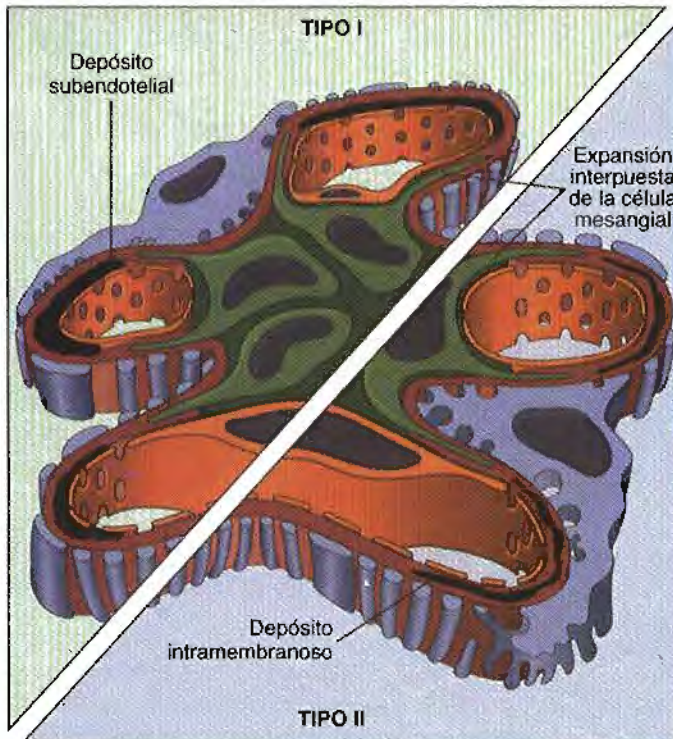
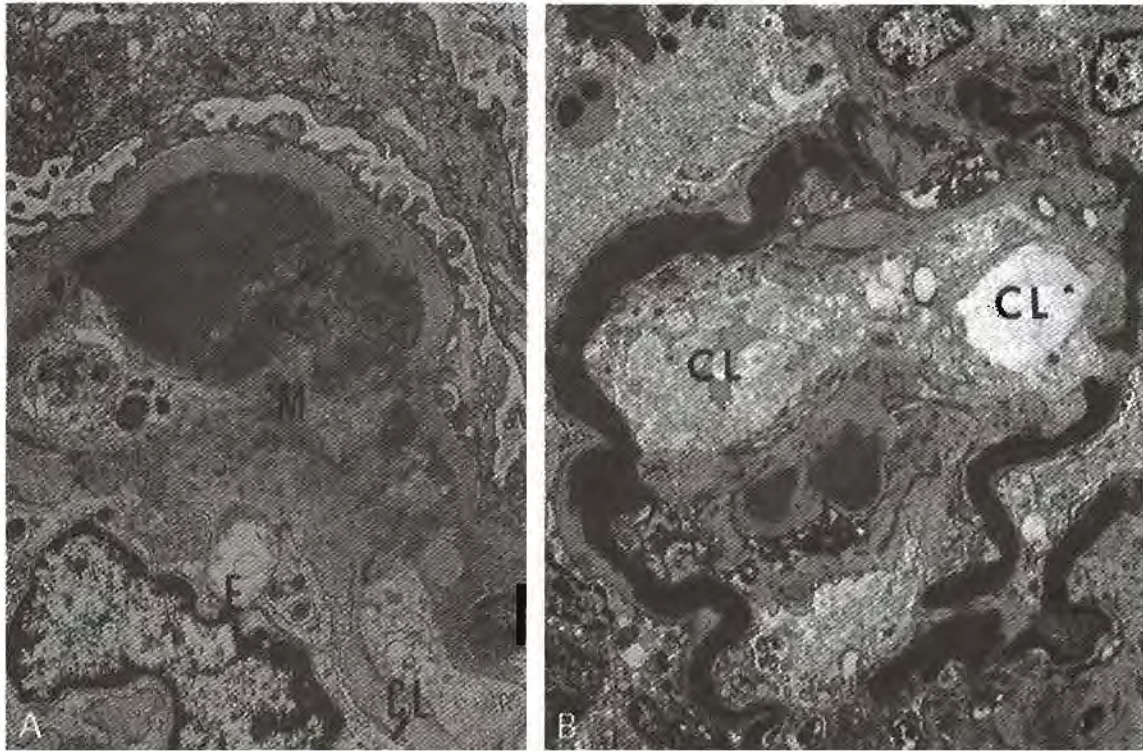


Figura 21-24

A, Glomerulonefritis membranoproliferativa de tipo I. Obsérvese el gran depósito subendotelial (flecha) incorporado a la matriz mesangial (M). E, endotelio; EP, epitelio; CL, luz capilar. B, Glomerulonefritis membranoproliferativa de tipo II, enfermedad de depósitos densos. Dentro de la propia membrana basal existen depósitos muy densos y homogéneos. CL, luz capilar. C, Representación esquemática de los patrones de ambos tipos de GN membranoproliferativa. En el tipo I hay depósitos subendoteliales; el tipo II se caracteriza por depósitos intramembranosos densos (enfermedad por depósitos densos). En ambos, el mesangio intercalado produce en el microscopio óptico una imagen de separación de las membranas basales.

La **GNMP** de tipo I (dos tercios de los casos) se caracteriza por la presencia de **depósitos subendoteliales electrodensos**. También puede haber depósitos mesangiales y, a veces, subepiteliales (Figura 21-24B). Por inmunofluorescencia se observan depósitos grumosos de C3, y con frecuencia hay también IgG y los primeros factores del complemento (C1q y C4), lo que sugiere una patogenia por inmunocomplejos.

En las lesiones de tipo II, la lámina densa de la MBG se convierte en una estructura en forma de cinta irregular, sumamente electrodensa, debido al **depósito de un material denso** de composición desconocida en la propia MBG que ha generado el término de **enfermedad por depósitos densos**. Existen focos grumosos irregulares de C3 a ambos lados de las membranas basales, pero no dentro de los depósitos densos. También hay C3 en el mesangio formando conglomerados circulares característicos (anillos mesangiales). **No suele haber IgG**, ni tampoco los primeros factores del complemento (C1q y C4).

Existen **variedades raras (tipo III)**, que se distinguen por mostrar depósitos subendoteliales y subepiteliales y que se asocian a rotura y duplicación de la MBG.

**Patogenia.** Aunque hay excepciones, en la mayoría de los casos de GNMP de tipo I existen signos de la presencia de inmunocomplejos en el glomérulo y activación de las vías clásica y alternativa del complemento. Se desconocen los antígenos implicados en la GNMP idiopática.

Por el contrario, la mayoría de los pacientes con enfermedad por depósitos densos (de tipo II) tienen alteraciones que indican activación de la vía alternativa del complemento. Estos pacientes tienen la consiguiente **disminución de C3** en el suero, pero son normales C1 y C4, que son los primeros factores del complemento que resultan activados por los inmunocomplejos. También tienen concentraciones séricas bajas del factor B y de properdina, que son componentes de la vía alternativa del complemento. El C3 y la properdina se depositan en los glomérulos. Recuérdese que en la vía alternativa del complemento, el C3 se degrada convirtiéndose directamente en C3b (Fig. 21-25). Esta reacción depende de la interacción inicial del C3 con otras sustancias como polisacáridos bacterianos, endotoxinas, conglomerados de IgA en presencia de los factores B y D, y magnesio. Esto da lugar a la formación de C3b,Bb, la C3 convertasa de la vía alternativa. Esta convertasa es lábil y es degradada por los factores I y H, pero puede mantenerse estable gracias a la properdina. Más del 70 % de los pacientes con enfermedad por depósitos densos tienen un anticuerpo circulante llamado **factor nefrítico C3 (C3NeF)**, que es un autoanticuerpo con estereoisómeros que se une a la C3 convertasa alternativa (Fig. 21-25). La unión con el anticuerpo estabiliza a la convertasa, protegiéndola de la degradación enzimática y, por tanto, favorece la degradación continua del C3 y la hipocomplementemia. Además, el hígado sintetiza menos C3, lo que acentúa más la intensa hipocomplementemia.

Se desconoce el mecanismo exacto que relaciona al C3NeF con la lesión glomerular y la naturaleza de los depósitos densos. También existe actividad del C3NeF en una parte de los pacientes con una enfermedad hereditaria, la **lipodistrofia parcial**, algunos de los cuales presentan GNMP de tipo II.

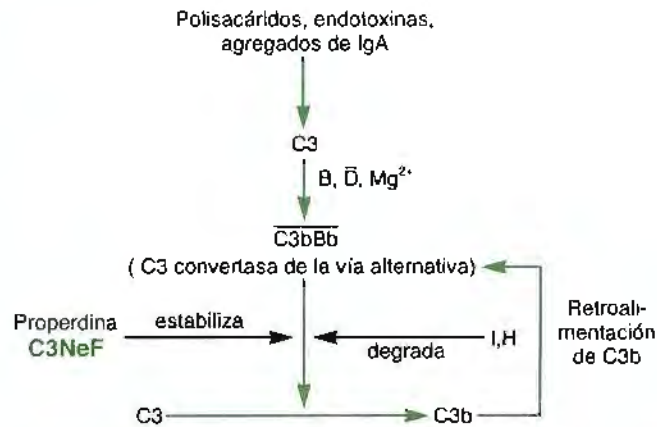


Figura 21-25

Vía alternativa del complemento. Obsérvese que el C3NeF, que se encuentra en el suero de los pacientes con glomerulonefritis membranoproliferativa, actúa en el mismo paso que la properdina, estabilizando la C3 convertasa de la vía alternativa; esto aumenta la degradación del C3 y produce hipocomplementemia.

**Evolución clínica.** La principal forma de presentación es la de un síndrome nefrótico que afecta a niños mayores o a adultos jóvenes, pero asociado generalmente a signos de nefritis como hematuria, o más insidiosamente, a una proteinuria ligera. Pocas remisiones se ven en cualquiera de los dos tipos, y la enfermedad sigue un curso lentamente progresivo pero ininterrumpido. Algunos pacientes tienen muchas senulunas y un cuadro clínico de GNRP. Alrededor del 50 % presentan insuficiencia renal crónica en un plazo de 10 años. No está demostrada la verdadera eficacia del tratamiento con esteroides, inmunosupresores y antiagregantes plaquetarios. Hay una elevada incidencia de recidivas en los receptores de un trasplante renal, especialmente en la enfermedad de tipo II; los depósitos densos pueden reaparecer en el 90 % de esos pacientes, aunque la insuficiencia renal del riñón trasplantado es mucho menos frecuente.

**GNMP secundaria.** La GNMP secundaria aparece en las siguientes circunstancias<sup>45</sup>:

- Enfermedades crónicas con inmunocomplejos, como LES; infección por el virus de la hepatitis B; infección por el virus de la hepatitis C, acompañada generalmente de crioglobulinemia; endocarditis; derivaciones ventriculoauriculares infectadas; abscesos viscerales crónicos; infección por el VIH; y esquistosomiasis.
- Lipodistrofia parcial asociada a C3NeF (tipo 2).
- Déficit de  $\alpha_1$ -antitripsina.
- Enfermedades malignas (leucemia linfocítica crónica, linfomas, melanoma).
- Estados hereditarios de déficit del complemento.

## Nefropatía IgA (enfermedad de Berger)

Esta forma de glomerulonefritis se caracteriza por la presencia de evidentes depósitos de IgA en las regiones del mesangio que se descubren por microscopia de inmunofluorescencia<sup>46</sup>. La enfermedad puede sospecharse durante el exa-

men con el microscopio óptico, pero el diagnóstico sólo puede hacerse por técnicas inmunocitoquímicas (Fig. 21-26). La *nefropatía IgA es una causa frecuente de hematuria macroscópica o microscópica recidivante* y, probablemente, es la forma más frecuente de glomerulonefritis en todo el mundo. Suele haber proteinuria ligera, y en ocasiones aparece un síndrome nefrótico. Hay raros casos en que el paciente presenta una glomerulonefritis rápidamente progresiva con semilunas.

Aunque la nefropatía IgA es una enfermedad renal aislada, también existen depósitos parecidos de IgA en una enfermedad general de los niños, la *púrpura de Henoch-Schönlein*, que se estudia más adelante, y que tiene muchas características parcialmente coincidentes con la nefropatía IgA. Además, se observa una *nefropatía IgA secundaria* en los pacientes con enfermedades hepáticas e intestinales, como se verá en la patogenia.

**Patogenia.** La IgA, la principal inmunoglobulina secretada por las mucosas, se encuentra en su forma monomérica en bajas concentraciones en el suero normal; los polímeros de IgA se catabolizan en el hígado. En los pacientes con nefropatía IgA aumentan en el suero los polímeros de esta inmunoglobulina y algunos pacientes tienen inmunocomplejos de IgA circulantes. Se ha señalado una influencia hereditaria, dada la aparición de este proceso en algunas familias y en los hermanos HLA-idénticos afectados por el mismo, así como debido a la mayor frecuencia de ciertos HLA y fenotipos del complemento en algunas poblaciones. El marcado depósito mesangial de IgA sugiere que los inmunocomplejos de IgA son atrapados por el mesangio, y la presencia de C1q y C4 en los glomérulos indica que hay activación de la vía alternativa del complemento.

En conjunto, estos datos sugieren que existe un trastorno hereditario o adquirido de la regulación inmunitaria, que provoca un aumento de la síntesis de IgA por las mucosas en respuesta al contacto del aparato respiratorio o gastrointestinal con agentes ambientales (p. ej., virus, bacterias, proteínas alimentarias). La IgA1 y los complejos que contienen IgA1 son atrapados en el mesangio, y allí activan a la vía alternativa del complemento y aparece la lesión glomerular. En apoyo

de esta interpretación está el hecho de que la nefropatía IgA aparece cada vez con mayor frecuencia en los pacientes con *enteropatía del gluten* (enfermedad celiaca), en la que existen defectos bien definidos de la mucosa intestinal, y en las *hepatopatías*, en las que hay una depuración hepatobiliar defectuosa de los complejos de IgA (*nefropatía IgA secundaria*).

Se desconoce la naturaleza de los antígenos, y el proceso se atribuye a varios agentes infecciosos y productos alimentarios. La IgA depositada parece ser policlonal y es posible que haya varios antígenos implicados en la evolución de la enfermedad. Otra posibilidad es que la molécula de IgA1 tenga alteraciones cualitativas que favorezcan su unión a los antígenos mesangiales, o que los anticuerpos contra la IgA reaccionen con los autoantígenos de las células mesangiales.

**MORFOLOGÍA.** Las lesiones histológicas son muy variables. Los glomérulos pueden ser normales o pueden mostrar ensanchamiento y proliferación del mesangio (forma mesangioproliferativa), proliferación segmentaria circunscrita a los glomérulos (glomerulonefritis proliferativa focal) o rara vez GN con semilunas manifiesta. Al curar la lesión proliferativa focal puede aparecer esclerosis focal y segmentaria. La imagen característica por inmunofluorescencia es la de un **depósito mesangial de IgA** (Fig. 21-26), que suele contener C3 y properdina y menores cantidades de IgG o IgM. No suelen encontrarse los primeros factores del complemento. Por microscopía electrónica se confirma la existencia de depósitos electrodensos en el mesangio en la mayoría de los casos. En algunas muestras de biopsia existe un destacado engrosamiento hialino de las arteriolas, un hallazgo que se asocia a mayores probabilidades de hipertensión y de progresión hacia la insuficiencia renal crónica.

**Evolución clínica.** Esta enfermedad afecta a niños y adultos jóvenes. Más de la mitad de los pacientes consultan por hematuria macroscópica después de una infección del aparato respiratorio o, con menos frecuencia, del tubo digestivo; un 30

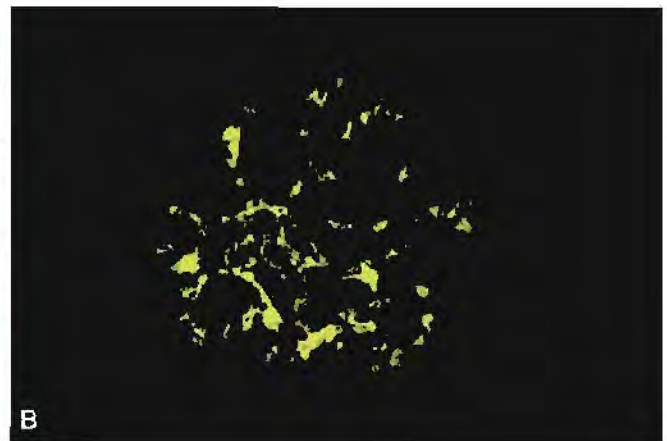
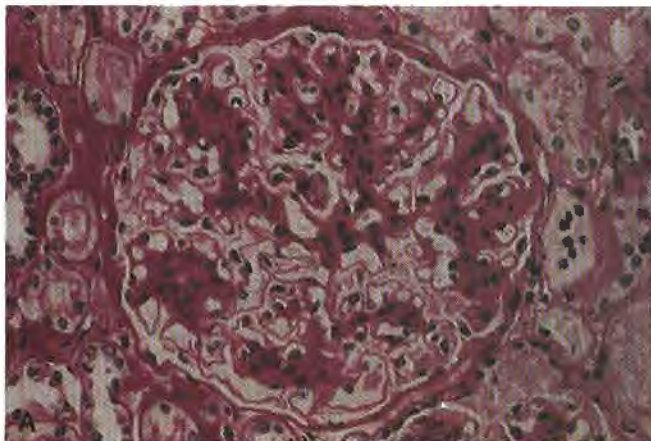


Figura 21-26

Nefropatía por IgA. A, Imagen con el microscopio óptico que muestra proliferación mesangial y aumento de la matriz. B, Característico depósito de IgA visible por inmunofluorescencia principalmente en las regiones mesangiales.

a 40 % tienen sólo microhematuria, con o sin proteinuria, y un 5 a 10 % presentan el típico síndrome nefrítico agudo. La hematuria dura habitualmente varios días y luego remite, pero sólo para reaparecer cada pocos meses. El curso ulterior es muy variable<sup>47</sup>. Muchos pacientes conservan una función renal normal durante decenios. En un 20 a 35 % de los casos se observa una progresión lenta hacia la insuficiencia renal crónica en un plazo de 20 años. La aparición del proceso a una edad avanzada, una proteinuria intensa, la existencia de hipertensión y la intensidad de la glomerulosclerosis en las muestras de biopsia son las pistas que indican mayor riesgo de progresión. La reaparición de los depósitos de IgA en los riñones trasplantados ocurre en un 20 a 60 % de los casos; la enfermedad resultante sigue casi siempre el mismo curso lento y progresivo que caracteriza a la forma primaria de la nefropatía IgA<sup>47</sup>.

### Glomerulonefritis proliferativa y necrosante focal (glomerulonefritis focal)

La glomerulonefritis focal es una entidad histológica en la que la proliferación glomerular se circunscribe a ciertos segmentos de cada glomérulo y generalmente afecta sólo a cierto número de ellos. Predominan las lesiones de carácter proliferativo, y deben distinguirse de las que produce la esclerosis focal. En las lesiones suele haber necrosis focales y depósitos de fibrina (Fig. 21-27).

La glomerulonefritis focal aparece en tres circunstancias:

1. Puede ser una manifestación precoz o leve de una enfermedad general que a veces afecta a todo el glomérulo; entre ellas están: el LES, panarteritis nudosa, púrpura de Henoch-Schönlein, síndrome de Goodpasture, endocarditis bacteriana subaguda y granulomatosis de Wegener.
2. Puede formar parte de una enfermedad glomerular conocida, como la nefropatía IgA, como se ha señalado antes.

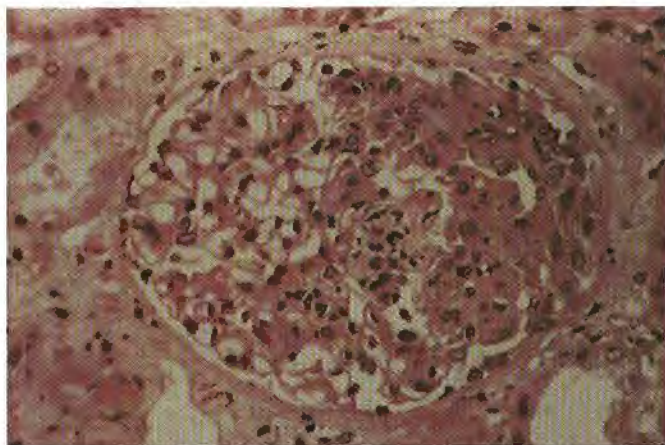


Figura 21-27

Glomerulonefritis focal del lupus eritematoso. Hay proliferación segmentaria de células y necrosis a la derecha de la imagen. En el área necrótica, hay neutrófilos y núcleos fragmentados (polvo nuclear). El resto del glomérulo no está afectado.

3. Puede aparecer sin relación alguna con otra enfermedad general o renal, y corresponder a una forma de la *glomerulonefritis focal idiopática primaria*, en cuyo caso es necesario excluir todas las enfermedades generales citadas y la nefropatía IgA por los datos clínicos y de laboratorio. Las manifestaciones clínicas pueden ser leves y consistir en hematuria microscópica o macroscópica recidivante o en proteinuria de magnitud subnefrótica, pero algún que otro caso se manifiesta por un síndrome nefrítico.

### Nefritis hereditaria

La nefritis hereditaria comprende un grupo de enfermedades renales heterogéneas heredofamiliares que se asocian principalmente a lesiones glomerulares. Hay dos que merecen una mención específica: el *síndrome de Alport*, porque sus lesiones y defectos genéticos están muy bien estudiados<sup>48</sup>, y la *enfermedad de la membrana fina*, que es la causa más frecuente de *hematuria benigna familiar*.

#### SÍNDROME DE ALPORT

El *síndrome de Alport* es el nombre que suele darse a una enfermedad en la que la nefritis se acompaña de sordera nerviosa y varios trastornos oculares, como luxación del cristalino, cataratas posteriores y distrofia corneal<sup>49</sup>. Los varones padecen la enfermedad con más frecuencia e intensidad que las mujeres y es más probable que evolucionen hacia la insuficiencia renal. Sin embargo, no todas las mujeres se libran de este proceso. La herencia es heterogénea. La mayoría de los casos obedecen a un patrón dominante ligado al cromosoma X, pero también existen formas autosómicas dominantes y recesivas.

**MORFOLOGÍA.** En el examen histológico, los glomérulos están siempre afectados. La lesión precoz más frecuente es la proliferación o esclerosis segmentaria, o ambas. Hay aumento de la matriz mesangial y, en ciertos pacientes persisten los glomérulos de tipo fetal. En algunos riñones, las células epiteliales glomerulares o tubulares adquieren un aspecto esponjoso debido a la acumulación de grasas neutras y de mucopolisacáridos (*células espumosas*). Al progresar la enfermedad, se acentúa la glomeruloesclerosis, el estrechamiento vascular, la atrofia tubular y la fibrosis intersticial.

Los hallazgos característicos se descubren con el microscopio electrónico y se encuentran en algunos pero no en todos los pacientes con nefritis hereditaria. En la MBG se observan focos irregulares de engrosamiento o atenuación (adelgazamiento), con intensa laminación o separación en capas de la lámina densa (Fig. 21-28). En la membrana basal de los túbulos se encuentran alteraciones similares. Aunque estos cambios focales de la membrana basal pueden observarse en enfermedades distintas a la nefritis hereditaria, son más difusas e intensas en los pacientes afectados por este proceso.

Los estudios inmunohistoquímicos son útiles en los casos en que no se descubren lesiones de la membrana basal o éstas se encuentran en el límite de la

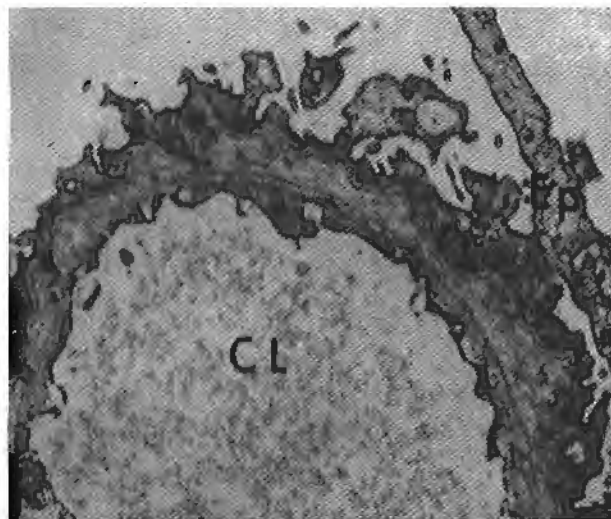


Figura 21-28

Nefritis hereditaria. Microscopía electrónica que muestra un glomérulo con engrosamiento irregular de la membrana basal, formación de capas en la lámina densa y focos de rarefacción. Estas alteraciones pueden verse en otras enfermedades, pero son más acusadas y extensas en la nefritis hereditaria. CL, luz capilar; Ep, epitelio.

normalidad, porque los anticuerpos dirigidos contra el colágeno  $\alpha_3$ ,  $\alpha_4$ , y  $\alpha_5$  no se fijan en las membranas basales de los glomérulos ni de los túbulos. Tampoco se encuentra colágeno  $\alpha_6$  tingible en las muestras de biopsia cutánea.

**Patogenia.** Las lesiones renales obedecen a una síntesis defectuosa de la MBG. En los pacientes con la forma ligada al cromosoma X, el defecto se debe a *mutaciones del gen que codifica la cadena  $\alpha_5$  del colágeno de tipo IV (COL4A5)*, un componente de la MBG<sup>48</sup> (Fig. 21-3). Son mutaciones heterogéneas que afectan a todas las regiones de la cadena  $\alpha_5$ . Se supone que esto altera la estructura y la función del colágeno de tipo IV y, por tanto, la supraestructura de la MBG<sup>48</sup>. Además, probablemente como consecuencia de este defecto, los pacientes sintetizan menores cantidades de otros componentes del colágeno, incluida la cadena  $\alpha_3$  que, como se recordará, forma parte del antígeno de Goodpasture y también de la cadena  $\alpha_4$ . Efectivamente, los glomérulos que carecen de la cadena  $\alpha_3$  no reaccionan con los anticuerpos anti-MBG en los pacientes con síndrome de Goodpasture. Ciertos pacientes que tienen la forma ligada al cromosoma X asociada a leiomiomatosis difusa tienen otras mutaciones en la cadena  $\alpha_4$  de colágeno. En las familias con formas autosómicas recesivas se han descrito mutaciones de las cadenas  $\alpha_3$  y  $\alpha_4$ .

**Cuadro clínico.** El primer síntoma es la hematuria macroscópica o microscópica, acompañada con frecuencia de cilindros hemáticos. También puede haber proteinuria y, raras veces, aparece un síndrome nefrótico. Los síntomas se inician entre los 5 y 20 años de edad y, en los varones, la insuficiencia renal franca aparece entre los 20 y 50 años. Los defectos auditivos pueden ser sutiles, siendo necesario el empleo de pruebas sensibles para detectarlos.

## ENFERMEDAD DE LA MEMBRANA FINA (HEMATURIA BENIGNA FAMILIAR)

Esta entidad, reconocida recientemente, es bastante frecuente y se manifiesta *clínicamente por hematuria asintomática de tipo familiar* (que suele descubrirse en los análisis sistemáticos) y *morfológicamente por una MBG difusamente adelgazada*, que mide 150 a 225 nm, en lugar de los 300 a 400 nm que tiene en las personas normales. Aunque puede haber también proteinuria ligera a moderada, la función renal es normal y el pronóstico es excelente prácticamente en todos los casos.

Hay que distinguir este proceso de la nefropatía IgA, que es otra causa frecuente de hematuria, y del síndrome de Alport clásico ligado al cromosoma X. A diferencia de éste, en la enfermedad de la membrana fina no existen antecedentes familiares de insuficiencia renal, sordera, ni alteraciones oculares y el estudio inmunohistoquímico de la biopsia cutánea demuestra cadenas  $\alpha_5$  de colágeno de tipo IV<sup>48</sup>.

En algunas familias, la anomalía de la enfermedad de la membrana fina se ha podido atribuir a los genes que codifican las cadenas  $\alpha_1$  y  $\alpha_4$  del colágeno de tipo IV<sup>50</sup>. La mayoría de los pacientes sin síntomas son heterocigotos para el gen defectuoso. La forma homocigótica se parece a la enfermedad de Alport autosómica recesiva y puede evolucionar hacia la insuficiencia renal, incluso en las mujeres.

## Glomerulonefritis crónica

*La glomerulonefritis crónica debe considerarse como el estadio final común de muchas enfermedades glomerulares que concurren, por distintos mecanismos, varias formas de glomerulonefritis específicas, la mayoría de las cuales ya se han descrito en este capítulo<sup>51</sup> (Fig. 21-29). La glomerulonefritis postestreptocócica es un raro antecedente de la glomerulonefritis crónica, salvo en los adultos. Los pacientes con GNRP, si sobreviven al episodio agudo, suelen evolucionar hacia la glomerulonefritis crónica. La glomerulonefritis men-*

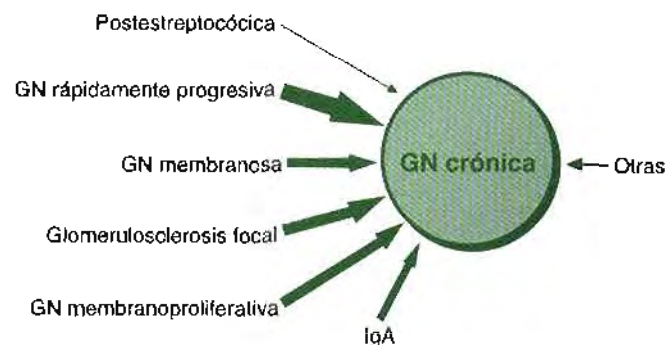


Figura 21-29

Enfermedades glomerulares primarias que dan lugar a glomerulonefritis (GN) crónica. El grosor de las flechas indica el porcentaje aproximado de pacientes de cada grupo que evolucionan a la glomerulonefritis crónica: postestreptocócica: 1 al 2 %; rápidamente progresiva (con semilunas): 90 %; membranosa: 50 %; glomerulosclerosis focal: 50 a 80 %; glomerulonefritis membranoproliferativa: 50 %; nefropatía por IgA: 30 al 50 %.

branosa, la GNMP y la nefropatía IgA evolucionan más lentamente hacia la insuficiencia renal crónica, mientras que la esclerosis focal suele empeorar rápidamente hacia la glomerulonefritis crónica. *No obstante, en cualquier serie de pacientes con glomerulonefritis crónica siempre hay un porcentaje variable de casos que aparecen misteriosamente, sin indicios de ningún episodio previo de cualquiera de las formas bien conocidas de glomerulonefritis.* Esos casos pueden representar el resultado final de formas de glomerulonefritis relativamente asintomáticas, conocidas ya o sin reconocer, que empeoran y acaban en la uremia. En otras palabras, la proporción de esos casos inexplicables depende de que existan muestras disponibles de biopsia renal de esos pacientes en las primeras fases de su enfermedad.

**MORFOLOGÍA.** Ambos riñones están retraídos por igual y toda la superficie cortical tiene aspecto granuloso. Al corte se aprecia un corteza adelgazada y aumento de la grasa peripélica. La histología glomerular depende del estadio de la enfermedad. En fase precoz, los glomérulos muestran todavía los signos de la enfermedad primaria (p. ej., glomerulonefritis membranosa o GNMP). Pero con el tiempo se produce hialinización completa de los glomérulos, que se transforman en masas acelulares eosinófilas. La sustancia hialina está formada por una mezcla de proteínas plasmáticas atrapadas, aumento de la matriz mesangial, un material del tipo de la membrana basal y colágeno (Fig. 21-30). Como la hipertensión acompaña siempre a la glomerulonefritis crónica, puede haber una notable esclerosis arterial y arteriolar. También existe intensa atrofia de los túbulos, fibrosis intersticial irregular e infiltración linfocitaria.

**Cambios asociados a la diálisis.** Los riñones de los pacientes con nefropatía terminal sometidos a diálisis prolongada muestran lesiones diversas que no tie-

nen relación con la enfermedad primaria. Tales son: **engrosamiento de la íntima arterial**, debido a acumulación de células parecidas a las fibras musculares lisas y un estroma laxo rico en proteoglicanos; calcificación, más evidente de los penachos glomerulares y de la membrana basal de los túbulos; **depósitos extensos de cristales de oxalato cálcico** en los túbulos y el intersticio; la **enfermedad quística adquirida**, estudiada anteriormente; y mayor incidencia de **adenomas** y de variedades limítrofe del **adenocarcinoma renal**.

**Complicaciones urémicas.** Los pacientes que mueren por glomerulonefritis crónica presentan además lesiones anatomopatológicas **extrarrenales** que están relacionadas con el cuadro urémico y que también se encuentran en otras formas de insuficiencia renal crónica. Suelen tener importancia clínica y consisten en **pericarditis urémica**, **gastroenteritis urémica**, **hiperparatiroidismo secundario** con nefrocalcinosis y osteodistrofia renal, **hipertrofia ventricular izquierda** debida a hipertensión y lesiones pulmonares de tipo alveolar difuso adscritas a la uremia (**neumonitis urémica**).

**Evolución clínica.** En la mayoría de los pacientes, la glomerulonefritis se desarrolla insidiosamente y empeora lentamente hasta provocar la muerte en uremia en un plazo de años o posiblemente de decenios (véase el estudio de la insuficiencia renal crónica). No es raro que los pacientes consulten por molestias inespecíficas, como pérdida de apetito, vómitos y debilidad. En algunos, la enfermedad renal se sospecha al descubrirse proteinuria, hipertensión o hiperazoemia en un reconocimiento médico sistemático. En otros, la nefropatía subyacente se descubre al investigar la etiología del edema. *La mayoría de los pacientes son hipertensos y, a veces, las manifestaciones clínicas que predominan son cerebrales o cardiovasculares.* En todos los casos, la enfermedad es inexorablemente progresiva, aunque con rapidez muy variable. En los pacientes nefróticos, a medida que desaparecen los glomérulos, disminuye la pérdida de proteínas por la orina. Si al paciente con glomerulonefritis crónica no se mantiene en diálisis continua o si no recibe un trasplante renal, el resultado final es siempre la muerte.

En la Tabla 21-8 se resumen los principales hallazgos clínicos y anatomopatológicos de las principales formas de glomerulonefritis primarias.

## Lesiones glomerulares asociadas a enfermedades generales

Muchos trastornos generales de mecanismo inmunitario, de carácter metabólico o hereditario se asocian a lesiones de los glomérulos; en algunos (p. ej., el LES y la diabetes mellitus), la afectación glomerular es la principal manifestación clínica de la enfermedad subyacente. La mayoría de ellas se han estudiado en otra parte de este libro. Aquí se recordarán brevemente algunas lesiones y estudiaremos sólo las que no se han expuesto en otras secciones del texto.

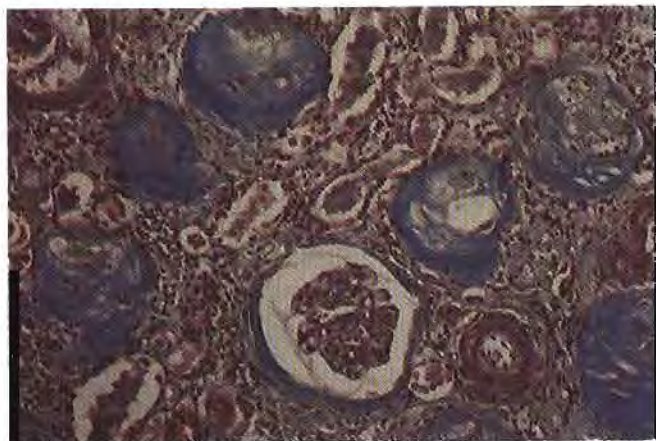


Figura 21-30

Glomerulonefritis crónica. A. Preparación tricrómica de Masson que muestra la sustitución completa de prácticamente todos los glomérulos por colágeno teñido en azul. (Cortesía del Dr. M. A. Venkatachalam, Department of Pathology, University of Texas Health Sciences Center, San Antonio, TX.)

Tabla 21-8. RESUMEN DE LAS PRINCIPALES GLOMERULONEFRITIS PRIMARIAS

Enfermedad	Manifestaciones clínicas más frecuentes	Patogenia	Anatomía patológica glomerular		
			Microscopía óptica	Microscopía de fluorescencia	Microscopía electrónica
Glomerulonefritis postestreptocócica	Nefritis aguda	Mediada por anticuerpos; antígenos circulantes o «implantados»	Proliferación difusa; infiltración leucocitaria	Depósitos granulosos de IgG y C3 en la MBG y el mesangio	Jorbas subepiteliales
Síndrome de Goodpasture	Glomerulonefritis rápidamente progresiva	Antígeno anti-MBG, COL4-A3	Proliferación; semilunas	Depósitos lineales de IgG y C3; fibrina en las semilunas	No hay depósitos; roturas de la MBG; fibrina
GMRP idiopática	Glomerulonefritis rápidamente progresiva	Anti-MBG. Inmunocomplejos asociados a ANCA	Proliferación; necrosis focales; semilunas	Depósitos lineales de IgG y C3 Depósitos granulosos Negativa o equivocada	No hay depósitos Puede haber epósitos No hay depósitos
Glomerulonefritis membranosa	Síndrome nefrótico	Amigeno (complejo de megalina) mediado por anticuerpos <i>in situ</i>	Engrosamiento difuso de la pared de los capilares	Depósitos granulosos de IgG y C3; difusos	Depósitos subepiteliales
Nefrosis lipoidea	Síndrome nefrótico	Desconocida, pérdida de polianiones glomerulares	Normal; lípidos en los túbulos	Negativa	Desaparición de los podocitos; no hay depósitos
Glomerulosclerosis focal y segmentaria	Síndrome nefrótico; proteinuria no nefrótica	Desconocida Nefropatía por exéresis ¿Factor plasmático?	Esclerosis y hialinosis focal y segmentaria	Lesiones focales; IgM y C3	Desaparición de los podocitos; desprendimiento epitelial
Glomerulonefritis membranoproliferativa de tipo I	Síndrome nefrótico	(I) Inmunocomplejos	Proliferación mesangial; engrosamiento de la membrana basal; escisión	(I) IgG + C3; C1 + C4	(I) Depósitos subendoteliales
De tipo II	Hematuria Insuficiencia renal crónica	(II) Autoanticuerpos; vía alternativa del complemento		(II) C3 ± IgG; no C1 ni C4	(II) Enfermedad por depósitos densos
Nefropatía por IgA	Hematuria o proteinuria recidivante	Desconocida; véase el texto	Glomerulonefritis proliferativa focal; expansión mesangial	IgA + IgG, IgM y C3 en el mesangio	Depósitos densos mesangiales y paramesangiales
Glomerulonefritis crónica	Insuficiencia renal crónica	Variable	Glomérulos hialinizados	Depósitos granulosos o negativa	

ANCA = anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos; MBG = membrana basal glomerular; GMRP = glomerulonefritis rápidamente progresiva.

## LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

En el Capítulo 7, se han descrito e ilustrado las distintas formas de la nefritis del lupus. Como se señaló, el LES produce una serie de lesiones y de manifestaciones clínicas heterogéneas, tales como: hematuria macroscópica y microscópica recidivante, nefritis aguda, síndrome nefrótico, insuficiencia renal crónica e hipertensión. Las lesiones glomerulares se clasifican histológicamente en *nefritis mesangial lúpica*, *glomerulonefritis focal*, *glomerulonefritis proliferativa difusa* y *glomerulonefritis membranosa difusa*.

## PÚRPURA DE HENOCCH-SCHÖNLEIN

Este síndrome consiste en: *lesiones de púrpura cutánea que afectan típicamente a las superficies de extensión de brazos y*

*piernas, y también a las nalgas; síntomas abdominales, como dolor, vómitos y hemorragia intestinal; artralgias no migratorias; y alteraciones renales.* Estas últimas aparecen en un tercio de los pacientes, y consisten en hematuria macroscópica o microscópica, proteinuria y síndrome nefrótico. Un pequeño número de pacientes, casi siempre adultos, presenta una forma rápidamente progresiva de glomerulonefritis con muchas semilunas. No es necesario que aparezcan todos los componentes de este síndrome y en un determinado paciente puede predominar la púrpura, el dolor abdominal o las alteraciones urinarias. Esta enfermedad es más frecuente en niños de 3 a 8 años, pero también se observa en adultos y, en ellos, las manifestaciones renales suelen ser más graves<sup>51a</sup>. Existe un marcado fondo de atopia en un tercio de los pacientes aproximadamente, y el proceso suele comenzar después de una infección de las vías respiratorias superiores. En el mesangio glomerular



se deposita IgA con una distribución similar a la que presenta la nefropatía IgA. Por eso ha surgido la idea de que *la nefropatía IgA y la púrpura de Henoch-Schönlein son variedades de una misma enfermedad*.

**MORFOLOGÍA.** En el examen histológico, las lesiones renales varían desde una proliferación mesangial focal leve o difusa hasta una glomerulonefritis con semilunas bastante típica. Cualquiera que sean las lesiones histológicas, lo más notable con el microscopio de inmunofluorescencia es el **depósito de IgA y a veces de IgG y C3 en el mesangio**. Las lesiones cutáneas consisten en hemorragias subepidérmicas y en una vasculitis necrosante de los pequeños vasos de la dermis. También se encuentra IgA en esos vasos. Puede existir vasculitis en otros órganos, como el tubo digestivo, pero es rara en el riñón.

La enfermedad tiene un curso variable, pero la hematuria puede recidivar durante muchos años después del comienzo. La mayoría de los niños tiene un pronóstico excelente, pero es peor cuando las lesiones renales son más difusas o cuando los pacientes presentan síndrome nefrótico; la insuficiencia renal aparece en los que tienen semilunas.

## ENDOCARDITIS BACTERIANA

Las lesiones glomerulares observables en el curso de la endocarditis bacteriana constituyen una variedad de nefritis por inmunocomplejos que es iniciada por complejos antígeno-anticuerpo de origen bacteriano. Esta entidad clínica se caracteriza por hematuria y proteinuria de magnitud variable, no siendo raro que comience por una nefritis aguda, e incluso, más raramente, por una GNRP. Las lesiones histológicas, cuando existen, suelen corresponder a estas manifestaciones clínicas. Las formas más leves cursan con glomerulonefritis necrosante focal y segmentaria, mientras que las más graves muestran una glomerulonefritis proliferativa difusa, y las formas rápidamente progresivas exhiben numerosas semilunas.

## GLOMERULOSCLEROSIS DIABÉTICA

(véase también el Capítulo 20)

La diabetes mellitus es la principal causa de morbilidad y mortalidad renal, y la nefropatía diabética es una de las primeras causas de insuficiencia renal crónica en EE.UU. La nefropatía terminal aparece nada menos que en el 30 % de los diabéticos insulino-dependientes de tipo I y provoca el 20 % de las muertes de los pacientes menores de 40 años. Con gran diferencia, las lesiones afectan sobre todo a los glomérulos y dan lugar a tres cuadros clínicos de afectación glomerular: proteinuria subnefrótica, síndrome nefrótico e insuficiencia renal crónica<sup>52</sup>. Sin embargo, la diabetes afecta también a las arteriolas, produciendo *esclerosis arteriolar*; mayor propensión a la aparición de pielonefritis y, especialmente, a la *necrosis papilar*; y provoca diversas lesiones tubulares. El término de *nefropatía diabética* se aplica al conjunto de lesiones que suelen aparecer simultáneamente en el riñón diabético.

La proteinuria, que a veces es de magnitud nefrótica, aparece en un 50 % de los diabéticos tanto de tipo I como de tipo 2.

Suele descubrirse 12 a 22 años después de la aparición clínica de la diabetes y muchas veces (especialmente en los diabéticos de tipo 1) es un signo que anuncia el desarrollo progresivo de una insuficiencia renal crónica que acaba, 4 a 5 años después, en la muerte o en una nefropatía terminal. Las lesiones morfológicas glomerulares consisten en: 1) engrosamiento de la membrana basal de los capilares, 2) glomerulosclerosis diabética difusa y 3) glomerulosclerosis nodular.

**Patogenia.** La patogenia de la glomerulosclerosis diabética está íntimamente ligada a la de la microangiopatía diabética generalizada estudiada en el Capítulo 20. Sus principales rasgos son los siguientes:

1. Muchas pruebas indican que la glomerulosclerosis diabética *se debe al trastorno metabólico*, es decir, al déficit de insulina, a la hiperglucemia resultante o a otros aspectos de la intolerancia a la glucosa.
2. La MBG de los diabéticos sufre alteraciones bioquímicas importantes, que consisten en aumento de la síntesis de colágeno de tipo IV y de fibronectina y disminución de la síntesis del proteoglicano heparán sulfato.
3. La *glucosilación no enzimática* de las proteínas, que ocurre normalmente en los diabéticos y que da lugar a productos finales intensamente glucosilados, puede contribuir al desarrollo de la glomerulopatía. En el Capítulo 20 se estudian los mecanismos por lo que la glucosilación avanzada de los productos finales produce efectos nocivos (véase Tabla 20-6).
4. Se especula con la idea de que las *alteraciones hemodinámicas* ponen en marcha o agravan la glomerulosclerosis diabética. Es bien sabido que los diabéticos de tipo I de comienzo precoz tienen un aumento del FG, mayor área de filtración glomerular, aumento de la presión en los capilares glomerulares e *hipertrofia glomerular*. También hay trastornos hemodinámicos e hipertrofia glomerular en la diabetes experimental de las ratas inducida por la estreptozotocina, que se asocia a proteinuria y que puede contrarrestarse controlando bien la diabetes. Se ha propuesto la hipótesis de que las alteraciones morfológicas ulteriores que aparecen en el mesangio dependen de alguna manera de la hipertrofia glomerular y de los trastornos hemodinámicos, de forma parecida a las respuestas compensadoras que ocurren tras la exéresis de masa renal, antes comentada.

En resumen, existen al parecer dos procesos que desempeñan un papel en las lesiones glomerulares diabéticas completamente desarrolladas: un defecto metabólico, ligado posiblemente a la glucosilación avanzada de productos finales, que justifica el engrosamiento de la MBG y el aumento de la matriz mesangial que se observa *en todos* los pacientes; y los cambios hemodinámicos, acompañados de hipertrofia glomerular que van seguidos de glomerulosclerosis en casi el 40 % de los pacientes.

### MORFOLOGÍA

**Engrosamiento de la membrana basal de los capilares.** Prácticamente todos los diabéticos presentan engrosamiento difuso de la membrana basal de los capilares glomerulares (MBG) formando parte de la microangiopatía diabética, e independiente-

Figura 21-31 ■

Microfotografía electrónica de una glomerulosclerosis diabética en fase avanzada. Obsérvese el aumento masivo de la matriz mesangial (Mes), que está invadiendo la luz de los capilares (CL). Hay gran engrosamiento de la MBG y de la cápsula de Bowman (C). Ép, epitelio; E, endotelio.



mente de que exista o no proteinuria. El engrosamiento puro de la membrana basal de los capilares sólo puede detectarse con el microscopio electrónico. Los estudios morfométricos cuidadosos demuestran que dicho engrosamiento comienza incluso 2 años después de iniciarse la diabetes de tipo I y que a los 5 años ya existe un incremento de alrededor del 30 %<sup>41</sup>. El engrosamiento prosigue después, y suele ser simultáneo al ensanchamiento del mesangio (Fig. 21-31). Al mismo tiempo, hay engrosamiento de la membrana basal de los túbulos.

**Glomerulosclerosis difusa.** Consiste en un aumento de la matriz mesangial, con ligera proliferación de las células mesangiales, y se asocia siempre a engrosamiento global de la MBG. Al parecer, el aumento de tamaño del mesangio es algo posterior al ensanchamiento de la membrana basal, pero se vuelve más intenso después de 10 a 20 años de diabetes. Los depósitos de la matriz son PAS-positivos. Las lesiones comienzan casi siempre por el pedículo vascular y, a veces, parecen continuarse con el engrosamiento hialino que constantemente muestran las arteriolas (Fig. 21-32). A medida que la enfermedad progresa, las áreas mesangiales se ensanchan más, hacen desaparecer a las células mesangiales y acaban ocupando la totalidad del glomérulo (**glomerulosclerosis diabética obliterante**).

**Glomerulosclerosis nodular.** Se llama también **glomerulosclerosis intercapilar** o **enfermedad de Kimmelstiel-Wilson**. Las lesiones glomerulares adoptan la forma de masas hialinas ovoideas o esféricas, laminadas a menudo y localizadas en la periferia del glomérulo. Están situadas en el núcleo mesangial de los lobulillos glomerulares y suelen estar rodeadas por asas capilares permeables (Fig. 21-32). No es frecuente que estén afectados todos los lobulillos de un

mismo glomérulo. Los lobulillos indemnes y todos los glomérulos muestran una intensa glomerulosclerosis difusa. Los nódulos son PAS-positivos y contienen lípidos y fibrina. A medida que la enfermedad avanza, cada nódulo aumenta de tamaño y acaba comprimiendo y englobando a los capilares, y destruyendo el ovillo glomerular. Como consecuencia de las lesiones glomerulares y arteriolas, el riñón sufre isquemia, presenta atrofia tubular y fibrosis intersticial, y todo el órgano suele experimentar una reducción de su tamaño.

Las formas nodular y difusa de la glomerulosclerosis son variedades básicamente similares de lesiones

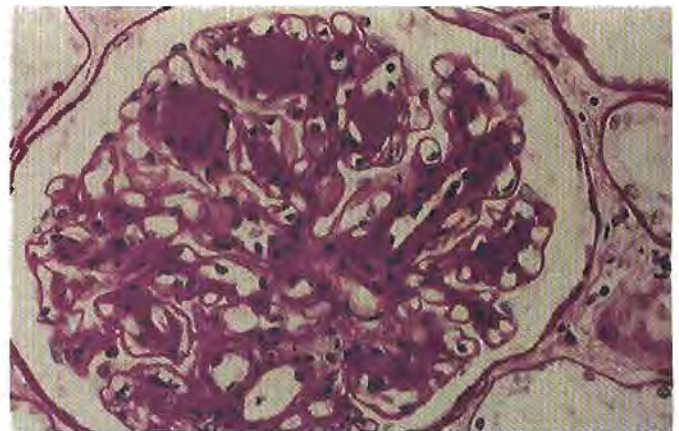


Figura 21-32 ■

Glomerulosclerosis diabética difusa y nodular (tinción de PAS). Obsérvese el aumento difuso de la matriz mesangial y los característicos nódulos acetulares PAS-positivos.

del mesangio. Pero la lesión nodular es prácticamente patognomónica de la diabetes, siempre que se excluyan la glomerulonefritis membranoproliferativa (lobulillar), la glomerulonefritis asociada a la enfermedad de las cadenas ligeras y la amiloidosis. Un 15 a 30 % aproximadamente de los pacientes con diabetes de larga duración presenta glomerulosclerosis nodular que, en la mayoría de los casos, se asocia a insuficiencia renal.

**Evolución clínica.** Las manifestaciones clínicas de la glomerulosclerosis diabética están relacionadas con las de la diabetes. El aumento del FG típico de la diabetes de tipo 1 de aparición precoz se asocia a *microalbuminuria*, que se define como una excreción urinaria de albúmina de 30 a 300 mg/día. La microalbuminuria y el aumento del FG son índices de predicción importantes del desarrollo futuro de una franca nefropatía diabética en estos pacientes. Luego aparece proteinuria evidente, que puede ser leve y asintomática al principio, pero que gradualmente se acentúa hasta alcanzar los niveles del síndrome nefrótico en algunos pacientes. Esto va seguido de reducción progresiva del FG, que acaba en insuficiencia renal terminal en un plazo de 5 años.

La hipertensión arterial puede aparecer antes que la proteinuria y la insuficiencia renal. Efectivamente, el riesgo de aparición de la nefropatía en los diabéticos de tipo 1 se asocia a una predisposición genética a la hipertensión, que posiblemente está relacionada con los polimorfismos de los genes que codifican las proteínas del sistema renina-angiotensina (Capítulo 12). La hipertensión, a su vez, aumenta la susceptibilidad al desarrollo de la nefropatía diabética cuando se controla mal la hiperglucemia.

La prevalencia de la proteinuria es parecida en los diabéticos de tipo 1 y de tipo 2, pero en estos últimos las lesiones son más heterogéneas y menos previsibles<sup>55</sup>. En efecto, un 20 a 50 % de los pacientes de tipo 2 sometidos a biopsia renal tienen otras enfermedades glomerulares (p. ej., glomerulonefritis membranosa). Sólo un 10 a 20 % de los pacientes con diabetes de tipo 2 acaban padeciendo una nefropatía terminal.

En la actualidad, la mayoría de los pacientes con nefropatía diabética en fase terminal se mantienen gracias a la diálisis continua, y algunos reciben un trasplante renal. Las lesiones diabéticas pueden reaparecer en el riñón trasplantado. Ya se ha demostrado en varios estudios sobre la diabetes que una regulación exacta de los valores de la glucemia retrasa o impide la evolución progresiva de la glomerulopatía. De igual modo, la inhibición de la angiotensina con los inhibidores de la enzima convertidora (captopril) tiene efectos beneficiosos sobre la progresión, posiblemente porque se opone a la elevación de la presión en los capilares intraglomerulares.

## AMILOIDOSIS

Las distintas formas de amiloidosis y su patogenia se han descrito en el Capítulo 7. Casi todas las formas de amiloidosis diseminada pueden acompañarse de depósitos de amiloide en los glomérulos. En el mesangio y el subendotelio se encuentran los típicos depósitos fibrilares positivos al rojo Congo, y en ocasiones, dentro del espacio subepitelial. Al final, el ami-

loide hace desaparecer por completo al glomérulo. Recuérdese que también hay depósitos de amiloide en las paredes vasculares y en el intersticio renal. Los pacientes con amiloide en los glomérulos tienen proteinuria intensa o un síndrome nefrótico y más adelante pueden fallecer de uremia por destrucción de los glomérulos. Es característico que el tamaño de los riñones tiende a ser normal o algo grande.

## GLOMERULONEFRITIS FIBRILAR E INMUNOTACTOIDE

La *glomerulonefritis fibrilar* es una variedad morfológica de glomerulonefritis que se asocia al depósito bastante característico de fibrillas en el mesangio y los capilares glomerulares, las cuales se distinguen de las fibrillas de amiloide por su ultraestructura y porque no se tiñen con el rojo Congo. Estas fibrillas tienen un diámetro de 20 a 30 nm, en lugar de los 10 nm de las fibras de amiloide. Con el microscopio las lesiones glomerulares son membranoproliferativas y con el microscopio de inmunofluorescencia hay depósito selectivo de IgG4, con complemento C3, y cadenas ligeras kappa y lambda. Clínicamente, los pacientes presentan un síndrome nefrótico, hematuria e insuficiencia renal progresiva.

En la *glomerulopatía inmunotactoide*, proceso mucho más raro, los depósitos forman estructuras microtubulares de 30 a 50 nm de ancho. Los pacientes suelen tener paraproteínas circulantes y depósito de inmunoglobulinas monoclonales en los glomérulos<sup>56</sup>.

Se desconoce la naturaleza exacta y la patogenia de estas dos entidades.

## OTROS PROCESOS GENERALES

El *síndrome de Goodpasture* (Capítulo 16), la *poliarteritis microscópica* y la *granulomatosis de Wegener* (Capítulo 12) se acompañan habitualmente de lesiones glomerulares, como ya se mencionó al estudiar estas enfermedades. Aquí diremos solamente que las lesiones glomerulares de esos tres procesos pueden ser parecidas. En las formas precoces o leves hay una glomerulonefritis focal y segmentaria, a veces necrosante, y la mayoría de estos pacientes tendrá hematuria con ligero descenso del FG. En los casos más graves asociados a la GNRP, hay también necrosis extensas, depósitos de fibrina y formación de semilunas epiteliales.

La *crioglobulinemia mixta esencial* es otro proceso general raro en el que los depósitos de crioglobulinas formadas principalmente por complejos IgG-IgM provocan vasculitis cutánea, sinovitis y glomerulonefritis proliferativa focal o difusa. La crioglobulinemia secundaria a infecciones (p. ej., hepatitis C), puede asociarse también a glomerulonefritis, generalmente del tipo de la GNMP.

Las *discrasias de células plasmáticas* también pueden inducir lesiones glomerulares. El *mieloma múltiple* se acompaña de: 1) amiloidosis, 2) depósito de crioglobulinas monoclonales en los glomérulos, y 3) lesiones glomerulares peculiares de tipo nodular, adscritas al depósito de cadenas ligeras *no fibrilares*. Esta *glomerulopatía de cadenas ligeras* aparece en ocasiones sin mieloma evidente, y suele asociarse al depósito de cadenas kappa en los glomérulos. Éstos presentan nódulos mesangia-

les PAS-positivos, lobulillos prominentes y ligera hiper celularidad mesangial, lesiones que deben diferenciarse de los nódulos diabéticos y de la GN membranoproliferativa. Los pacientes suelen consultar por proteinuria o un síndrome nefrótico, por hipertensión arterial y por hiperazoemia progresiva. Más adelante se describen otras manifestaciones renales del mieloma múltiple.

## NEFROPATÍAS TUBULOINTERSTICIALES

La mayoría de las lesiones tubulares afectan también al intersticio, por lo que se estudian juntas las enfermedades que interesan a estos dos componentes. Con esta denominación se distinguen dos clases de procesos: 1) las lesiones tubulares isquémicas o tóxicas que acaban en *necrosis tubular aguda (NTA)* e insuficiencia renal aguda, y 2) las reacciones inflamatorias de los túbulos y el intersticio (*nefritis tubulointersticial*).

### Necrosis tubular aguda

La NTA es una entidad anatomoclínica que se caracteriza, morfológicamente, por destrucción de las células del epitelio tubular y, clínicamente, por la anulación de la función renal. Es la causa más frecuente de insuficiencia renal aguda<sup>56a</sup>, que consiste en una inhibición brusca de la función renal y de la producción de orina con diuresis inferiores a 400 mL/24 horas. Puede deberse a distintos procesos, como:

1. *Obstrucción vascular orgánica*, debida a afectación difusa de los vasos intrarrenales, como en la panarteritis nudosa y la hipertensión maligna, y en el síndrome hemolítico-urémico.
2. *Enfermedades glomerulares graves*, como la GNRP.
3. *La nefritis tubulointersticial aguda*, que aparece sobre todo como consecuencia de reacciones de hipersensibilidad a los fármacos.
4. *Infecciones masivas (pielonefritis)*, especialmente si se acompañan de necrosis papilar.
5. *Coagulación intravascular diseminada*.
6. *Obstrucción urinaria* debida a tumores, hipertrofia prostática o coágulos sanguíneos (la llamada insuficiencia renal aguda posrenal).
7. *Necrosis tubular aguda*.

Aquí estudiaremos la NTA, que es la primera causa de insuficiencia renal aguda y que supone un 50 % aproximadamente de los casos que aparecen en pacientes hospitalizados. Las otras causas de insuficiencia renal aguda se estudian en otra parte de este capítulo.

La NTA es una lesión renal reversible que aparece en distintas circunstancias clínicas. La mayoría de ellas, desde un traumatismo intenso hasta una pancreatitis aguda, tienen como antecedente común un episodio de reducción importante del riego sanguíneo a los órganos periféricos, que generalmente se acompaña de hipotensión intensa y de shock. Este tipo de NTA se llama *NTA isquémica*. Las transfusiones de sangre incompatible y otras crisis hemolíticas que van seguidas de

*hemoglobinuria*, así como las lesiones de la musculatura esquelética que provocan *mioglobinuria*, también producen un cuadro similar al de la NTA isquémica. El segundo tipo, llamado *NTA nefrotóxica*, es causada por muchos fármacos, como la gentamicina y otros antibióticos, los contrastes radiológicos; venenos, como los metales pesados (p. ej., mercurio); y los disolventes orgánicos (p. ej., tetracloruro de carbono). Además de su frecuencia, la posible reversibilidad de la NTA acentúa su importancia clínica. Un tratamiento correcto puede marcar la diferencia entre la recuperación completa y la muerte del paciente.

**Patogenia.** En ambas formas de NTA, la isquémica y la tóxica, se supone que los fenómenos esenciales son: 1) la lesión tubular y 2) los trastornos graves y duraderos del riego sanguíneo<sup>57</sup> (Fig. 21-33).

■ *Lesión de la célula tubular.* Las células epiteliales de los túbulos son especialmente sensibles a la isquemia y también son vulnerables a los tóxicos. Los factores que predisponen a los túbulos a sufrir lesiones tóxicas son: la existencia de una extensa superficie de reabsorción tubular dotada de carga eléctrica, los sistemas de transporte activo de los iones y los ácidos orgánicos, y la capacidad para concentrar eficazmente la orina.

La isquemia produce numerosas alteraciones estructurales y funcionales en las células epiteliales, como se expuso en el Capítulo 1. Los cambios estructurales son los propios de una lesión reversible (como hinchazón celular, pérdida del borde en cepillo, aparición de bullas o burbujas, pérdida de la polaridad y desprendimiento de las células), y los que se asocian a lesiones destructivas (necrosis y apoptosis). Bioquímicamente, hay agotamiento del trifosfato de adenosina; acumulación intracelular de calcio; activación de las proteasas (como la calpaína), que producen reordenamientos del citoesqueleto, y de las fosfolipasas, que lesionan a las membranas; aparición de formas de oxígeno con capacidad reactiva; y activación de las caspasas, que inducen la muerte celular por apoptosis. Un resultado precoz, pero reversible, de la isquemia es la *pérdida de la polaridad de la célula*, debida a redistribución de las proteínas de la membrana (p. ej., de la enzima ATPasa de Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>) que pasa desde la superficie basolateral a la superficie luminal de las células tubulares, dando lugar a un transporte anormal de los iones que atraviesan la célula y a *mayor oferta de sodio a los túbulos distales*. Esto último produce *retroalimentación tubuloglomerular*, la cual, como se ha señalado, da lugar a vasoconstricción<sup>58</sup>. Además, las células tubulares isquémicas expresan citocinas y moléculas de adhesión (como ICAM-1), que causan reclutamiento de leucocitos, que parecen participar en la lesión ulterior<sup>59</sup>. Con el tiempo, las células lesionadas desprendidas producen *obstrucción de la luz tubular*, aumento de la presión intratubular y descenso del FG. Asimismo, el líquido de los túbulos lesionados puede escapar y filtrarse al intersticio, lo que provoca aumento de la presión intersticial y colapso de los túbulos. Todos estos efectos, como se observa en la Figura 21-33, favorecen la disminución del FG.

■ *Trastornos del riego sanguíneo.* La lesión renal isquémica se caracteriza también por *alteraciones hemodinámicas* que producen reducción del FG. La principal es la *vasoconstricción intrarrenal*, que da lugar a disminución del

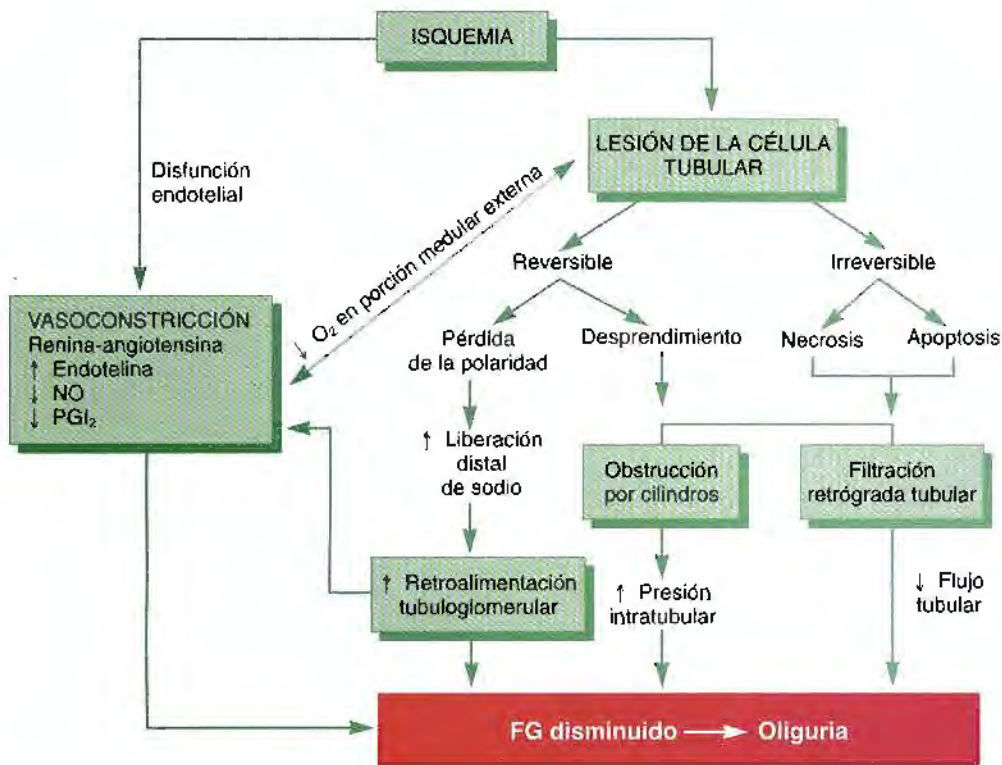


Figura 21-33

Posibles mecanismos patogénicos de la insuficiencia renal aguda de origen isquémico (véase el texto).

flujo plasmático glomerular y a menor liberación de oxígeno a los túbulos funcionalmente importantes de la porción externa de la médula (porción gruesa de la rama ascendente y porción recta del túbulo proximal). Están implicados varios mecanismos vasoconstrictores, como: *a*) el sistema de la renina-angiotensina, estimulado por la mayor oferta de sodio a la nefrona distal (*retroalimentación tubuloglomerular*), *b*) las lesiones endoteliales subletales, que dan lugar a mayor liberación del vasoconstrictor endotelial *endotelina*, y *c*) menor producción del vasodilatador *óxido nítrico* y de  $\text{PGI}_2$ . Finalmente, hay algunas pruebas sobre un efecto directo de la isquemia o las toxinas sobre el glomérulo, que darían lugar a una disminución del coeficiente de ultrafiltración glomerular, debido posiblemente a contracción mesangial.

El carácter parcelar o disperso de la necrosis tubular y el mantenimiento de la integridad de la membrana basal en muchos segmentos tubulares facilitan la reparación de los focos necróticos y la recuperación funcional si la causa precipitante desaparece o es eliminada. Esa recuperación depende de que las células afectadas por lesiones *reversibles* conserven suficiente capacidad para proliferar y diferenciarse. La reepitelización está mediada por diversas citocinas y factores de crecimiento, que son elaborados *in situ* por las propias células tubulares (estimulación autocrina) o por las células inflamatorias que están próximas a los focos de necrosis (estimulación paracrina)<sup>60</sup>. De ellos, se ha probado que son especialmente importantes para la reparación: el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el  $\text{TGF-}\alpha$ , el factor de crecimiento afín a la insulina de tipo I y el factor de crecimiento de los hepatocitos. En efecto, se está estudiando la posibilidad de utilizar terapéuticamente los factores del crecimiento para potenciar la reepitelización en la NTA<sup>60</sup>.

**MORFOLOGÍA.** La NTA isquémica se caracteriza por necrosis y apoptosis focales del epitelio tubular en muchos puntos a lo largo de la nefrona, con extensas zonas entre ellas que conservan la normalidad, y que se acompañan a menudo de rotura de la membrana basal (tubulorrexís) y oclusión por cilindros de las luces de los túbulos<sup>61</sup> (Figs. 21-34 y 21-35). La porción recta del túbulo proximal y la rama gruesa ascendente del asa de Henle en la médula renal son especialmente vulnerables, pero también pueden aparecer lesiones focales en el túbulo distal, a menudo junto con cilindros.

Con frecuencia hay cilindros hialinos eosinófilos y cilindros granulados pigmentados, especialmente en los túbulos distales y en los conductos colectores. Estos cilindros están formados principalmente por la proteína de Tamm-Horsfall (una glucoproteína urinaria específica secretada normalmente por las células de la rama ascendente gruesa de los túbulos distales) junto con hemoglobina, mioglobina y otras proteínas del plasma. Otros hallazgos de la NTA isquémica son: edema intersticial y conglomerados de leucocitos en los vasa recta dilatados. También hay signos de regeneración epitelial: células epiteliales aplanadas con núcleos hiper cromáticos e imágenes de mitosis. Con el tiempo, se obtiene la repoblación de los túbulos, de modo que si el paciente sobrevive dejan de observarse signos residuales de lesión.

La NTA tóxica se manifiesta por una lesión tubular aguda que es más evidente en los túbulos contorneados proximales (véase Fig. 21-34). En el examen histológico, la necrosis tubular puede ser totalmente inespecífica, pero es algo más característica en las

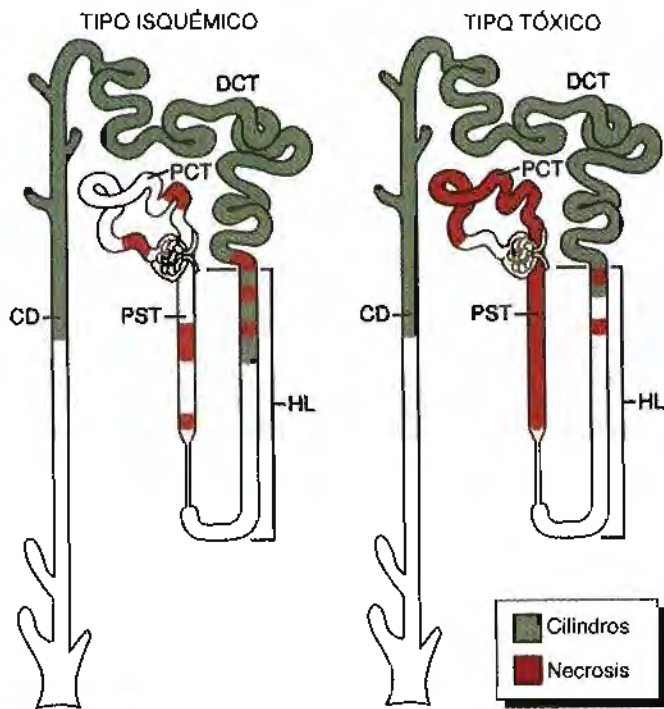


Figura 21-34

Modelos de lesión tubular en la necrosis tubular aguda de origen isquémico y tóxico. En el tipo isquémico, la necrosis tubular es parcelar, con afectación de segmentos tubulares bastante cortos, siendo más vulnerables la porción recta de los túbulos proximales (PST) y las ramas ascendentes del asa de Henle (HL). En la necrosis tubular aguda causada por agentes tóxicos se observa necrosis extensa de los túbulos proximales (PCT) en muchos casos (p. ej., intoxicación por mercurio), pero también aparece necrosis de los túbulos distales, especialmente del asa de Henle. En ambas formas, la luz de los túbulos contorneados distales (DCT) y de los túbulos colectores (CD) está ocupada por cilindros.

lulas se necrosan totalmente, se descaman en la luz y se calcifican. En cambio, la intoxicación por tetracloruro de carbono se caracteriza por la acumulación de lípidos neutros en las células lesionadas, aunque también aquí la esteatosis va seguida de necrosis. El etilenglicol produce una intensa balonización y degeneración hidrópica o vacuolar de los túbulos contorneados proximales; en esta intoxicación también suelen encontrarse cristales de oxalato cálcico en la luz de los túbulos.

**Evolución clínica.** La NTA tiene una evolución clínica muy variable, pero en los casos típicos puede distinguirse una fase inicial, otra de mantenimiento y una etapa de recuperación. En la forma isquémica de NTA, la fase inicial dura unas 36 horas, y en ella predomina el episodio desencadenante de carácter médico, quirúrgico u obstétrico. El único indicio de afectación renal es un ligero descenso de la diuresis junto con la elevación del BUN. En este momento, la oliguria podría explicarse por la reducción pasajera del riego sanguíneo a los riñones.

La fase de mantenimiento se caracteriza por la persistencia de una diuresis escasa, de 40 a 400 mL/día (oliguria), con retención de agua y sal, elevación del BUN, hiperpotasemia, acidosis metabólica y otras manifestaciones de uremia. Prestando atención al mantenimiento del equilibrio del agua y de los electrolitos sanguíneos, incluso acudiendo a la diálisis, el paciente puede superar esta crisis oligúrica.

La fase de recuperación acostumbra a cursar con un aumento constante de la diuresis, que puede llegar hasta los 3 litros/día. Los túbulos siguen lesionados, de modo que se pierden por la orina grandes cantidades de agua, sodio y potasio. El problema clínico en este momento es la hipopotasemia, en lugar de la hiperpotasemia. En esta fase aumenta especialmente la vulnerabilidad a las infecciones. Al final se recupera la función de los túbulos renales y mejora su capacidad de concentración. Al mismo tiempo, los niveles de BUN y creatinina comienzan a normalizarse. Puede persistir un sutil deterioro de la función tubular durante meses, pero la mayoría de los pacientes que llegan a esta fase acaban recuperándose del todo.

El pronóstico de la NTA depende de las circunstancias clínicas que rodean a su aparición. Se puede confiar en la recuperación de la NTA nefrotóxica cuando el agente tóxico no ha producido lesiones graves en otros órganos, como el hígado o el corazón. Gracias a los modernos métodos de asistencia, el 95 % de los pacientes que no sucumben al agente causal desencadenante tienen la posibilidad de recuperarse. En cambio, en el shock debido a una sepsis o a quemaduras extensas, la mortalidad puede ser superior al 50 %.

La oliguria puede faltar hasta en un 50 % de los pacientes con NTA y, en realidad, el volumen de orina puede estar aumentado. Esta forma, llamada NTA no oligúrica, es especialmente frecuente cuando el desencadenante es un agente nefrotóxico y, por lo general, tiene un curso clínico más benigno.

### Nefritis tubulointersticial

Este grupo de enfermedades renales se caracteriza por cambios histológicos y funcionales que afectan preferentemente a los túbulos y al intersticio<sup>62, 62a</sup>. Antes se ha visto que pueden

intoxicaciones por ciertos agentes. Con el cloruro mercuríco, por ejemplo, las células gravemente lesionadas que todavía no están muertas pueden tener grandes inclusiones acidófilas. Después, estas cé-

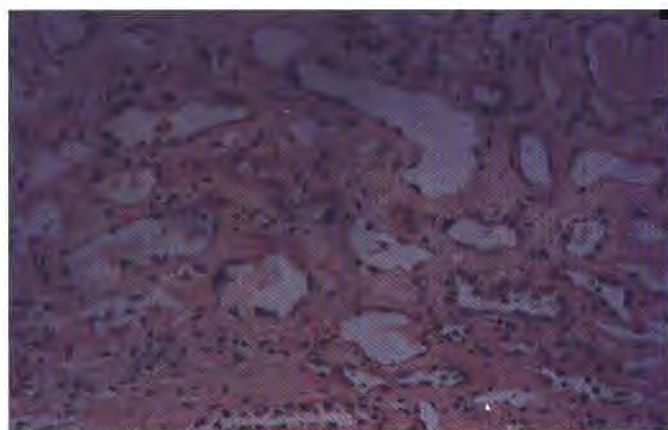


Figura 21-35

Necrosis tubular aguda de tipo isquémico. Algunas células epiteliales de los túbulos afectados se han necrosado, mientras que otras están aplanadas, estiradas y se encuentran en regeneración.

aparecer lesiones tubulointersticiales crónicas en las enfermedades glomerulares principalmente (véase Fig. 21-15) y que, efectivamente, esas lesiones pueden ser una causa importante de progresión de estas enfermedades. Esta *nefritis tubulointersticial secundaria* también aparece en una serie de procesos vasculares, quísticos (enfermedad poliquística renal), metabólicos (diabetes) y renales, en los que también puede contribuir a causar lesiones progresivas. Aquí se expondrán los procesos en los que las lesiones tubulointersticiales parecen ser un fenómeno primario. *Estos procesos tienen distinta etiología y mecanismos patogénicos diferentes* (Tabla 21-9). Por ello, pueden ser identificados por su causa o por la enfermedad asociada (p. ej., nefritis por analgésicos, nefritis por radiación). También puede haber lesiones glomerulares y vasculares, pero casi siempre son leves o aparecen solamente en las fases avanzadas de estas enfermedades.

La nefritis tubulointersticial puede ser aguda o crónica. La forma aguda, además de su comienzo brusco, se caracteriza histológicamente por edema intersticial, acompañado a menudo de infiltración leucocitaria y focos de necrosis tubular. En la *nefritis intersticial crónica* hay infiltración por células mononucleares, intensa fibrosis intersticial y atrofia tubular difusa.

Estas afecciones se distinguen de las enfermedades glomerulares por la ausencia, en sus primeras etapas, de los signos característicos de lesión glomerular, como los que aparecen en

los síndromes nefrítico o nefrótico, y por la presencia de alteraciones de la función tubular. Estas últimas pueden ser sutiles y consisten en: disminución de la capacidad para concentrar la orina, que clínicamente se manifiesta por poliuria o nicturia; depleción salina; menor capacidad para la excreción de ácidos (acidosis metabólica); y defectos aislados de la reabsorción o la secreción tubular. A pesar de todo, puede ser difícil distinguir clínicamente las formas avanzadas de la nefritis tubulointersticial de otras nefropatías causantes de insuficiencia renal.

Algunos de los procesos concretos que se citan en la Tabla 21-9 se estudian en otra parte de este libro. Aquí nos ocuparemos principalmente de las pielonefritis y de las enfermedades intersticiales inducidas por fármacos.

## PIELONEFRITIS E INFECCIÓN DE LA VÍA URINARIA

La pielonefritis es un proceso renal que afecta a los túbulos, al intersticio y a la pelvis renal y es una de las enfermedades más frecuentes del riñón. Existen dos formas: la *pielonefritis aguda*, que se debe a una infección bacteriana y es la lesión renal que acompaña a una infección de la vía urinaria, y la *pielonefritis crónica*, que es un proceso más complejo: la infección bacteriana tiene un papel dominante, pero su patogenia implica a otros factores (reflujo vesicoureteral, obstrucción). La pielonefritis es una complicación seria de un espectro clínico sumamente frecuente de *infecciones de la vía urinaria* que afectan a la vejiga (cistitis) o a los riñones y sus sistemas colectores (pielonefritis) o a ambos. La infección bacteriana de la vía urinaria puede ser completamente asintomática (bacteriuria asintomática) y casi siempre permanece localizada en la vejiga sin que haya infección del riñón. Sin embargo, la infección de la vía urinaria siempre lleva consigo el riesgo de una posible diseminación a los riñones.

**Etiología y patogenia**<sup>63</sup>. Los agentes etiológicos dominantes que dan cuenta de más del 85 % de los casos de infección de la vía urinaria son los bacilos gramnegativos que residen normalmente en el tubo digestivo. El más frecuente, con mucha diferencia, es *Escherichia coli*, seguido por *Proteus*, *Klebsiella* y *Enterobacter*. *Streptococcus faecalis*, también de origen fecal, los estafilococos y prácticamente cualquier otra bacteria u hongo pueden causar también infección de las vías urinarias inferiores y del riñón.

En la mayoría de los pacientes, los microorganismos infectantes provienen de la flora fecal del propio paciente. Por tanto, ésta es una forma de *infección endógena*. Las bacterias pueden llegar a los riñones siguiendo dos vías: 1) a través de la corriente sanguínea (infección hematógena) y 2) a partir de las vías urinarias inferiores (infección ascendente) (Fig. 21-36). Aunque la vía hematógena es la menos frecuente, la pielonefritis aguda puede ser la consecuencia de una siembra en los riñones de bacterias procedentes de focos distantes, en el curso de una septicemia o una endocarditis infecciosa. Las infecciones hematógenas son más probables cuando hay obstrucción ureteral, en pacientes debilitados o tratados con agentes inmunosupresores, y cuando los microorganismos no proceden del intestino, como ocurre con los estafilococos y ciertos hongos.

La *infección ascendente* es la causa más frecuente de pielonefritis con manifestaciones clínicas. La vejiga humana y la

Tabla 21-9. NEFRITIS TUBULOINTERSTICIAL

### Infecciones

Pielonefritis bacteriana aguda  
Pielonefritis crónica (incluida la nefropatía por reflujo)  
Otras infecciones (p. ej., virus, parásitos)

### Agentes tóxicos

Fármacos  
Nefritis intersticial aguda por hipersensibilidad  
Nefritis por analgésicos  
Metales pesados  
Plomo, cadmio

### Enfermedades metabólicas

Nefropatía por uratos  
Nefrocalcinosis (nefropatía hipercalcémica)  
Nefropatía hipopotasémica  
Nefropatía por oxalatos

### Factores físicos

Obstrucción crónica de las vías urinarias  
Nefritis por radiación

### Neoplasias

Mieloma múltiple

### Reacciones inmunitarias

Rechazo de trasplante  
Síndrome de Sjögren

### Enfermedades vasculares

### Otros

Nefropatía de los Balcanes  
Complejo nefronoptisis-enfermedad quística medular  
Otras causas raras (sarcoidosis)  
Nefritis intersticial «idiopática»

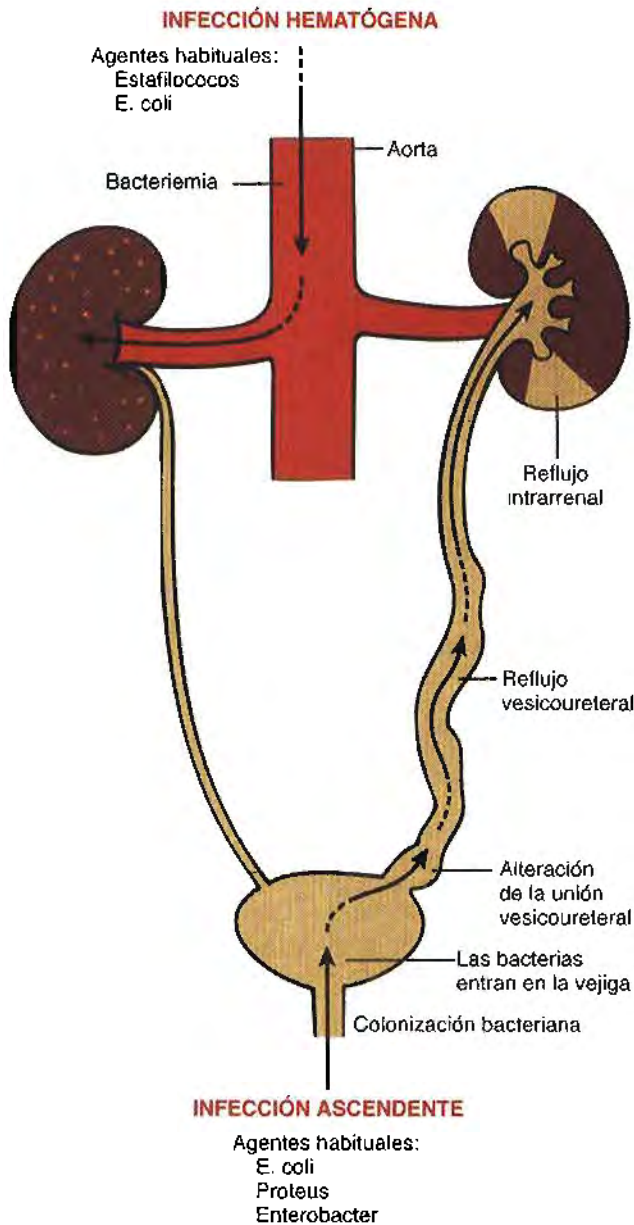


Figura 21-36

Representación esquemática de las vías de la infección renal. La infección hematógena se produce a través de una bacteriemia. Más frecuente es la infección ascendente, que se produce al combinarse la infección de la vejiga urinaria con el reflujo vesicoureteral y el reflujo intrarrenal.

orina que contiene son normalmente estériles y, por tanto, tienen que concurrir varias circunstancias escalonadas para que se produzca la infección renal. El primer paso patogénico de la infección ascendente parece consistir en la *colonización de la uretra distal y del introito* (en la mujer) por bacterias coliformes. Esta colonización depende de la capacidad de las bacterias para adherirse a las células de la mucosa uretral. Esta adherencia bacteriana, como se expuso en el Capítulo 9, depende de la existencia de moléculas de adhesión (adhesinas) situadas en las fimbrias P (pili) de las bacterias, las cuales interactúan con los receptores de la superficie de las células

uroepiteliales. Existen adhesinas específicas (p. ej., la variedad *pap*) que se asocian a infección. Además, ciertas clases de fimbrias favorecen el tropismo renal, o la persistencia de la infección, o una intensa respuesta inflamatoria frente a las bacterias<sup>64</sup>.

- Desde la uretra, los microorganismos pasan a la vejiga durante el cateterismo uretral u otra técnica urológica instrumental. El sondaje permanente en especial comporta riesgos de infección. Si no intervienen manipulaciones instrumentales, *las infecciones urinarias son mucho más frecuentes en las mujeres*, y esto se ha atribuido con más o menos fundamento a la menor longitud de la uretra de la mujer, a la ausencia de propiedades antibacterianas como las que posee el líquido prostático, a cambios hormonales que influyen en la adherencia de las bacterias a la mucosa y al traumatismo de la uretra durante el coito, o a alguna combinación de estos factores<sup>65</sup>.
- **Multiplicación en la vejiga.** En condiciones normales, los microorganismos que penetran en la vejiga son depurados por el flujo continuo de la micción y por otros mecanismos antibacterianos. Sin embargo, la obstrucción a la salida de la vejiga o la disfunción vesical impiden el vaciamiento completo de la vejiga y provocan un aumento del volumen de orina residual. Cuando hay estasis, las bacterias que llegan a la vejiga pueden multiplicarse libremente, y ya no son eliminadas expeditivamente ni destruidas por la pared vesical. De acuerdo con esto, las infecciones de la vía urinaria son especialmente frecuentes en los pacientes con obstrucción del tracto urinario inferior, como ocurre cuando hay hipertrofia prostática benigna, tumores o cálculos.
- **Reflujo vesicoureteral.** Aunque la obstrucción es un factor predisponente importante en la patogenia de la infección ascendente, *es la incompetencia de la válvula vesicoureteral* la que permite el ascenso de las bacterias por el uréter hasta la pelvis renal. La desembocadura normal del uréter en la vejiga funciona como una válvula unidireccional competente, que impide el flujo retrógrado de la orina, especialmente durante la micción, cuando se eleva la presión intravesical. Cuando el orificio ureterovesical es incompetente, la orina de la vejiga puede refluir hacia los uréteres (*reflujo vesicoureteral*) (Fig. 21-37). Lo más frecuente es que el reflujo se deba a ausencia o acortamiento congénito o hereditario de la porción intravesical del uréter (Fig. 21-38), de modo que no hay compresión del uréter durante la micción. Además, la propia infección vesical puede provocar o acentuar el reflujo, sobre todo en los niños, como consecuencia probablemente de la acción de las bacterias o de los productos de la inflamación sobre la contractilidad ureteral. El *reflujo vesicoureteral adquirido* de los adultos puede deberse a atonía vesical persistente secundaria a lesiones de la médula espinal. Las consecuencias del reflujo vesicoureteral son parecidas a las de una obstrucción, en el sentido de que después de la micción queda orina residual en el sistema urinario y esto favorece la proliferación de las bacterias.
- **Reflujo intrarrenal.** El reflujo vesicoureteral permite además que intervenga fácilmente otro mecanismo mediante el cual la orina infectada de la vejiga es impulsada hasta la pelvis renal y es capaz incluso de penetrar en el parénquima renal atravesando los conductos abiertos que se encuentran en el vértice de las papilas (reflujo intrarrenal). El reflujo intrarrenal se produce más a menudo en los polos





Figura 21-37

Reflujo vesicoureteral demostrado por cistoureterograma posmiccional. El contraste inyectado en la vejiga refluye hacia los uréteres dilatados, rellena la pelvis y los cálices renales.

superior e inferior del riñón, donde los vértices de las papilas tienden a aplanarse o volverse cóncavos, en vez de adoptar la forma convexa o afilada que ofrecen las papilas de la zona media del riñón (y representada en la mayoría de

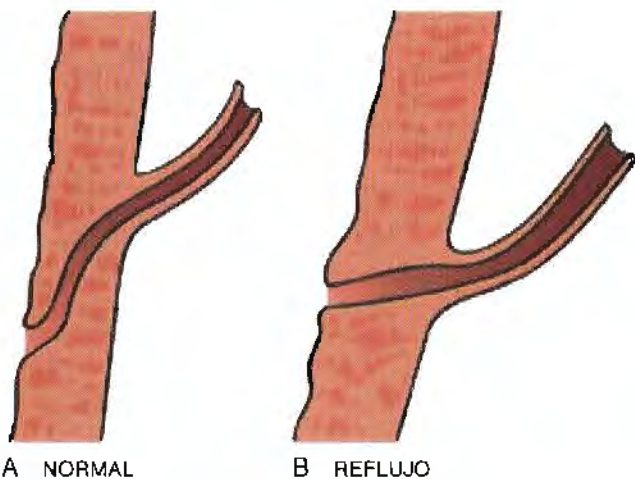


Figura 21-38

Unión vesicoureteral. En sujetos normales (A), la porción intravesical del uréter es oblicua, de modo que el uréter permanece cerrado durante la micción gracias a la contracción muscular. La causa más frecuente de reflujo es la ausencia congénita, parcial o completa, del uréter intravesical (B).

los textos). El reflujo puede demostrarse radiográficamente en la ureterocistografía de vaciamiento: se rellena la vejiga con un contraste radiopaco y se obtienen placas durante la micción. El reflujo vesicoureteral se puede demostrar en el 50 % aproximadamente de los lactantes y los niños que tienen infección de la vía urinaria (véase Fig. 21-37).

Si no hay reflujo vesicoureteral, la infección suele permanecer localizada en la vejiga. Por tanto, la mayoría de los pacientes que tienen colonización bacteriana repetida o persistente de las vías urinarias sufren más bien cistitis y uretritis (*infección de las vías urinarias inferiores*) que pielonefritis.

## PIELONEFRITIS AGUDA

La pielonefritis aguda es una inflamación supurada aguda del riñón causada por infección bacteriana, bien hematógena e inducida por una diseminación septicémica, bien por vía ascendente y asociada al reflujo vesicoureteral.

**MORFOLOGÍA.** Los rasgos distintivos de la pielonefritis aguda son los **focos dispersos de inflamación supurada intersticial y de necrosis tubular**. La supuración puede aparecer en forma de abscesos focales independientes situados en uno o ambos riñones, o como áreas supuradas con forma de cuña y con tendencia a confluir (Fig. 21-39). Estas lesiones se distribuyen de forma imprevisible y aleatoria, pero en la pielonefritis asociada a reflujo las lesiones son más frecuentes en los polos superior e inferior de los riñones.

Al principio, la infiltración leucocitaria se limita al tejido intersticial. Pero la reacción pronto afecta a los túbulos y produce un absceso característico que destruye los túbulos involucrados (Fig. 21-40). Como



Figura 21-39

Pielonefritis aguda. La superficie cortical presenta áreas blanco-grisáceas de inflamación y formación de abscesos.

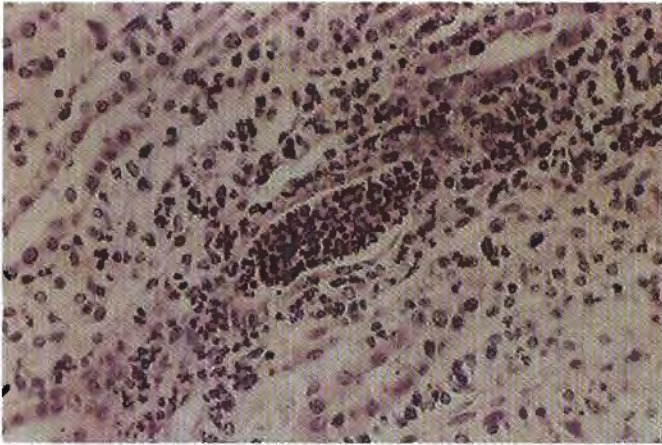


Figura 21-40

Pielonefritis aguda caracterizada por un exudado inflamatorio agudo con neutrófilos dentro de los túbulos y el tejido renal.

las luces tubulares representan una vía libre para que la infección se extienda, es frecuente que existan grandes masas de neutrófilos que se propagan a lo largo de la nefrona afectada hacia los túbulos colectores. Es característico que los glomérulos parecen ofrecer resistencia a la infección. Sin embargo, las áreas de necrosis intensa acaban destruyendo glomérulos, y la pielonefritis por hongos (p. ej., *Candida*) suele afectar a los glomérulos.

Hay tres complicaciones de la pielonefritis aguda que se encuentran en determinadas circunstancias:

- **La necrosis papilar** se observa principalmente en los diabéticos y en los casos de obstrucción urinaria. La necrosis papilar suele ser bilateral, pero a veces es unilateral y puede afectar a una o a todas las pirámides de un mismo riñón. Al corte, las puntas o los dos tercios distales de las pirámides presentan una necrosis de color blanco grisáceo o amarillo que se parece a un infarto (Fig. 21-41).



Figura 21-41

Necrosis papilar. Áreas de necrosis de color gris pálido circunscritas a las papilas.

Con el microscopio, el tejido necrótico muestra la necrosis por coagulación característica del infarto, con conservación del dibujo de los túbulos. La reacción leucocitaria se limita a las zonas limítrofes entre el tejido conservado y el tejido destruido.

- **La pionefrosis** aparece cuando hay obstrucción completa o casi completa, sobre todo si asienta en lugares altos de la vía urinaria. El exudado purulento no puede ser evacuado y rellena la pelvis, los cálices y el uréter, produciendo la pionefrosis.
- **El absceso perirrenal** supone la propagación de la inflamación supurada a través de la cápsula renal para penetrar en el tejido perirrenal.

Tras la fase aguda de la pielonefritis, se produce la curación. Los neutrófilos del infiltrado son sustituidos principalmente por células mononucleares, como macrófagos, células plasmáticas y, más adelante, por linfocitos. Finalmente, los focos inflamatorios son reemplazados por cicatrices visibles en la superficie de la corteza, donde aparecen como depresiones fibrosas. Estas cicatrices se caracterizan microscópicamente por atrofia de los túbulos, fibrosis intersticial e infiltración linfocitaria y pueden parecerse a las cicatrices debidas a lesiones isquémicas o de otro tipo del riñón. **Pero la cicatriz pielonefrítica se asocia casi siempre a inflamación, fibrosis y deformidad del cáliz subyacente y de la pelvis**, lo que refleja el papel de la infección ascendente y del reflujo vesicoureteral en la patogenia de la enfermedad.

**Evolución clínica.** La pielonefritis aguda se asocia con frecuencia a procesos predisponentes, algunos de los cuales se mencionaron al estudiar los mecanismos patogénicos. Son los siguientes:

- **Obstrucción urinaria**, congénita o adquirida.
- **Manipulaciones instrumentales** de las vías urinarias, más frecuentemente el cateterismo urinario.
- **Reflujo vesicoureteral.**
- **Embarazo.** Del 4 al 6 % de las embarazadas tienen bacteriuria en algún momento de la gestación, y un 20 a 40 % de esos casos presentan finalmente una infección urinaria con síntomas si no se tratan.
- **Edad y sexo del paciente.** Pasado el primer año de la vida (cuando las anomalías congénitas de los varones suelen manifestarse) y hasta alrededor de los 40 años, las infecciones son mucho más frecuentes en las mujeres. A medida que aumenta la edad, la incidencia del proceso en los varones se eleva debido al desarrollo de la hipertrofia prostática y a la mayor frecuencia con que se emplean técnicas instrumentales.
- **Lesiones renales previas**, que producen obstrucciones y cicatrices intrarrenales.
- **Diabetes mellitus**, en la que la pielonefritis aguda se debe a la mayor frecuencia de las exploraciones instrumentales, la susceptibilidad a las infecciones en general y la disfunción vesical neurogénica que padecen estos pacientes.
- **Inmunodepresión e inmunodeficiencia.**

Cuando la pielonefritis aguda se manifiesta clínicamente, suele comenzar de forma brusca, con dolor en el ángulo costo-

vertebral y signos generales de infección, como fiebre y malestar. Suele haber signos de irritación vesical y uretral, como disuria, polaquiuria y tenesmo. La orina contiene muchos leucocitos (piuria) derivados del infiltrado inflamatorio, pero la piuria no permite distinguir entre infección del tracto urinario superior o inferior. El hallazgo de cilindros leucocitarios (de pus) indica participación renal, porque los cilindros sólo se forman en los túbulos. El diagnóstico se confirma por cultivo cuantitativo de la orina.

La pielonefritis aguda no complicada suele tener un curso benigno, y los síntomas desaparecen pocos días después de iniciar un tratamiento adecuado con antibióticos. Ahora bien, las bacterias pueden persistir en la orina, o la infección puede recidivar con nuevas variedades serológicas de *E. coli* u otros microorganismos. Esta bacteriuria desaparece algunas veces, pero otras puede persistir durante años. Cuando existe obstrucción urinaria, diabetes mellitus o inmunodepresión, la pielonefritis aguda puede ser más grave y dar lugar a episodios repetidos de septicemia. Cuando hay *necrosis papilar* sobreañadida a la infección, puede aparecer un cuadro de insuficiencia renal aguda.

### PIELONEFRITIS CRÓNICA Y NEFROPATÍA POR REFLUJO

La pielonefritis crónica es un proceso tubulointersticial en el que la *inflamación tubulointersticial crónica* y la *cicatrización renal* se acompañan de lesiones anatomopatológicas de los cálices y la pelvis (Fig. 21-42). La afectación pelvicalicial es importante, ya que prácticamente todas las enfermedades que se citan en la Tabla 21-9 producen alteraciones tubulointersticiales crónicas, pero a excepción de la pielonefritis crónica y la nefropatía por analgésicos, ninguna de ellas afecta a los cálices. La pielonefritis crónica es una causa importante de enfermedad renal terminal, y se encuentra en un 10 a 20 % de los pacientes de las unidades de diálisis o sometidos a trasplante renal.

La pielonefritis crónica puede dividirse en dos formas: la obstructiva crónica y la asociada a reflujo crónico.

**Pielonefritis crónica obstructiva.** Ya se ha comentado que la obstrucción predispone a la infección del riñón. Las infecciones repetidas sobreañadidas a lesiones obstructivas difusas o localizadas dan lugar a brotes repetidos de inflamación y cicatrización renal que acaban en un cuadro de pielonefritis crónica. En este proceso, los efectos de la obstrucción favorecen la atrofia del parénquima y, de hecho, a veces es difícil distinguir las consecuencias de la infección bacteriana de las producidas solamente por la obstrucción. El proceso puede ser bilateral, como en las anomalías obstructivas de las vías urinarias (p. ej., válvulas uretrales posteriores) y terminar en insuficiencia renal salvo que se corrija la malformación; o puede ser unilateral, como sucede cuando hay cálculos o una anomalía obstructiva de uno de los uréteres.

**Nefropatía por reflujo.** Ésta es, con diferencia, la forma más frecuente de cicatrización pielonefrítica crónica. En la nefropatía por reflujo, la afectación renal aparece ya en la primera infancia, porque la infección urinaria se sobreañade a un reflujo vesicoureteral congénito y a reflujo intrarrenal, condicionado este último por el número de papilas potencialmente susceptibles al reflujo. El reflujo puede ser unilateral o bilateral; de ahí que la lesión renal resultante pueda causar retrac-

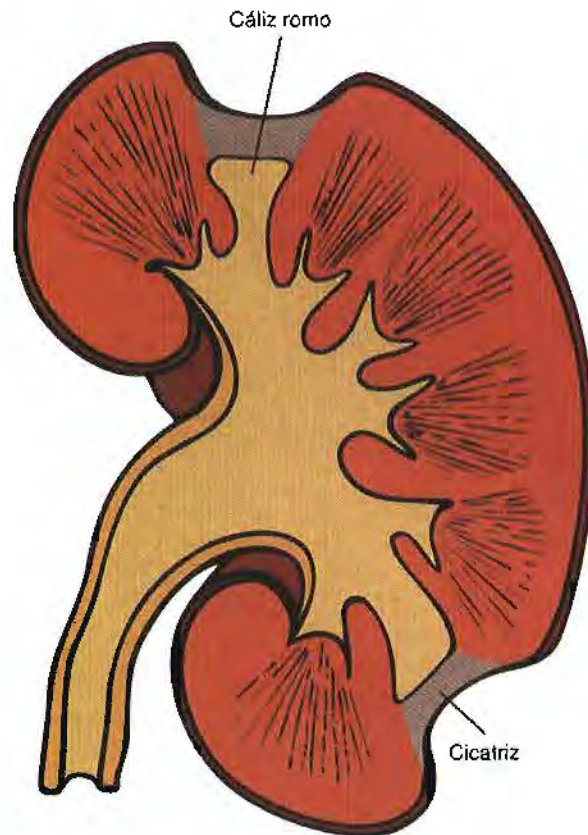


Figura 21-42

Típicas cicatrices de gran tamaño de la pielonefritis crónica asociada a reflujo vesicoureteral. Las cicatrices suelen estar en los polos del riñón y los cálices subyacentes están aplanados o romos.

ción cicatrizal y atrofia de un riñón o de ambos y provocar entonces insuficiencia renal crónica. En ocasiones, el reflujo vesicoureteral produce lesiones renales sin indicios de infección (reflujo estéril), pero sólo en los casos de obstrucción intensa.

**MORFOLOGÍA.** Las lesiones morfológicas características de la pielonefritis crónica son evidentes en el examen macroscópico (Fig. 21-42). Los riñones suelen mostrar cicatrices irregulares; las lesiones son asimétricas en los casos bilaterales. Esto contrasta con la glomerulonefritis crónica, en la que los riñones presentan cicatrización difusa y simétrica. El sello característico de la pielonefritis crónica es la cicatriz corticomedular tosca, bien delimitada y situada justo encima de un cáliz deforme, dilatado o romo (Fig. 21-43). Puede haber una o más cicatrices en uno o ambos riñones; la mayoría se localizan en los polos superior e inferior de cada riñón, en consonancia con la frecuencia del reflujo en estos sitios.

Las lesiones microscópicas afectan principalmente a los túbulos y al intersticio. En algunas zonas, los túbulos se atrofian y en otras se hiperтрофian o se dilatan; los túbulos dilatados pueden estar llenos de cilindros coloides (**tiroidización**). La intensidad de la inflamación intersticial crónica y de la fibrosis es variable en la corteza y en la médula. Si la infección

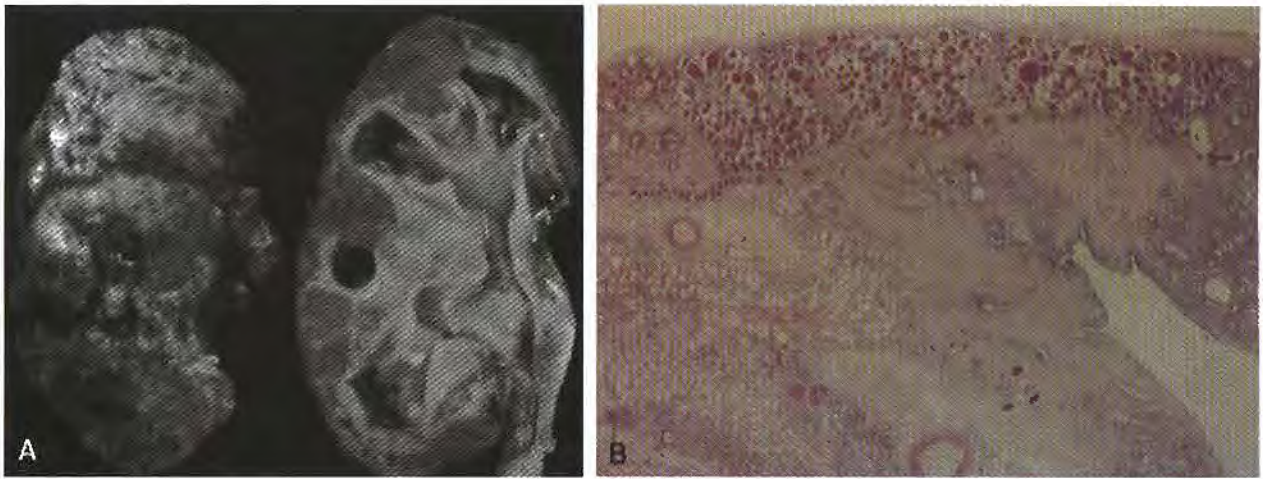


Figura 21-43

**A.** Pielonefritis crónica. La superficie (*a la izquierda*) presenta cicatrices irregulares. Al corte (*a la derecha*) se observa el aspecto romo y dilatado de los cálices. El uréter está engrosado y dilatado, un hallazgo congruente con reflujo vesicoureteral crónico. **B.** Imagen a bajo aumento que muestra una cicatriz corticomedular del riñón con dilatación y deformidad del cáliz subyacente. Obsérvese la tiroidización de los túbulos en la corteza.

está en actividad, puede haber neutrófilos en el intersticio y cilindros de pus en los túbulos. Los vasos arqueados e interlobulillares muestran lesiones de endarteritis obliterante en las zonas cicatrizales; cuando hay hipertensión se observa arteriosclerosis hialina en todo el riñón. Suele haber fibrosis rodeando a la mucosa de los cálices además de un intenso infiltrado inflamatorio crónico. Los glomérulos pueden tener aspecto normal, salvo por la existencia de fibrosis periglomerular, pero también pueden encontrarse diversas lesiones glomerulares, como obliteración fibrosa de origen isquémico, así como proliferación y necrosis derivadas de la hipertensión. Los pacientes con pielonefritis crónica y con nefropatía por reflujo que desarrollan proteinuria en fases avanzadas tienen **glomerulosclerosis focal y segmentaria**, como se describe más adelante.

La **pielonefritis xantogranulomatosa** es una forma bastante rara de pielonefritis crónica que se caracteriza por la acumulación de macrófagos esponjosos entremezclados con células plasmáticas, linfocitos, polimorfonucleares y alguna célula gigante. Estas lesiones, que suelen asociarse a obstrucción y a infecciones por *Proteus*, producen a veces grandes nódulos de color amarillo anaranjado que pueden confundirse con un carcinoma renal.

**Evolución clínica.** La pielonefritis crónica obstructiva puede comenzar insidiosamente o puede presentar las manifestaciones clínicas de una pielonefritis aguda recurrente, con dolor lumbar, fiebre, piuria frecuente y bacteriuria. La pielonefritis crónica asociada a reflujo puede comenzar silenciosamente. Estos pacientes acuden al médico con bastante retraso respecto al comienzo de su enfermedad, bien por el desarrollo paulatino de insuficiencia renal y de hipertensión, bien por el descubrimiento de piuria o bacteriuria en un reconocimiento médico sistemático. La nefropatía por reflujo es una causa fre-

cuenta de hipertensión en los niños. La pérdida de la función tubular y concretamente de la capacidad de concentración da lugar a poliuria y nicturia. Las radiografías muestran unos riñones retraídos asimétricamente con las características cicatrices gruesas y el aspecto romo y deformado del sistema caliceal. A veces hay bacteriuria importante, pero esto no es frecuente en las fases avanzadas.

La proteinuria suele ser leve, pero algunos pacientes con cicatrices pielonefríticas presentan **glomerulosclerosis focal y segmentaria** con proteinuria considerable, incluso de magnitud nefrótica, varios años después en general de producirse las cicatrices y, a menudo, sin que exista infección continuada ni reflujo vesicoureteral persistente. La aparición de proteinuria y de glomerulosclerosis focal y segmentaria es un signo de mal pronóstico, y los pacientes pueden evolucionar hacia la insuficiencia renal crónica terminal. La glomerulosclerosis, como se ha señalado, puede atribuirse a lesiones glomerulares compensadoras secundarias a la pérdida de masa renal causada por el proceso cicatrizal pielonefrítico (nefropatía por exéresis renal).

### NEFRITIS TUBULOINTERSTICIAL INDUCIDA POR FÁRMACOS Y AGENTES TÓXICOS

Los tóxicos y los fármacos pueden producir lesiones renales al menos por tres mecanismos: 1) desencadenando una reacción inmunitaria intersticial; así ocurre en la nefritis por hipersensibilidad inducida por algunos fármacos, como la metilicina; 2) produciendo insuficiencia renal aguda, como se mencionó anteriormente; y 3) provocando lesiones tubulares sutiles pero acumulativas, que tardan años en manifestarse, pero que acaban produciendo insuficiencia renal crónica. Esta última forma de lesión es especialmente traicionera, ya que puede pasar desapercibida clínicamente hasta que provoca lesiones renales importantes. Tal es el caso de la nefropatía por abuso de analgésicos, que suele descubrirse solamente después de causar insuficiencia renal crónica.

### Nefritis intersticial aguda inducida por fármacos

Ésta es una reacción adversa bien conocida que aparece ante un número cada vez mayor de fármacos. Se publicó por vez primera después del consumo de sulfamidas, pero se observa con la máxima frecuencia con las penicilinas sintéticas (meti-cilina, ampicilina), otros antibióticos de síntesis (rifampicina), diuréticos (tiazidas), AINE (fenilbutazona) y otros medicamentos (fenindiona, cimetidina)<sup>66, 66a</sup>. La enfermedad comienza unos 15 días después (con límites de 2 a 40) de tomar el fármaco y se caracteriza por *fiebre*, *eosinofilia* (que puede ser transitoria), *exantema* en alrededor del 25 % de los pacientes y *alteraciones renales*. Estas últimas consisten en hematuria, proteinuria leve y leucocituria (con eosinófilos). *Alrededor del 50 % de los casos presentan elevación sérica de la creatinina o un cuadro de insuficiencia renal aguda con oliguria*, especialmente en los pacientes de edad avanzada.

**MORFOLOGÍA.** En el examen histológico, las lesiones se localizan en el intersticio, donde se observa edema intenso e infiltración por mononucleares, principalmente linfocitos y macrófagos; también puede haber eosinófilos y neutrófilos (Fig. 21-44), a menudo muy numerosos; algunas veces existe una pequeña cantidad de células plasmáticas y basófilos. Algunos fármacos (p. ej., meti-cilina, tiazidas) producen **granulomas** intersticiales con células gigantes. Hay necrosis y regeneración tubular de intensidad variable. Los glomérulos son normales, salvo en algunos casos causados por AINE, que coinciden con la aparición de una enfermedad de cambios mínimos con síndrome nefrótico (véanse más adelante los comentarios sobre los AINE).

**Patogenia.** Muchos datos de esta enfermedad sugieren la intervención de un mecanismo inmunitario. Clínicamente, hay pruebas de que existen fenómenos de hipersensibilidad, como son la presencia de un intervalo o período de latencia, la eosino-

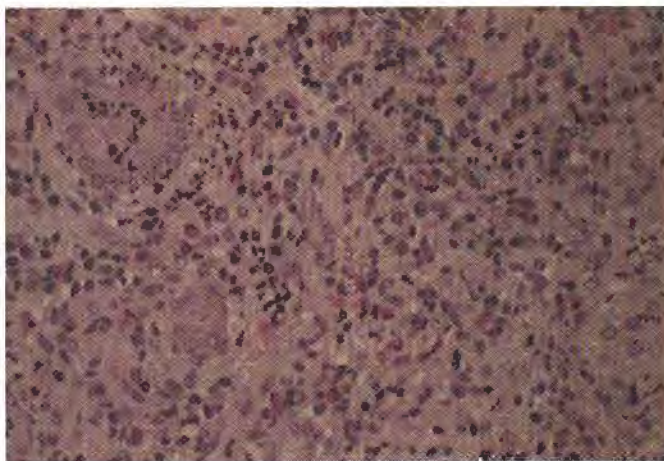


Figura 21-44

Nefritis intersticial inducida por fármacos, con intensa eosinofilia e infiltración mononuclear. (Cortesía del Dr. H. Rennke, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

nofilia y los exantemas, la falta de relación entre la aparición de la nefropatía y la dosis del fármaco causal y la reaparición de la hipersensibilidad tras un nuevo contacto con el mismo fármaco u otro que provoca reacciones cruzadas. En algunos pacientes, hay niveles séricos elevados de IgE y en las lesiones se encuentran a veces basófilos y células plasmáticas que contienen IgE, lo que sugiere que la patogenia puede depender de *hipersensibilidad tardía* mediada por IgE (Capítulo 7). El infiltrado mononuclear o granulomatoso, unido a la positividad de las pruebas cutáneas realizadas con los haptenos medicamentosos, indican una reacción de hipersensibilidad retardada (tipo IV).

La sucesión más probable de fenómenos patogénicos es que los fármacos actúan como haptenos y, al ser secretados por los túbulos, se unen de forma covalente a algún componente citoplásmico o extracelular de las células tubulares y adquieren así poder inmunógeno. La lesión resultante se debe por tanto a reacciones inmunitarias celulares y humorales mediadas por la IgE que se dirigen contra las células tubulares o contra la membrana basal.

**Manifestaciones clínicas.** Es importante recordar e identificar la insuficiencia renal inducida por los fármacos, porque al suspender el medicamento nocivo el paciente se recupera, aunque la normalización de la función renal puede tardar varios meses en producirse y, en algunos casos, las personas de edad avanzada pueden sufrir daños irreversibles.

### Nefropatía por abuso de analgésicos

*Esta forma de enfermedad renal crónica se debe al consumo excesivo de mezclas de analgésicos y se caracteriza morfológicamente por una nefritis tubulointersticial crónica acompañada de necrosis papilar*<sup>67, 68</sup>.

La nefropatía por analgésicos se observa en todo el mundo. Su incidencia depende del consumo de analgésicos en las distintas poblaciones. En algunas regiones de Australia es una de las causas más frecuentes de insuficiencia renal crónica. En EE.UU. su incidencia es relativamente baja, pero varía según cada estado, siendo máxima en el suroeste. En conjunto, da cuenta del 9 %, 3 % y 1 % de los pacientes sometidos a diálisis en Australia, Europa y EE.UU., respectivamente. Al principio, la lesión renal se atribuyó a la fenacetina, pero las mezclas de analgésicos que se consumen suelen llevar además aspirina, cafeína, paracetamol (un metabolito de la fenacetina) y codeína. Los pacientes que padecen esta nefropatía toman numerosos preparados que llevan al menos dos antiérmico-analgésicos. La restricción en muchos países de la venta de medicamentos sin receta a base de fenacetina o de mezclas de analgésicos ha conseguido reducir la incidencia de este proceso, pero no lo ha eliminado, probablemente porque también existen mezclas que no contienen fenacetina.

**Patogenia.** Experimentalmente es fácil inducir una necrosis papilar con una mezcla de aspirina y fenacetina combinada, habitualmente con cierto grado de depleción hídrica. La mayoría de los pacientes consume mezclas de analgésicos que contienen fenacetina, y son poco frecuentes los casos que pueden atribuirse al consumo exclusivo de aspirina, fenacetina o paracetamol. Conocemos ya la secuencia de fenómenos que dan lugar a la lesión renal: *en primer lugar aparece necrosis papilar, y la nefritis tubulointersticial cortical es un fenómeno secundario*. El metabolito de la fenacetina llamado

paracetamol daña a las células uniéndose a ellas mediante *enlaces covalentes* y causando *lesiones oxidativas*. La aspirina refuerza su acción nociva inhibiendo los efectos vasodilatadores de las prostaglandinas, y así predispone a la isquemia de la papila. Por tanto, la lesión papilar puede deberse a los efectos tóxicos combinados de los metabolitos de la fenacetina y a la lesión isquémica tanto de las células tubulares como de los vasos.

**MORFOLOGÍA.** Macroscópicamente, los riñones son de tamaño normal o algo más pequeños, y la corteza presenta zona deprimidas y otras elevadas; las primeras corresponden a atrofia de las áreas corticales que cubren a las papilas necróticas. Las papilas presentan necrosis, calcificaciones, fragmentación y desprendimiento en distintas fases evolutivas. **Este aspecto macroscópico contrasta con la necrosis papilar propia de los diabéticos, en la que todas las papilas se encuentran en el mismo estadio de necrosis aguda.** En el examen microscópico, las lesiones capilares pueden adoptar alguna de las siguientes formas: al comienzo hay focos dispersos de necrosis, pero en las formas avanzadas toda la papila está necrosada, quedando en su lugar una masa desestructurada con imágenes fantasma de los túbulos y focos de calcificación distrófica (Fig. 21-45). A continuación pueden desprenderse porciones enteras de la papila que se excretan por la orina.

Los lesiones de la corteza consisten en pérdida y atrofia de los túbulos y en fibrosis e inflamación intersticial. Estos cambios se deben principalmente a la atrofia obstructiva consecutiva a las lesiones tubulares de la papila, pero puede haber lesiones sobreañadidas de pleonefritis. **Esta atrofia respeta característicamente las columnas corticales de Bertin.** Los pequeños vasos de la papila y la submucosa de las vías urinarias muestran un engrosamiento característico PAS-positivo de la membrana basal (microangiopatía por analgésicos).

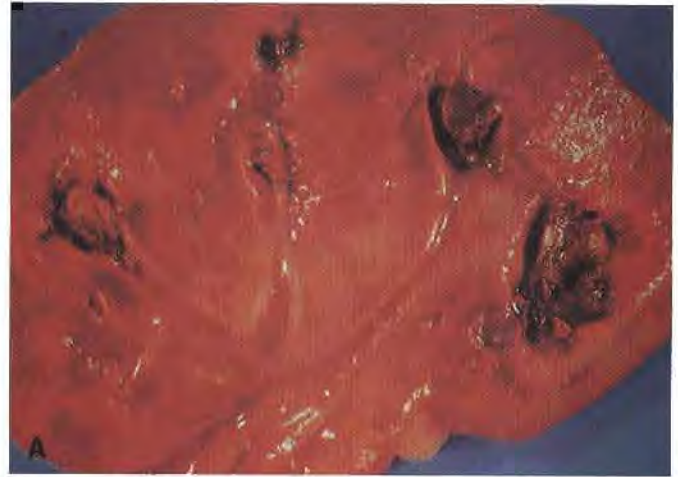


Figura 21-45

Nefropatía por analgésicos. A, La pelvis renal está ocupada por una papila parda y necrosada, convertida en una masa necrótica y desestructurada. B, Imagen microscópica. Obsérvese la fibrosis de la médula. (Cortés del Dr. F. J. Gloor, Institut für Pathologie, Kantonsspital, St. Gallen, Switzerland.)

**Evolución clínica.** La nefropatía por analgésicos es más frecuente en mujeres que en varones y su prevalencia es especialmente elevada en las personas con cefaleas y dolores musculares repetidos, en los pacientes psiconeuróticos y en los empleados de la industria. Los primeros indicios de afectación renal consisten en incapacidad para concentrar la orina, como es de esperar cuando hay lesiones de la papila. La acidosis tubular renal distal adquirida favorece la aparición de cálculos renales. También suele haber cefalea, anemia, molestias gastrointestinales e hipertensión. La anemia especialmente es desproporcionada al grado de insuficiencia renal, debido a la lesión que sufren los hematíes por los metabolitos de la fenacetina. Las infecciones de la vía urinaria complican un 50 % aproximadamente de los casos. En ocasiones se excretan los vértices enteros de las papilas necrosadas, o aparece hematuria macroscópica o un cólico renal tras la obstrucción del uréter por los fragmentos necróticos desprendidos. La tomografía computarizada descubre la necrosis y calcificación de las papilas. El deterioro progresivo de la función renal puede acabar en insuficiencia renal crónica, pero *retirando el fármaco y tratando correctamente la infección, la función renal puede estabilizarse o incluso mejorar.*

Desgraciadamente, en un pequeño porcentaje de los pacientes que sobrevive a la interrupción del fármaco responsable, aparece como complicación un *carcinoma papilar del epitelio de transición de la pelvis renal*. No se sabe si la acción cancerígena se debe a un metabolito de la fenacetina o a algún otro compuesto del preparado analgésico.

La necrosis papilar no es una lesión específica de la nefropatía por analgésicos. Además de observarse en la diabetes mellitus, puede aparecer en las obstrucciones de la vía urinaria, en la anemia o el rasgo de células falciformes, y con carácter focal en la tuberculosis renal. En la Tabla 21-10 se mencionan algunos datos de la necrosis papilar en estos procesos.

Tabla 21-10. NECROSIS PAPILAR

	Diabetes mellitus	Nefropatía por analgésicos	Drepanocitosis	Obstrucción
Cociente varón/mujer	1:3	1:5	1:1	9:1
Evolución cronológica	10 años	7 años de abuso	Variable	Variable
Infección	80 %	25 %	±	90 %
Calcificación	Rara	Frecuente	Rara	Frecuente
Número de papilas afectadas	Varias; todas en la misma etapa	Casi todas; en distintos estadios de necrosis	Pocas	Variable

Modificado de Seshan S, et al (eds.): Classification and Atlas Tubulointerstitial and Vascular Diseases. Baltimore, Williams & Wilkins (en prensa).

### Nefropatía por fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Los AINE son uno de los grupos de fármacos que más se usan en la actualidad y producen varias clases de lesión renal. Afortunadamente, estas complicaciones son poco frecuentes, pero es necesario recordarlas porque los AINE se administran muchas veces a pacientes que padecen otras formas de afectación renal. Las lesiones renales que se asocian a los AINE son:

- **Insuficiencia renal aguda** inducida hemodinámicamente, y debida a inhibición de la síntesis de las prostaglandinas vasodilatadoras por acción de los AINE. Esto es especialmente probable que ocurra cuando existen otros procesos o enfermedades renales que producen depleción de volumen.
- Una nefritis intersticial aguda por hipersensibilidad, que provoca insuficiencia renal aguda, como se ha mencionado antes.
- Una nefritis intersticial aguda y nefrosis lipoidea. Todavía se ignora la explicación de esta curiosa asociación de dos enfermedades renales distintas, una que provoca insuficiencia renal y otra que causa síndrome nefrótico.
- Una glomerulonefritis membranosa con síndrome nefrótico: otra coincidencia observada recientemente y cuya patogenia tampoco está clara<sup>69</sup>.

Hasta el momento no hay pruebas de que el consumo prolongado de AINE produzca, a través de la menor síntesis de prostaglandinas, necrosis papilar y una nefropatía intersticial crónica, como ocurre con los analgésicos.

## OTRAS ENFERMEDADES TUBULOINTERSTICIALES

### Nefropatía por uratos

- Los pacientes con hiperuricemia pueden presentar tres clases de nefropatía. La *nefropatía aguda por ácido úrico* se debe a la precipitación de cristales de ácido úrico en los túbulo renales, sobre todo en los conductos colectores, que provoca obstrucción de las nefronas seguida de insuficiencia renal aguda. Esta forma es especialmente probable en los pacientes con leucemias y linfomas tratados con quimioterapia antineoplásica; los fármacos incrementan la destrucción de los núcleos de las células neoplásicas y aumentan la producción de ácido úrico. Éste, a continuación, precipita fácilmente en el medio ácido de los tubos colectores.
- La *nefropatía crónica por uratos* o nefropatía gotosa se observa en los pacientes con formas más prolongadas de

hiperuricemia. Las lesiones se atribuyen al depósito de cristales de urato monosódico en el medio ácido de los túbulo distales y los conductos colectores, así como del intersticio. *Estos depósitos producen imágenes histológicas bien definidas: son cristales birrefringentes en forma de agujas que ocupan las luces tubulares o el intersticio renal* (Fig. 21-46). Los uratos favorecen la formación de *tofus*, que suelen estar rodeados por células gigantes de cuerpo extraño, otros mononucleares y una reacción fibrosa (Capítulo 28). La obstrucción de los túbulo por los uratos produce atrofia y cicatrices tubulares. Además, suele haber engrosamiento de las arterias y arteriolas de estos riñones, dada la frecuente coexistencia de hipertensión en los pacientes gotosos. Clínicamente, la nefropatía por uratos es una enfermedad sutil asociada a defectos tubulares que puede progresar lentamente. Los pacientes con gota que desarrollan una verdadera nefropatía crónica suelen tener signos de mayor exposición al plomo, atribuible casi siempre al consumo de whisky destilado ilegalmente y contaminado con plomo.

- El tercer síndrome nefropático de la hiperuricemia es la *nefrolitiasis*: se encuentran cálculos de ácido úrico en un 22 %

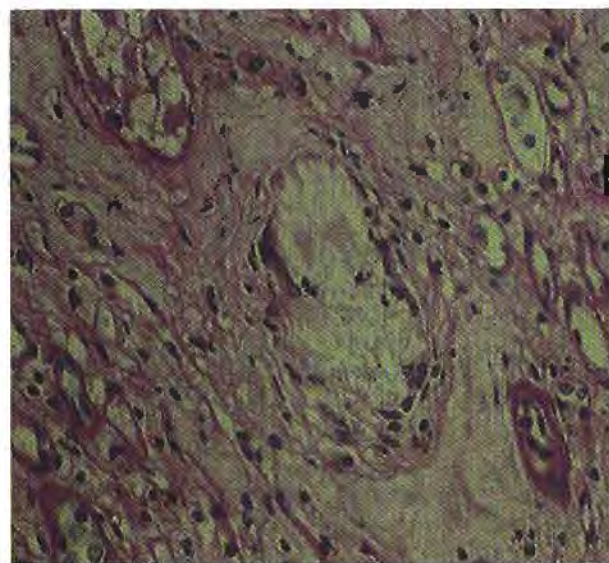


Figura 21-46

Cristales de urato en la médula renal. Obsérvense las células gigantes y la fibrosis que rodea a los cristales.

de los pacientes gotosos y en el 42 % de los que padecen hiperuricemia secundaria (véase más adelante el comentario sobre los cálculos renales).

### Hipercalcemia y nefrocalcinosis

Los procesos que cursan con hipercalcemia, como el hiperparatiroidismo, el mieloma múltiple, la intoxicación por la vitamina D, las metástasis óseas extensas, o el aporte excesivo de calcio (síndrome de leche-alcalinos) pueden favorecer la formación de cálculos de calcio en los riñones (nefrocalcinosis). En determinadas circunstancias, la calcinosis intensa puede dar lugar a una forma de nefropatía tubulointersticial crónica y de insuficiencia renal. La primera lesión inducida por la hipercalcemia ocurre a nivel intracelular en las células del epitelio tubular, y consiste en deformidad de las mitocondrias y en signos de lesión intracelular. A continuación pueden demostrarse depósitos de calcio en las mitocondrias, el citoplasma y la membrana basal. Posteriormente, los residuos celulares calcificados favorecen la obstrucción de las luces tubulares y producen atrofia obstructiva de las nefronas acompañada de fibrosis intersticial e inflamación crónica inespecífica. A veces se atrofian todas las áreas corticales drenadas por los túbuls calcificados, lo que explica que estos riñones muestren zonas de parénquima normal alternando con otras de tejido cicatrizal.

El defecto funcional más precoz es la incapacidad para formar una orina concentrada. También pueden verse otros defectos tubulares, como acidosis tubular, y nefritis con pérdida de sal. Al empeorar la lesión, se desarrolla lentamente una insuficiencia renal progresiva que suele deberse a la nefrocalcinosis, pero muchos de estos pacientes tienen también cálculos de calcio y pielonefritis secundaria.

### Mieloma múltiple

Los tumores malignos extrarrenales, especialmente los de estirpe hematopoyética, afectan a los riñones por diversos mecanismos (Tabla 21-11). Las lesiones más frecuentes son de carácter tubulointersticial, y se deben a las complicaciones del tumor (hipercalcemia, hiperuricemia, obstrucción de los uréteres) o de los tratamientos (irradiación, quimioterapia, infecciones de los pacientes inmunodeprimidos). A medida que aumenta la supervivencia de los pacientes con neoplasias malignas también lo hacen las complicaciones renales. Estudiare-

mos solamente las lesiones renales del *mieloma múltiple* que, a veces, dominan el cuadro clínico de los pacientes afectados por esta enfermedad.

La afectación renal es en ocasiones un signo funesto del mieloma múltiple; la mitad de los pacientes con esta enfermedad presenta insuficiencia renal. Son varios los factores que contribuyen a ella:

- **Proteinuria de Bence Jones y nefropatía por cilindros.** La primera causa de déficit de la función renal tiene relación con la proteinuria de Bence Jones, porque la insuficiencia renal guarda una buena correspondencia con la presencia y la magnitud de esa proteinuria, y es sumamente rara cuando no hay pérdida urinaria de proteínas. La nefrotoxicidad de las proteínas de Bence Jones se explica al parecer por dos mecanismos: en primer lugar, algunas cadenas ligeras son directamente tóxicas para las células epiteliales; cada tipo de cadena ligera tiene un poder nefrotóxico distinto. En segundo lugar, la proteína de Bence Jones se combina en medio ácido con la glucoproteína urinaria de Tamm-Horsfall y forma grandes cilindros de histología muy peculiar que obstruyen las luces tubulares y producen además una reacción inflamatoria peritubular (nefropatía por cilindros).
- **Amiloidosis**, que aparece en un 5 a 24 % de los pacientes con mieloma.
- **Nefropatía por cadenas ligeras.** En algunos pacientes, las cadenas ligeras se depositan en los glomérulos en forma no fibrilar produciendo una glomerulopatía (anteriormente descrita); o alrededor de los túbuls, provocando nefritis tubulointersticial.
- **Hipercalcemia e hiperuricemia**, que son frecuentes en estos pacientes.
- **Lesiones vasculares** propias de la población de edad avanzada que suele resultar afectada por el mieloma.
- **Obstrucción de la vía urinaria** acompañada de pielonefritis secundaria.

**MORFOLOGÍA.** Las lesiones tubulointersticiales del mieloma múltiple son bastante características. Los cilindros de Bence Jones forman masas amorfas de color rosado a azul, en ocasiones con láminas concéntricas, que rellenan y distienden la luz de los túbuls. Algunos de estos cilindros están rodeados por células gigantes multinucleadas que proceden de la reacción del epitelio tubular o de los fagocitos mononucleares (Fig. 21-47). Es frecuente que el epitelio que rodea a los cilindros se necrose y que el tejido intersticial próximo presente una reacción inflamatoria inespecífica. En ocasiones, los cilindros erosionan el trayecto que siguen desde los túbuls al intersticio y provocan en este último una reacción inflamatoria granulomatosa. También pueden encontrarse rasgos histológicos de amiloidosis, de nefropatía por cadenas ligeras, y de nefrocalcinosis e infección, que se describen en otro lugar.

Las manifestaciones clínicas de esta nefropatía son variadas. La forma más frecuente consiste en el desarrollo insidioso de *insuficiencia renal crónica*, que se agrava lentamente a lo largo de meses o años. Hay otra forma de aparición brusca que se manifiesta por *insuficiencia renal aguda* con oliguria. En estos casos, los factores desencadenantes son: la deshidra-

**Tabla 21-11. AFECTACIÓN DEL RIÑÓN POR NEOPLASIAS NO RENALES**

Invasión tumoral directa del parénquima renal
De uréteres (obstrucción)
De arterias (hipertensión vasculorrenal)
Hipercalcemia
Hiperuricemia
Amiloidosis
Excreción de proteínas anormales (mieloma múltiple)
Radioterapia
Quimioterapia
Infecciones
Glomerulopatía
Glomerulonefritis por inmunocomplejos (carcinomas)
Nefrosis lipoidea (enfermedad de Hodgkin)



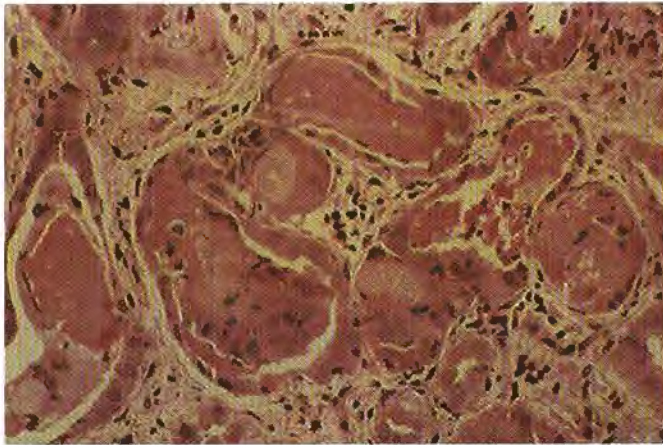


Figura 21-47

Riñón del mieloma. Obsérvense los cilindros tubulares rodeados por células multinucleadas. (Cortesía del Dr. C. Alpers, University of Washington, Seattle, WA.)

tación, la hipercalcemia, las infecciones agudas y el tratamiento con antibióticos nefrotóxicos. La *proteinuria* aparece en un 70 % de los pacientes con mieloma; la presencia de proteinuria importante no debida a cadenas ligeras (p. ej., de albúmina) sugiere la existencia de amiloidosis o de la glomerulopatía por cadenas ligeras.

## ENFERMEDADES DE LOS VASOS SANGUÍNEOS

Casi todas las enfermedades del riñón afectan secundariamente a los vasos sanguíneos. Las enfermedades vasculares generalizadas, como las distintas formas de vasculitis, afectan también a los vasos renales y suelen tener consecuencias clínicas importantes para el riñón. La hipertensión arterial, que se ha estudiado en el Capítulo 12, está íntimamente relacionada con el riñón porque las nefropatías pueden ser tanto una causa como una consecuencia de la elevación de la presión arterial<sup>70, 70a</sup>. En este capítulo estudiaremos la nefrosclerosis benigna y maligna y la estenosis de la arteria renal, las lesiones asociadas a la hipertensión y otras lesiones que afectan sobre todo a los vasos renales de pequeño calibre.

### Nefrosclerosis benigna

El término de *nefrosclerosis benigna* designa a un riñón cuyas arteriolas y arterias pequeñas presentan lesiones de esclerosis. La consecuencia de dichas lesiones es la isquemia focal del parénquima irrigado por los vasos estenosados con paredes engrosadas. En las necropsias se encuentra cierto grado de nefrosclerosis a medida que aumenta la edad, más intensa en las personas de raza negra que en las de raza blanca, y precediendo o no al desarrollo de hipertensión<sup>71</sup>. Sin embargo, la hipertensión y la diabetes mellitus aumentan la incidencia y gravedad de esas lesiones.

**Patogenia.** Hay dos procesos que colaboran en la inducción de las lesiones arteriales:

- Engrosamiento de la media y la íntima, en respuesta a los cambios hemodinámicos, a defectos genéticos o a ambos.
- Depósito de material hialino en las arteriolas debido, en parte, a la extravasación de las proteínas plasmáticas a través del endotelio lesionado y, en parte, al mayor depósito de matriz de la membrana basal.

**MORFOLOGÍA.** Macroscópicamente, los riñones son de tamaño normal o algo disminuido, y pesan entre 110 y 130 gramos. La corteza presenta una superficie finamente granulosa que recuerda al cuero (Fig. 21-48). Al corte se observa que la pérdida de masa renal se debe principalmente a adelgazamiento de la corteza.

En el examen histológico se observa un estrechamiento de la luz de las arteriolas y arterias de pequeño calibre, debido al engrosamiento y hialinización de sus paredes (Fig. 21-49) (*arteriolosclerosis hialina*).

Además de la hialinización arteriolar, las arterias arcuatas e interlobulillares muestran una lesión característica que consiste en hipertrofia de la media, duplicación de la lámina elástica y aumento de tejido miofibroblástico en la íntima, con la consiguiente estenosis de la luz. Esta lesión, llamada *hiperplasia fibroelástica*, acompaña con frecuencia a la arteriolosclerosis hialina y su intensidad aumenta con la edad y cuando existe hipertensión.

Como consecuencia del estrechamiento vascular, hay zonas de atrofia isquémica que consisten en:



Figura 21-48

Nefrosclerosis benigna. Detalle del aspecto macroscópico finamente granuloso, parecido al cuero, que ofrece la superficie de la corteza renal.

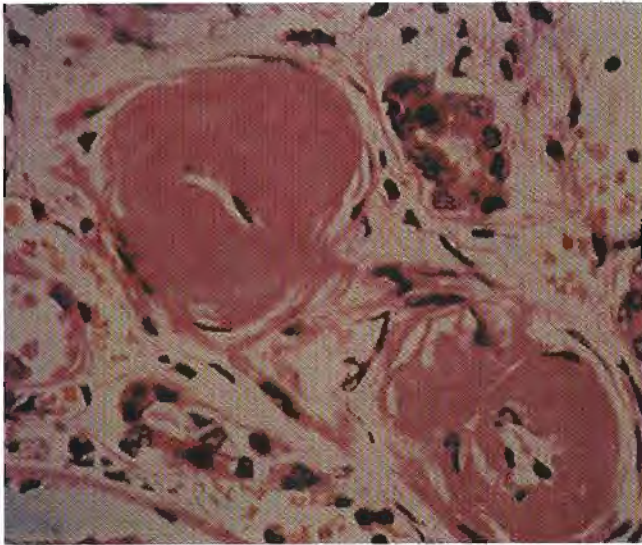


Figura 21-49

Arteriosclerosis hialina. Imagen a gran aumento de dos arteriolas con depósitos hialinos, marcado engrosamiento de las paredes y estrechamiento de la luz. (Cortesía del Dr. M. A. Venkatachalam, Department of Pathology, University of Texas Health Sciences Center, San Antonio, TX.)

1) focos de atrofia tubular y fibrosis intersticial, y 2) diversas alteraciones glomerulares, tales como colapso de la MBG, depósito de colágeno en el espacio de Bowman, fibrosis periglomerular y esclerosis total de los glomérulos.

**Manifestaciones clínicas.** La nefrosclerosis benigna no complicada rara vez produce insuficiencia renal o uremia. Suele haber disminución moderada del flujo plasmático renal, pero el FG es normal o ligeramente bajo. En ocasiones hay proteinuria leve. Ahora bien, hay tres grupos de hipertensos con nefrosclerosis benigna que están expuestos a la aparición de insuficiencia renal: los sujetos de raza negra; los pacientes con elevaciones más intensas de la presión arterial; y los pacientes con otra enfermedad subyacente, especialmente la diabetes. En estos casos, la insuficiencia renal sobreviene tras un período prolongado de hipertensión benigna, aunque la insuficiencia renal se desarrolla más rápidamente cuando aparece la fase acelerada o maligna de la hipertensión que se expone a continuación.

## Hipertensión maligna y nefrosclerosis acelerada

La nefrosclerosis maligna es la nefropatía que se asocia a la fase maligna o acelerada de la hipertensión arterial<sup>71, 71a</sup>. Esta forma espectacular de hipertensión puede aparecer alguna que otra vez en individuos previamente normotensos, pero con frecuencia se sobreañade a una hipertensión esencial benigna preexistente, a alguna forma de hipertensión secundaria o a una nefropatía crónica subyacente, especialmente a las glomerulonefritis o a la nefropatía por reflujo (Tabla 21-12). También es una causa frecuente de muerte por uremia en los pacientes con

esclerodermia. La hipertensión maligna es bastante rara, y se observa en un 1 a 5 % de todos los pacientes con hipertensión arterial. En su forma pura suele afectar a individuos jóvenes, predominando en los varones y en la raza negra.

**Patogenia.** No está claro el motivo que desencadena el paso de la hipertensión benigna a la forma maligna, pero se sospecha la siguiente secuencia de acontecimientos: el primer fenómeno podría ser alguna clase de lesión de los vasos renales. Esto se debe casi siempre a una hipertensión benigna prolongada que acaba por lesionar las paredes arteriolas, o puede surgir a partir de una arteritis o una coagulopatía. En cualquier caso, el resultado es el aumento de permeabilidad de los vasos de pequeño calibre al fibrinógeno y a otras proteínas del plasma, la lesión endotelial y el depósito de plaquetas. Así aparece la *necrosis fibrinoide* de las arteriolas y pequeñas arterias y la trombosis intravascular. Los factores mitógenos de las plaquetas (p. ej., el factor de crecimiento derivado de las plaquetas [PDGF]), las células plasmáticas y otras células producen hiperplasia de la íntima vascular, dando lugar a la arterioesclerosis hiperplásica típica de la hipertensión maligna y al ulterior estrechamiento de la luz vascular. Los riñones sufren isquemia intensa. Cuando hay lesiones acusadas en las arteriolas aferentes al glomérulo, el sistema renina-angiotensina se estimula fuertemente y, efectivamente, *los pacientes con hipertensión maligna tienen concentraciones plasmáticas notablemente elevadas de renina*. Esto da lugar a continuación a un ciclo de autoperpetuación en el que la angiotensina II produce vasoconstricción intrarrenal, y la consiguiente isquemia renal perpetúa la secreción de renina. Otros vasoconstrictores (p. ej., endotelina) y la pérdida de agentes vasodilatadores (como el óxido nítrico) también favorecen la vasoconstricción. Asimismo, aumentan las concentraciones de aldosterona, y la retención de sal contribuye indudablemente a la elevación de la presión arterial. Las consecuencias de dicha elevación sobre los vasos sanguíneos en todo el cuerpo se conocen con el nombre de *arteriosclerosis maligna* y el correspondiente proceso renal se denomina nefrosclerosis maligna.

Tabla 21-12. CLASES DE HIPERTENSIÓN

### Hipertensión primaria o esencial

#### Hipertensión secundaria

##### Renal

- Glomerulonefritis aguda
- Nefropatías crónicas
- Estenosis de la arteria renal
- Vasculitis renal
- Tumores productores de renina

##### Endocrina

- Hiperfunción corticosuprarrenal (síndrome de Cushing)
- Anticonceptivos orales
- Feocromocitoma
- Acromegalia
- Mixedema
- Tirotoxicosis (presión sistólica)

##### Vascular

- Coartación de aorta
- Poliarteritis nudosa
- Insuficiencia aórtica (presión sistólica)

##### Neurogénica

- Psicógena
- Hipertensión intracraneal
- Polineuritis, poliomielitis bulbar, otras

**MORFOLOGÍA.** En la inspección, el tamaño de los riñones depende de la duración e intensidad de la enfermedad hipertensiva. La superficie cortical puede mostrar hemorragias puntiformes (petequias) debidas a la rotura de las arteriolas o los capilares glomerulares, comunicando a este órgano el aspecto característico del riñón «picado por pulgas».

Hay dos alteraciones histológicas de los vasos sanguíneos que caracterizan a la hipertensión maligna (Fig. 21-50):

- **Necrosis fibrinoide de las arteriolas.** Aparece como una lesión granulosa eosinófila de las paredes vasculares con positividad para la tinción de la fibrina utilizando las técnicas histoquímicas o de inmunofluorescencia. Además, suele haber un infiltrado inflamatorio dentro de la pared vascular, dando lugar al término de **arteriolitis necrosante**.
- En las arterias interlobulillares y las arteriolas hay engrosamiento de la íntima debido a una proliferación de células musculares lisas elongadas, dispuestas concéntricamente y de una fina cubierta concéntrica de colágeno. Esta lesión, llamada **arteriolitis hiperplásica** o en capas de cebolla, mantiene buena correlación con la insuficiencia renal en la hipertensión maligna. A veces, los glomérulos se necrosan y aparecen infiltrados por neutrófilos, y pueden verse trombos en los capilares glomerulares (**glomerulitis necrosante**). Las lesiones arteriolas y arteriales producen una estenosis considerable de todas las luces vasculares, seguida de atrofia isquémica e infartos situados distalmente a los vasos anormales.

**Evolución clínica.** El cuadro completo de la hipertensión maligna cursa con presiones diastólicas superiores a 130 mm Hg, retinopatía con edema de papila, encefalopatía, alteraciones cardiovasculares e insuficiencia renal. Casi siempre, los primeros síntomas se deben a la hipertensión intracraneal, con

cefaleas, náuseas, vómitos y trastornos visuales, entre los que predominan los escotomas o manchas ciegas del campo visual. A veces se observan «crisis hipertensivas» que consisten en episodios de pérdida de la conciencia incluso con convulsiones. Al comienzo del ascenso rápido de la presión arterial hay proteinuria intensa y hematuria microscópica o, a veces, macroscópica, pero sin alteración de la función renal. Sin embargo, pronto aparece insuficiencia renal. Este cuadro constituye una verdadera urgencia médica, ya que exige la aplicación inmediata de un tratamiento antihipertensivo energético para impedir que aparezcan lesiones renales irreversibles. Antes de que se utilizaran los nuevos hipotensores, la hipertensión maligna tenía una mortalidad del 50 % en un plazo de 3 meses desde el comienzo, cifra que alcanzaba el 90 % al cabo de 1 año. Actualmente, alrededor del 75 % de los pacientes sobreviven 5 años, y un 50 % conservan la misma función renal que antes de sufrir la crisis.

## Estenosis de la arteria renal

La estenosis unilateral de la arteria renal es una causa poco frecuente de hipertensión, y da cuenta del 2 al 5 % de los casos, pero tiene importancia por ser una forma potencialmente curable de hipertensión, ya que el tratamiento quirúrgico cura un 70 a 80 % de los casos en seres humanos cuidadosamente seleccionados<sup>72</sup>. Además, muchos de los primeros conocimientos sobre los mecanismos renales de la hipertensión arterial provienen de los estudios realizados experimentalmente y en seres humanos sobre la estenosis de la arteria renal.

**Patogenia.** Los clásicos experimentos de Goldblatt<sup>73</sup> en 1934 demostraron que el pinzamiento de una arteria renal en el perro producía hipertensión y que la intensidad de la misma era proporcional aproximadamente al grado de constricción ejercida. Los experimentos posteriores en ratas confirmaron estos resultados, y con el tiempo se comprobó que la respuesta hipertensiva se debía, al menos inicialmente, al estímulo de la secreción de renina por las células del aparato yuxtaglomerular seguido de la producción de un agente vasoconstrictor: la

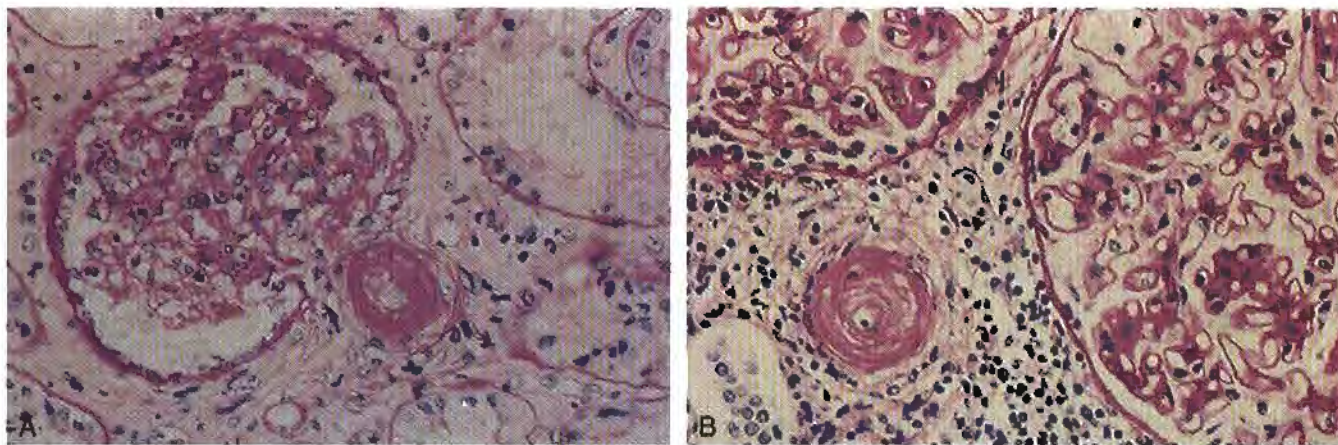


Figura 21-50

Hipertensión maligna. A, Necrosis fibrinoide de la arteriola aferente (tinción con PAS). B, Arteriolitis hiperplásica (lesión en capas de cebolla). (Cortesía del Dr. H. Renke, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

angiotensina II. Hay un alto porcentaje de pacientes con hipertensión vascularrenal que tienen niveles elevados de renina en el plasma o en la vena renal y en casi todos ellos desciende la presión arterial al administrarles antagonistas de la angiotensina II. Además, la hipersecreción de renina por un solo riñón puede normalizarse con la revascularización renal, lo que se acompaña de descenso de la presión arterial. Ahora bien, existen otros factores que contribuyen a la hipertensión vascularrenal una vez que el sistema renina-angiotensina la ha puesto en marcha, como es la *retención de sodio* y, posiblemente, la endotelina y la pérdida de óxido nítrico.

**MORFOLOGÍA.** La causa más frecuente de estenosis de la arteria renal (70 % de los casos) es una placa aterosclerótica que ocluye el origen de la arteria renal. Esta lesión se observa más frecuentemente en los varones, y su incidencia aumenta con la edad avanzada y la diabetes mellitus. La placa suele ser concéntrica y a menudo se complica con trombosis sobreañadida.

La segunda forma de lesión que provoca estenosis es la llamada **displasia fibromuscular** de la arteria renal. Se trata de un grupo heterogéneo de lesiones caracterizadas por engrosamiento fibroso o fibromuscular que puede afectar a la íntima, la media o la adventicia de la arteria. Por ello se distinguen la **hiperplasia de la íntima, de la media y de la adventicia**, siendo más frecuente con mucho la de la media (Fig. 21-51). En conjunto, estas estenosis son más frecuentes en la mujer y suelen aparecer a edades más tempranas (es decir, en los decenios tercero y cuarto). Las lesiones pueden consistir en un estrechamiento único y bien delimitado o en una serie de estenosis situadas generalmente en la porción media o distal de la arteria renal. Las lesiones pueden afectar también a las ramas segmentarias y a veces son bilaterales.



Figura 21-51

Displasia fibromuscular de la arteria renal, de tipo de la media (tinción de las fibras elásticas). Marcado engrosamiento fibroso de la media, con estenosis de la luz. (Cortesía del Dr. Seymour Rosen, Beth Israel Hospital, Boston, MA.)

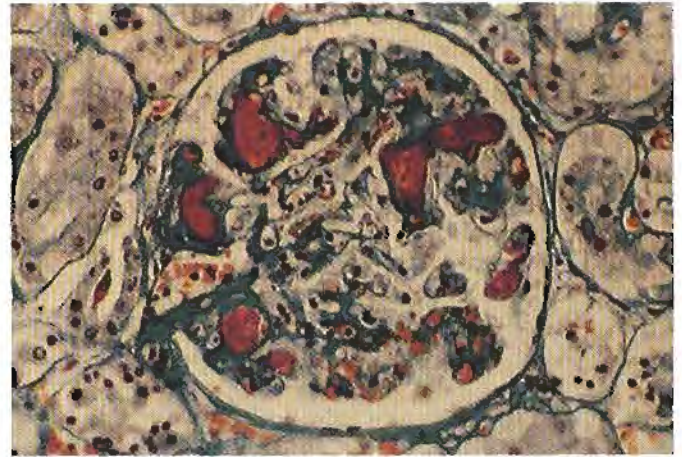


Figura 21-52

Tinción de la fibrina mostrando trombos de plaquetas-fibrina (en rojo) en los capilares glomerulares, hallazgo característico de los procesos microangiopáticos.

El riñón, sometido a isquemia, suele ser de menor tamaño y muestra atrofia isquémica difusa, con glomerulos apiñados, túbulos atróficos, fibrosis intersticial y focos de infiltrado inflamatorio. Las arteriolas del riñón isquémico suelen quedar protegidas de las consecuencias de la elevación de la presión, por lo que muestran lesiones arterioscleróticas poco intensas, en contraste con el riñón contralateral no isquémico, que ofrece una arteriosclerosis hialina cuya intensidad depende de la gravedad de la hipertensión previa.

**Evolución clínica.** Son escasos los signos característicos que permiten sospechar una estenosis de la arteria renal y, en general, estos pacientes se parecen a los que padecen hipertensión esencial. En ocasiones puede oírse un ruido al auscultar los riñones. La elevación de la renina en el plasma o en la vena renal, la respuesta a los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, la gammagrafía renal y la pielografía intravenosa pueden ayudar al diagnóstico, pero para localizar la lesión estenosante es necesaria la arteriografía. Como se ha señalado, el porcentaje de curaciones con la intervención quirúrgica es del 70 al 80 % en casos bien seleccionados.

### Microangiopatías trombóticas

Como se expuso en el Capítulo 14, este grupo de procesos que ofrecen manifestaciones clínicas comunes *se caracterizan morfológicamente por trombosis de los capilares y arteriolas de todo el cuerpo* (Fig. 21-52) y *clínicamente por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y, en ciertos casos, insuficiencia renal*<sup>74</sup>. Esta última se asocia a la formación de trombos plaquetarios o de plaquetas y fibrina que aparecen en las arterias interlobulillares y los glomerulos renales, junto con necrosis y engrosamiento de las paredes vasculares (Fig. 21-52).

La clasificación de estas enfermedades es algo confusa debido a que existen dos procesos, el síndrome hemolítico-urémico (SHU) y la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT), que ofrecen una superposición considerable; en efecto, ambas se conocen ahora como síndrome SHU/PTT<sup>74</sup>. Una clasificación que resulta útil por ser etiológica y nosológica a la vez es la siguiente:

1. El SHU infantil clásico, que se asocia casi siempre a una infección intestinal por bacterias que liberan verocitotoxina.
2. SHU del adulto, asociado a:
  - a. Infecciones.
  - b. Anticuerpos antifosfolípidos.
  - c. Complicaciones del embarazo y de los anticonceptivos.
  - d. Enfermedades de los vasos renales, como esclerodermia e hipertensión.
  - e. Agentes de la quimioterapia anticoplásica y fármacos inmunosupresores.
3. SHU/PTT idiopático.

Las alteraciones morfológicas pueden parecerse a las observadas en la hipertensión maligna, pero en estos procesos las lesiones pueden desarrollarse antes de que aparezca hipertensión o incluso en ausencia de la misma.

**Patogenia.** Aunque las causas pueden ser variadas, hay dos procesos que dominan la secuencia de los fenómenos patogénicos: 1) *lesión y activación del endotelio* seguidas de trombosis intravascular y 2) *agregación plaquetaria*. Ambos fenómenos producen *obstrucciones vasculares y vasoconstricción* que desencadenan isquemia distal<sup>75</sup>.

**Lesión endotelial.** Los factores desencadenantes de la lesión y activación endotelial, como se señala en los Capítulos 3 y 12, pueden ser: endotoxinas y citotoxinas bacterianas, citocinas, virus, fármacos o, posiblemente, anticuerpos antiendoteliales. En el SHU infantil asociado a infecciones intestinales con diarrea, el factor responsable es claramente, como veremos, la *verocitotoxina*<sup>76</sup>. Recientemente se ha comprobado que este agente, aún sin caracterizar, que se encuentra en el suero de los pacientes con SHU tanto idiopático como secundario, produce *apoptosis* de las células epiteliales de los cultivos<sup>76</sup>. Sin embargo, debemos admitir que, en muchos casos, la endotoxina relacionada con el endotelio se desconoce.

La lesión endotelial puede provocar la microangiopatía por varios mecanismos:

- La denudación del endotelio deja al descubierto una ECM subendotelial con posible poder trombógeno.
- La menor producción de prostaglandina I<sub>2</sub> y de óxido nítrico (factores que producen normalmente vasodilatación e inhiben la agregación plaquetaria) incrementa la agregación plaquetaria y produce vasoconstricción. Ésta puede ser inducida también por la endotelina de origen endotelial. Las células endoteliales también pueden ser *activadas* y aumentar así su adhesividad a los leucocitos, lo cual favorece la trombosis, como se describe en el Capítulo 5.
- Las células endoteliales elaboran multímeros anormales del factor de von Willebrand que producen agregación de las plaquetas (Capítulo 14).

**Aggregación plaquetaria.** Como muchos trombos del SHU/PTT están formados en gran parte por plaquetas agregadas y escasa fibrina, se han investigado los factores séricos que producen agregación plaquetaria o que causan niveles bajos de los productos que normalmente *inhiben* la agregación plaquetaria. Éstos son los multímeros anormalmente grandes del factor de von Willebrand y ciertas proteasas, como la proteasa de cisteína llamada calpaina, de dudoso origen. Cabe suponer que algunos de estos factores inducen la agregación activando las glucoproteínas de la superficie de las plaquetas (Capítulo 5). Sin embargo, no está claro si los defectos plaquetarios son primarios o secundarios al trastorno funcional del endotelio. Como hemos señalado, las células endoteliales lesionadas elaboran multímeros anormales del factor de von Willebrand.

## SÍNDROME HEMOLÍTICO-URÉMICO CLÁSICO (INFANTIL)

Éste es el síndrome hemolítico-urémico mejor caracterizado, pues hasta un 75 % de los casos aparecen en los niños que han tenido una infección intestinal por *E. coli* productor de verocitotoxina (p. ej., el tipo O157:H7)<sup>77</sup>. Las verocitotoxinas (así llamadas porque lesionan las células *Vero* en los cultivos) se parecen a las toxinas *Shiga* producidas por *Shigella* y descritas en el Capítulo 9. Se han estudiado algunas epidemias debidas a la ingestión de carne picada (para hacer hamburguesas) infectada.

Esta enfermedad es una de las principales causas de insuficiencia renal aguda en los niños. Se caracteriza por el *comienzo brusco, casi siempre tras unos pródromos gastrointestinales o pseudogripales, de manifestaciones hemorrágicas* (especialmente hematemesis y melenas), *oliguria intensa, hematuria, anemia hemolítica microangiopática y, en algunos casos, por alteraciones neurológicas importantes*. La mitad aproximadamente de los pacientes tienen hipertensión.

La *patogenia* de este síndrome está relacionada claramente con la toxina de tipo Shiga, que tiene efectos diversos sobre el endotelio, aumenta la adhesión de los leucocitos, la producción de endotelina y la pérdida del óxido nítrico endotelial (que favorecen la vasoconstricción) y, en presencia de citocinas como el TNF, favorece la lisis del endotelio. Estos efectos sobre el endotelio incrementan la trombosis y la vasoconstricción provocando la característica microangiopatía. La verocitotoxina también se une a los hematíes, activa a los monocitos, y altera la función plaquetaria.

**MORFOLOGÍA.** Macroscópicamente, los riñones muestran necrosis de la corteza renal que puede ser difusa o parcelar (se describe más adelante). Al examen microscópico hay engrosamiento de las paredes de los capilares glomerulares debido en gran parte a hinchazón endotelial y subendotelial, y a los depósitos de un material parecido a la fibrina en las luces capilares, por debajo del endotelio, y en el mesangio. Las arteriolas interlobulillares y aferentes muestran necrosis fibrinoide e hiperplasia de la íntima, y con frecuencia están obstruidas por trombos.

Si la insuficiencia renal se trata correctamente con diálisis, la mayoría de los pacientes se recupera en cuestión de semanas. Sin embargo, a largo plazo (15 a 25 años) el pronóstico no siempre es tan favorable. En un estudio, sólo 10 de un total de 25 pacientes mantenían una función renal normal, y 7 tenían insuficiencia renal crónica<sup>78</sup>.

## SÍNDROME HEMOLÍTICO-URÉMICO DEL ADULTO/PÚRPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA

El SHU/PTT aparece en los adultos en diversas circunstancias:

1. Asociado a infecciones, como la fiebre tifoidea, la septicemia por *E. coli*, infecciones virales y shigelosis (SHU post-infeccioso). La endotoxina o toxina de Shiga (de la especie *Shigella*) desempeña un papel en la patogenia de estos casos.
2. En el síndrome antifosfolípidos, tanto primario como secundario al LES (anticoagulante lúpico). Este síndrome se describe con detalle en el Capítulo 5. Las lesiones renales de la microangiopatía tienen tendencia a ser más crónicas: la desaparición de los trombos glomerulares produce cambios similares a los de la glomerulonefritis membranoproliferativa.
3. En las mujeres, en relación con las complicaciones del embarazo (hemorragia placentaria) o del posparto. La llamada insuficiencia renal posparto suele aparecer tras un embarazo sin incidencias, un día o unos meses después del parto, y se caracteriza por anemia hemolítica microangiopática, oliguria, anuria y, al principio, hipertensión ligera. Este proceso es de pronóstico grave, aunque los casos más leves pueden recuperarse.
4. Asociado a enfermedades vasculares del riñón, como la esclerodermia y la hipertensión maligna.
5. En los pacientes tratados con fármacos antineoplásicos e inmunosupresores, como mitomicina, ciclosporina, bleomicina y cisplatino.

## SHU/PTT IDIOPÁTICA

La PTT idiopática clásica antes descrita (Capítulo 14) se manifiesta por fiebre, síntomas neurológicos, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica, y por la presencia de trombos en los capilares glomerulares y las arteriolas aferentes. Esta enfermedad es más frecuente en las mujeres, y la mayoría de las pacientes tienen menos de 40 años. La PTT idiopática y varias formas del SHU ofrecen muchos rasgos comunes tanto clínicamente como desde el punto de vista morfológico. Sin embargo, la afectación del sistema nervioso central es el rasgo predominante de la PTT clásica, mientras que la participación renal aparece sólo en un 50 % aproximadamente de los pacientes. En el riñón, se encuentran trombos granulosos eosinófilos, sobre todo en la parte terminal de las arterias interlobulillares, arteriolas aferentes y capilares glomerulares. Los trombos están formados principalmente por plaquetas y se encuentran en las arteriolas de muchos órganos de todo el cuerpo. Esta enfermedad tenía antiguamente una elevada mortalidad, pero ahora se ha reducido a menos del 50 % gracias a las transfusiones de recambio y al tratamiento con corticosteroides.

## OTROS PROCESOS VASCULARES

### Isquemia renal aterosclerótica

Hemos visto que la estenosis aterosclerótica renal unilateral puede producir hipertensión. Cuando el proceso es *bilateral*, lo que suele diagnosticarse de forma concluyente por arteriografía, ahora parece ser una causa bastante frecuente de isquemia crónica asociada a insuficiencia renal en los individuos de edad avanzada y, a veces, sin que exista hipertensión arterial<sup>71, 79</sup>. La importancia de diagnosticar este proceso se debe a que la revascularización quirúrgica evita que prosiga el deterioro de la función renal.

### Enfermedad ateroembólica renal

Las embolias de los vasos intrarrenales por fragmentos desprendidos de placas ateromatosas situadas en la aorta o en las arterias renales se observan en los ancianos con aterosclerosis intensa, especialmente después de intervenciones quirúrgicas sobre la aorta abdominal, de aortografías o de cateterismos intraaórticos. Estas embolias pueden detectarse en las paredes de las arterias arcuatas e interlobulillares gracias a que contienen cristales de colesterol con el aspecto de hendiduras romboidales (Fig. 21-53). Las consecuencias clínicas de estas embolias ateromatosas varían de acuerdo con el número de émbolos y con el estado previo de la función renal. Con frecuencia parecen de importancia funcional, pero los ancianos pueden presentar insuficiencia renal aguda si ya tenían comprometida la función renal, sobre todo después de someterse a una intervención abdominal para reparar un aneurisma aterosclerótico.

### Nefropatía de la enfermedad de células falciformes

Tanto la forma homocigótica como la heterocigótica de la drepanocitosis pueden producir diversas alteraciones estructu-



Figura 21-53

Embolia ateromatosa con las típicas hendiduras de colesterol en la arteria interlobulillar.

rales y funcionales del riñón, algunas de las cuales pocas veces afortunadamente se traducen en alteraciones clínicas importantes, y que se conocen como nefropatía falciforme.

Las manifestaciones más frecuentes son *hematuria* y *disminución de la capacidad de concentración de la orina*. Se supone que esto se debe en gran parte a la falciformación rápida que ocurre en el medio hipertónico e hipóxico de la médula renal, lo que aumenta la viscosidad de la sangre a su paso por los vasos rectos, seguida de estancamiento sanguíneo y disminución del flujo. Tanto los homocigotos como los heterocigotos pueden sufrir focos dispersos de *necrosis papilar* que a veces se acompaña de cicatrices en la corteza. También es frecuente la *proteinuria*, que aparece en un 30 % de los pacientes y que suele ser de leve o moderada, aunque en ocasiones aparece un franco síndrome nefrótico acompañado de una lesión glomerular membranoproliferativa.

### Necrosis cortical difusa

Este proceso poco frecuente aparece sobre todo después de una urgencia obstétrica, como la *abruptio placentae* (desprendimiento prematuro de la placenta), del shock séptico o de una intervención quirúrgica importante. El proceso, cuando es bilateral y simétrico, siempre es mortal, pero la necrosis cortical en focos dispersos puede ser compatible con la vida. La destrucción de la corteza ofrece todos los signos clásicos de la necrosis isquémica. Se encuentran microtrombos glomerulares y arteriulares en algunos casos, pero desde luego no en todos; cuando existen, contribuyen claramente a la necrosis y a las lesiones renales. Se cree que este proceso se debe a coagulación intravascular diseminada (Capítulo 5) y a vasoconstricción.

**MORFOLOGÍA.** Las alteraciones macroscópicas de la necrosis isquémica masiva se circunscriben claramente a la corteza (Fig. 21-54). La imagen histológica es la de un infarto isquémico agudo. Puede haber lesiones focales, y áreas de corteza mejor conservadas. Las trombosis intravasculares e intraglomerulares a veces son muy marcadas, aunque suelen ser focales y, en ocasiones, existe necrosis aguda de arterias pequeñas y capilares. En los glomerulos hay hemorragias junto con precipitados de fibrina en los capilares glomerulares.

La necrosis cortical masiva es un proceso grave, pues da lugar a anuria brusca, que acaba rápidamente en la muerte por uremia. Los casos de afectación focal o unilateral son compatibles con la vida.

### Infartos renales

Los riñones son sitios favoritos para la aparición de infartos, puesto que el 25 % del gasto cardíaco pasa por estos órganos. En la aterosclerosis avanzada y en la vasculitis aguda de la panarteritis nudosa, la trombosis puede causar oclusiones arteriales, pero la mayoría de los infartos se debe a embolias. El origen principal de las mismas es la trombosis mural de la aurícula y el ventrículo izquierdos como consecuencia de infartos de miocardio. La endocarditis vegetante, la trombosis de los aneurismas aórticos y la aterosclerosis aórtica son otros procesos, menos frecuentes, que originan embolias.



Figura 21-54

Necrosis cortical difusa. Las áreas necrótico-isquémicas de aspecto pálido se circunscriben a la corteza y a las columnas de Bertini.

**MORFOLOGÍA.** Como el riego arterial del riñón es de tipo «terminal», la mayoría de los infartos son de la variedad anémica o «pálida». Pueden ser únicos o múltiples y bilaterales. A las 24 horas están bien delimitados y forman áreas pálidas, blanco-amarillentas que a veces contienen focos irregulares de coloración hemorrágica. Suelen estar rodeados por una corona de intensa hiperemia.

Al corte tienen forma de cuña, con la base en la superficie del órgano y el vértice apuntando a la médula. Puede haber un estrecho reborde de tejido cortical que ha quedado respetado gracias a la circulación colateral procedente de la cápsula. Con el tiempo, estas zonas de necrosis isquémica aguda sufren una fibrosis progresiva que produce **cicatrices pálidas blanco-grisáceas** deprimidas en forma de V. Los cambios histológicos del infarto renal son los propios de la necrosis isquémica por coagulación descritos en el Capítulo 1.

Muchos infartos renales son silenciosos desde el punto de vista clínico. A veces hay dolor espontáneo y provocado en el ángulo costovertebral, asociado a hematuria intermitente. Los grandes infartos renales son una causa bien conocida de hipertensión.

## OBSTRUCCIÓN DE LA VÍA URINARIA (UROPATÍA OBSTRUCTIVA)

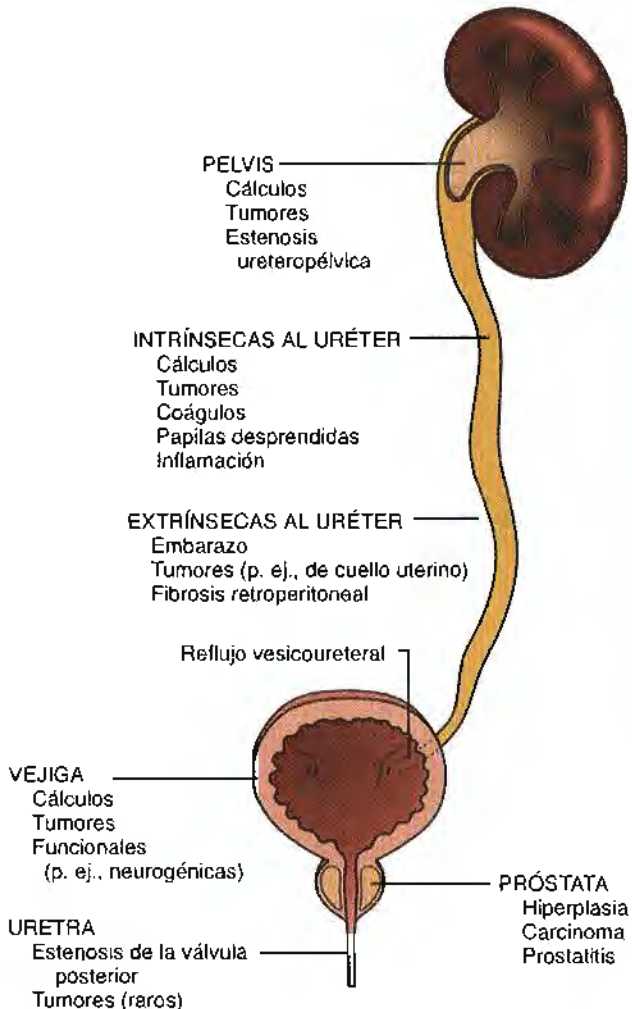
El diagnóstico de obstrucción urinaria es importante, porque la obstrucción aumenta la predisposición a las infecciones y a la formación de cálculos, y si no se resuelve provoca una atrofia renal definitiva llamada *hidronefrosis* o *uropatía obstructiva*. Afortunadamente, hay muchas causas de obstrucción que pueden corregirse quirúrgicamente o combatirse médicamente.

La obstrucción puede ser brusca o insidiosa, parcial o completa, unilateral o bilateral; puede ocurrir a cualquier nivel del sistema urinario, desde la uretra hasta la pelvis renal. Puede

obedecer a causas *intrínsecas* de las vías urinarias o a lesiones *extrínsecas* que comprimen el uréter. Las causas habituales son (Fig. 21-55):

1. *Anomalías congénitas*: válvulas uretrales posteriores y estenosis uretrales, estenosis del meato, obstrucción del cuello vesical; estenosis u obstrucción de la unión ureteropélvica; reflujo vesicoureteral intenso.
2. *Cálculos urinarios*.
3. *Hipertrafia prostática benigna*.
4. *Tumores*: carcinoma de próstata, tumores de vejiga, procesos malignos vecinos (linfoma retroperitoneal), carcinoma de cuello uterino o de útero.
5. *Procesos inflamatorios*: prostatitis, ureteritis, uretritis, fibrosis retroperitoneal.
6. *Papilas o coágulos sanguíneos desprendidos*.
7. *Embarazo normal*.
8. *Prolapso uterino y cistocele*.
9. *Trastornos funcionales*: neurogénicas (lesiones de la médula espinal) y otras alteraciones funcionales del uréter o la vejiga (consideradas con frecuencia como *obstrucción funcional*).

*Hidronefrosis es el término que se utiliza para describir la dilatación de la pelvis y los cálices renales acompañada de atrofia progresiva del riñón que aparece como consecuencia de la obstrucción al flujo de salida de la orina.* Aunque la obstrucción sea completa, la filtración glomerular se mantiene durante algún tiempo, porque el filtrado pasa retrógradamente al intersticio y a los espacios perirrenales y es drenado en último término por los linfáticos hacia el sistema venoso. A consecuencia de esa filtración sostenida, los cálices y la pelvis se dilatan, a veces intensamente. La elevada presión de la pelvis se transmite retrógradamente por los conductos colectores hasta la corteza produciendo atrofia renal, pero también comprime a los vasos de la médula, dando lugar a reducción del flujo plasmático en la parte interna de la médula. Estos defectos vasculares de la médula renal son reversibles, pero si se prolongan, la obstrucción producirá trastornos funcionales de la médula. De acuerdo con esto, las primeras alteraciones funcionales son principalmente tubulares y se manifiestan por deterioro de la capacidad de concentración. Sólo después comienza a disminuir el FG. *La obstrucción desencadena también una reacción inflamatoria intersticial, mediada por leucocitos y células tubulares activadas, que da lugar finalmente a fibrosis intersticial por mecanismos parecidos a los expuestos anteriormente (véase Fig. 21-15)*<sup>80</sup>.



**MORFOLOGÍA.** Cuando la obstrucción es brusca y completa, la disminución del filtrado suele producir dilatación ligera de la pelvis y los cálices, pero a veces se atrofia también el parénquima renal. Si la obstrucción es incompleta o intermitente, no se anula la filtración glomerular y se desarrolla una dilatación progresiva. Según la altura a que se encuentre el obstáculo, la dilatación puede afectar primero a la vejiga, al uréter y luego al riñón.

Macroscópicamente, el aumento de tamaño del riñón puede ser ligero o enorme. Los primeros hallazgos son los de una dilatación simple de la pelvis y los cálices, pero además suele haber inflamación intersticial aunque no haya infección. En los casos crónicos aparece un cuadro de atrofia tubular cortical con intensa fibrosis intersticial difusa. Hay desaparición progresiva de los vértices de las pirámides que, al final, se convierten en una cavidad. En casos más avanzados, el riñón puede transformarse en una estructura quística de paredes delgadas con un diámetro de hasta 15 a 20 cm (Fig. 21-56) acompañada de intensa atrofia parenquimatosa, desaparición completa de las pirámides y adelgazamiento de la corteza.

**Evolución clínica.** La *obstrucción aguda* puede provocar dolor atribuible a la distensión del sistema colector o de la cápsula renal. En su mayor parte, los primeros síntomas se deben al proceso básico causante de la hidronefrosis. Por ejemplo, los cálculos alojados en los uréteres pueden producir cólicos renales, y el aumento de tamaño de la próstata puede dar síntomas vesicales.

La *hidronefrosis unilateral, completa o parcial, puede ser silenciosa durante mucho tiempo*, ya que el riñón indemne es capaz de mantener una función renal suficiente. A veces, este proceso se descubre al realizar una pielografía intravenosa. Es lamentable que esta enfermedad tenga tendencia a permanecer

Figura 21-55

Lesiones obstructivas del aparato urinario.





Figura 21-56

Hidronefrosis con importante dilatación de la pelvis y los cálices y adelgazamiento del parénquima renal.

asintomática, porque se ha demostrado que en sus primeras fases, posiblemente unas pocas semanas, el alivio de la obstrucción es capaz de lograr la recuperación de la función normal. La *ecografía* es una técnica no invasora que permite el diagnóstico de la uropatía obstructiva.

En la *obstrucción parcial bilateral*, el primer indicio es la pérdida del poder de concentración de la orina, que se manifiesta por poliuria y nicturia. Algunos pacientes presentan acidosis tubular distal adquirida, pérdida abundante de sal, litiasis renal secundaria, y un cuadro típico de *nefritis tubulointersticial* con cicatrices y atrofia de las papilas y la médula. En estos pacientes es frecuente la hipertensión.

La *obstrucción bilateral completa* produce oliguria o anuria y es incompatible con la prolongación de la vida, salvo que se resuelva la obstrucción. Curiosamente, después de eliminar una obstrucción urinaria completa aparece *diuresis* (poliuria) postobstructiva, que puede ser masiva, excretándose por el riñón orina abundante y rica en cloruro sódico.

## UROLITIASIS (CÁLCULOS RENALES)

Los cálculos pueden formarse a cualquier nivel del sistema urinario, pero la mayoría lo hace en los riñones. La urolitiasis es un problema clínico frecuente que afecta al 5 a 10 % de los estadounidenses a lo largo de su vida<sup>81</sup>. Es más habitual en los varones que en las mujeres, y la edad máxima de aparición está entre los 20 y 30 años. Hace mucho que se conoce la predisposición hereditaria a la formación de cálculos. Muchos de los errores congénitos del metabolismo, como la gota, la cistinuria, y la hiperoxaluria primaria, son buenos ejemplos de una enfermedad hereditaria caracterizada por la producción y excreción excesiva de sustancias capaces de formar cálculos.

**Etiología y patogenia.** Hay cuatro tipos de cálculos<sup>81, 82</sup> (Tabla 21-13): 1) la mayoría (alrededor del 75 %) son cálculos que contienen calcio y están formados principalmente por oxalato cálcico o por oxalato cálcico mezclado con fosfato cálcico; 2) un 15 % son los llamados cálculos triples o cálculos de estruvita, compuestos por fosfato amónico magnésico; 3) un 6 % son cálculos de ácido úrico; y 4) un 1 a 2 % están formados por cistina. Todos los cálculos tienen una matriz orgánica de mucoproteínas que constituye el 1 al 5 % del peso del cálculo. Hay muchas causas capaces de explicar la aparición y crecimiento de los cálculos, pero el factor más importante es la mayor concentración urinaria de las sustancias que componen los cálculos, hasta el punto de que superan su solubilidad en la orina (supersaturación). En los pacientes metabólicamente normales, la supersaturación también puede estar favorecida por la disminución del volumen de la orina.

Los cálculos de oxalato cálcico (Tabla 21-13) se acompañan, en casi un 5 % de los pacientes de hipercalcemia e hiper calciuria debidas a hiperparatiroidismo, osteopatías difusas, sarcoidosis y otros estados de hipercalcemia. Alrededor del 55 % de los pacientes tienen hiper calciuria sin hipercalcemia. Esto se debe a varios factores, como son: absorción excesiva de calcio en el intestino (*hiper calciuria absorptiva*), disminución intrínseca de la reabsorción tubular del calcio en el riñón (*hiper calciuria renal*) o *hiper calciuria idiopática de ayuno con función paratiroidea normal*. Hasta un 20 % se acompañan de mayor secreción de ácido úrico (*nefrolitiasis cálcica e hiperuricosúrica*), con o sin hiper calciuria. El mecanismo de la formación de los cálculos en este caso implica la formación de un núcleo («nucleación») de oxalato cálcico por acción de los cristales de ácido úrico en los conductos colectores. Un 5 % de los cálculos se asocian a *hiperoxaluria*, bien hereditaria (oxaluria primaria) o, más a menudo, adquirida por absorción intestinal excesiva en los pacientes con enfermedades intestinales. Esta última forma, llamada *hiperoxaluria intestinal*,

Tabla 21-13. PREVALENCIA DE ALGUNOS TIPOS DE CÁLCULOS RENALES

	Porcentaje de todos los cálculos
<b>Cálculos de calcio (oxalato, fosfato)</b>	75
Hiper calciuria idiopática (50 %)	
Hiper calciuria e hiper calcemia (10 %)	
Hiper oxaluria (5 %)	
Intestinal (4.5 %)	
Primaria (0.5 %)	
Hiper uricosuria (20 %)	
Hipocitraturia	
Sin alteración metabólica conocida (15-20 %)	
<b>Cálculos de estruvita (fosfato amónico-magnésico)</b>	10-15
<b>Cálculos de ácido úrico</b>	6
Asociados a hiper uricemia	
Asociados a hiper uricosuria	
Idiopáticos (50 % de cálculos de uratos)	
<b>Cálculos de cistina</b>	1-2
<b>Otros o desconocidos</b>	± 10

aparece también en los vegetarianos, porque gran parte de su dieta es rica en oxalatos. La *hipocitraturia* asociada a acidosis y a diarrea crónica es un proceso de causa desconocida capaz de producir cálculos de calcio. En un porcentaje variable de pacientes con cálculos de calcio no puede encontrarse ninguna causa (litiasis cálcica idiopática).

Los cálculos de fosfato amónico magnésico aparecen sobre todo después de sufrir infecciones por bacterias que descomponen la urea (p. ej., *Proteus* y algunos estafilococos), que convierten la urea en amoníaco. En esos casos, la orina alcalina provoca la precipitación de las sales de fosfato amónico magnésico, las cuales producen algunos de los cálculos más grandes, ya que las cantidades de urea que se excretan normalmente son enormes. En realidad, los llamados *cálculos coraliformes* o *en asta de ciervo* se asocian casi siempre a infecciones.

Los cálculos de ácido úrico son frecuentes en los pacientes con hiperuricemia, como en la gota, y en las enfermedades que cursan con un recambio celular acelerado, como las leucemias. Sin embargo, más de la mitad de todos los pacientes con cálculos de uratos no tienen hiperuricemia ni aumento de la excreción urinaria de ácido úrico. En este grupo se supone que hay una tendencia inexplicable a excretar orina ácida, de pH inferior a 5.5, capaz de predisponer a la formación de cálculos de ácido úrico, ya que éste es insoluble en las orinas relativamente ácidas. A diferencia de los cálculos radiopacos de calcio, los de ácido úrico son radiotransparentes.

Los cálculos de cistina son secundarios a defectos genéticos de la reabsorción de aminoácidos por el riñón, como la cistina, lo que da lugar a cistinuria. Estos cálculos se forman a pH urinario bajo.

De lo dicho se desprende que los factores que más influyen en la formación de los cálculos son: la concentración excesiva de las sustancias que entran en su composición, los cambios en el pH urinario, la disminución del volumen de orina y la presencia de bacterias. Ahora bien, muchos cálculos aparecen en ausencia de todos estos factores, y a la inversa, hay pacientes con hipercalcemia, hiperoxaluria e hiperuricosuria que no forman cálculos. Por ello se ha propuesto que la formación de los cálculos estaría favorecida por el déficit de los inhibidores de la formación de cristales en la orina. Existe una larga lista de esos inhibidores, entre los que se encuentran los pirofosfatos, difosfonatos, citratos, glucosaminoglucanos y una glucoproteína llamada *nefrocalcina*.

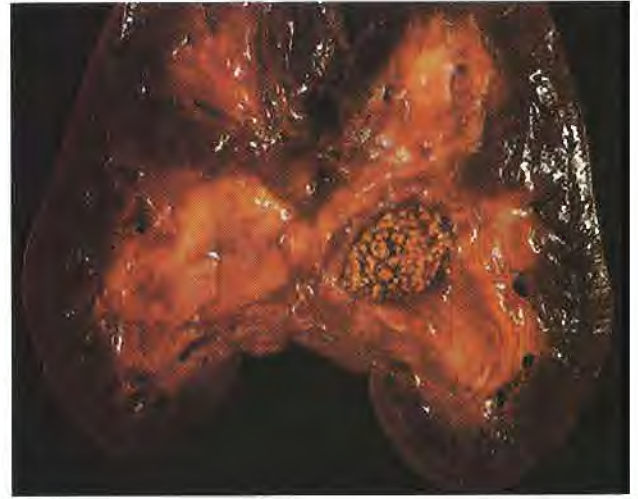


Figura 21-57

Nefrolitiasis. Gran cálculo enclavado en la pelvis renal. (Cortesía del Dr. E. Mosher, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

**Evolución clínica.** Los cálculos adquieren importancia cuando obstruyen el flujo urinario o cuando producen úlceras que sangran. Pueden existir sin causar ningún síntoma ni lesionar el riñón de forma importante. En general, los cálculos más pequeños son los más peligrosos, porque penetran en los uréteres y producen dolores denominados cólicos (una de las formas más intensas de dolor), así como obstrucción ureteral. Los cálculos de mayor tamaño no pueden pasar a los uréteres y es más probable que permanezcan alojados silenciosamente en la pelvis renal. Con frecuencia, la primera manifestación de estos cálculos grandes es la hematuria. Además, los cálculos predisponen a la infección sobreañadida, tanto por su carácter obstructivo como por el traumatismo que producen.

## TUMORES DEL RIÑÓN

Los tumores renales pueden ser benignos y malignos<sup>83,84</sup>. A excepción del oncocitoma, los tumores benignos son hallazgos casuales de necropsia que rara vez tienen significación clínica. Los tumores malignos, por otro lado, son de gran importancia clínica y merecen que se les preste mucha atención. El más frecuente de ellos, con diferencia, es el carcinoma de células renales, seguido del tumor de Wilms, que aparece en los niños y se ha descrito en el Capítulo 11 y, finalmente, los tumores uroteliales de los cálices y la pelvis.

### Tumores benignos

#### ADENOMA PAPILAR RENAL

En las necropsias se encuentran con frecuencia (7 al 22 %) pequeños adenomas bien delimitados que se originan en los túbulos renales. Son de tipo papilar casi siempre, por lo que se llaman *adenomas papilares* en las clasificaciones interconacionales más recientes<sup>85</sup>.

**MORFOLOGÍA.** Los cálculos son unilaterales en cerca del 80 % de los pacientes. Se forman con más frecuencia en los cálices y la pelvis renal (Fig. 21-57) y en la vejiga. Los que se forman en la pelvis renal tienden a ser pequeños, con un diámetro de 2 a 3 mm. Sus contornos pueden ser lisos o adoptar la forma de una masa irregular con dientes o espículas. Es frecuente encontrar muchos cálculos en un mismo riñón. La aposición continuada de sales da lugar, de vez en cuando, a la formación de estructuras ramificadas conocidas como cálculos coraliformes, que forman como un molde de la pelvis y el sistema calicinal.

**MORFOLOGÍA.** Se trata de tumores pequeños, que suelen medir menos de 5 mm de diámetro<sup>85</sup>. Están siempre en la corteza y macroscópicamente forman nódulos aparentemente encapsulados, bien definidos, de color amarillo grisáceo pálido. En el examen microscópico están formados por complejas estructuras papilomatosas ramificadas con numerosas vellosidades que se prolongan hacia un espacio quístico. Las células tumorales también pueden crecer formando túbulos, glándulas, cordones y masas celulares totalmente indiferenciadas. Las células de todas estas variadas formas de crecimiento son homogéneas y no muestran atipias; son cuboideas o poligonales, y tienen pequeños núcleos homogéneos situados en el centro de un citoplasma claro.

Los criterios histológicos no permiten distinguir estos tumores del adenocarcinoma papilar de células renales de bajo grado de malignidad porque comparten algunos caracteres inmunohistoquímicos y citogenéticos (trisomías 7 y 17) con los cánceres papilares, que se estudian más adelante, aunque menos extensamente. Antes se utilizaba el tamaño del tumor como dato pronóstico, tomándose el de 3 cm para separar a los tumores que producían y que no producían metástasis. Sin embargo, como hay tumores bastante pequeños, de 1 a 3 cm, que cada vez se detectan con más frecuencia en los pacientes que, sin tener síntomas renales, se someten a técnicas radiológicas, actualmente se considera que estos tumores deben tratarse como un cáncer precoz mientras no se disponga de un marcador inequívoco de su benignidad.

## FIBROMA O HAMARTOMA RENAL (TUMOR RENOMEDULAR DE CÉLULAS INTERSTICIALES)

En ocasiones se encuentran en una necropsia pequeños focos de tejido firme, blanco grisáceo, en las pirámides renales que generalmente miden menos de 1 cm de diámetro. El examen microscópico revela células parecidas a fibroblastos y tejido colágeno. Ultraestructuralmente, las células presentan los rasgos propios de las células intersticiales del riñón. Estos tumores no tienen tendencia a malignizar.

## ANGIOMIOLIPOMA

Éste es un tumor benigno formado por vasos, fibras musculares lisas y grasa. *Se encuentran angiomiolipomas en un 25 a 50 % de los pacientes con esclerosis tuberosa*, una enfermedad caracterizada por lesiones de la corteza cerebral que produce epilepsia y retraso mental, así como diversas alteraciones cutáneas (Capítulo 27).

## ONCOCITOMA

El oncocitoma es un tumor epitelial formado por grandes células eosinófilas con núcleos pequeños, redondos y de aspecto benigno. Se supone que proceden de las células intercaladas de los conductos colectores. No es un tumor raro, pues supone el 5 % de las neoplasias extirpadas quirúrgicamente. *Ultraestructuralmente, las células eosinófilas tienen abun-*

*dantes mitocondrias prominentes.* Macroscópicamente, estos tumores tienen aspecto bronceado o de color caoba bastante homogéneo, y suelen estar bien encapsulados. No obstante, pueden alcanzar un gran tamaño (hasta 12 cm de diámetro). Se han publicado casos anecdóticos de metástasis, pero está considerado como un tumor benigno.

## Tumores malignos

### CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES (HIPERNEFROMA, ADENOCARCINOMA RENAL)

Los carcinomas de células renales constituyen el 1 a 3 % de todos los cánceres viscerales y dan cuenta del 85 % de los cánceres renales del adulto. Cada año se diagnostican 30 000 casos nuevos y se producen 12 000 muertes por este proceso<sup>86</sup>. Aparece con más frecuencia en personas mayores, generalmente en los decenios sexto y séptimo de la vida, predominando en los varones en una proporción de 2 a 3:1. Por su color amarillo y la semejanza de sus elementos a las células claras de la corteza suprarrenal se le llamó anteriormente *hipernefroma*. Ahora se sabe que todos estos tumores proceden del epitelio de los túbulos renales y que, por tanto, son adenocarcinomas renales.

**Epidemiología.** El tabaco es el factor de riesgo más notable. Los fumadores, especialmente de pipa o cigarrillos puros, tienen doble incidencia de carcinoma renal que la población no fumadora. En un estudio internacional se han detectado otros factores de riesgo, como la obesidad (especialmente en las mujeres); la hipertensión arterial; el tratamiento con estrógenos no neutralizados; y la exposición al amianto, derivados del petróleo y metales pesados<sup>87</sup>. También tienen mayor incidencia los pacientes con insuficiencia renal crónica, con enfermedad quística adquirida (véase anteriormente) y con esclerosis tuberosa.

La mayoría de los cánceres renales son esporádicos, pero hay formas raras de cánceres familiares que se transmiten con carácter autosómico dominante, sobre todo en sujetos jóvenes. Sólo representan un 4 % de los cánceres renales, pero estas formas familiares son sumamente valiosas para el estudio de la carcinogénesis renal.

- **Síndrome de von Hippel-Lindau (VHL):** entre la mitad y dos tercios de los pacientes con VHL (Capítulo 30), proceso caracterizado por la presencia de hemangioblastomas del cerebelo y la retina, tienen quistes renales y carcinomas de células renales, a menudo numerosos y bilaterales (que aparecen en casi todos los pacientes si viven lo bastante). Como se verá, *los estudios actuales atribuyen al gen del VHL la carcinogénesis de ambas formas, la familiar y la esporádica, de los tumores de células claras.*
- **Carcinoma hereditario (familiar) de células claras,** circunscrito al riñón, sin las demás manifestaciones del VHL, pero con alteraciones de ese mismo gen u otros genes afines.
- **Carcinoma papilar hereditario.** Esta forma autosómica dominante se manifiesta por numerosos tumores bilaterales que son papilares desde el punto de vista histológico. Estos tumores muestran diversas alteraciones citogenéticas y, como después se describirá, mutaciones del protooncogén *MET*.

**Clasificación del carcinoma de células renales: histología, citogenética y herencia**

La clasificación del carcinoma de células renales ha sufrido recientemente una revisión basada en la correlación de los estudios citogenéticos, genéticos e histológicos de las formas familiar y esporádica de estos tumores<sup>85</sup>. Las principales variedades son las siguientes (Fig. 21-58):

1. **Carcinoma (no papilar) de células claras.** Es la variedad más frecuente: un 70 a 80 % de los cánceres de células renales. Histológicamente, está formado por células de citoplasma claro o granuloso, y *no es papilar*. Hay casos familiares, asociados a la enfermedad de VHL, pero la mayoría son esporádicos. El 98 % de ellos, *familiares, esporádicos o asociados a VHL*, tienen una delección o una translocación cromosómica desequilibrada (3;6, 3;8, 3;11) que produce la desaparición de la región de superposición más pequeña del cromosoma 3: de 3p14 a 3p26. En esta región se encuentra el gen del *VHL* (3p25.3)<sup>88</sup>. Hay otro alelo sin delección del gen *VHL* que muestra mutaciones somáticas, o inactivación inducida por hipermetilación en alrededor del 80 % de los carcinomas de células claras, lo que indica que el gen *VHL* actúa como un gen de supresión tumoral tanto en la forma esporádica como en la familiar. El gen *VHL* codifica una proteína que inhibe la formación de un complejo de transcripción llamado *elonguina* y, posiblemente también la velocidad de transcripción de genes distales importantes<sup>89</sup>. Todavía se desconoce cómo estos defectos favorecen el cáncer de riñón.
2. **El carcinoma papilar** constituye el 10 al 15 % de los carcinomas renales<sup>90</sup>. Se caracteriza por su crecimiento papilar, y también existen formas familiares y esporádicas; no se asocia a delecciones de 3p. Las alteraciones citogenéticas más frecuentes son la trisomía 7, 16 y 17 y la pérdida del

cromosoma Y en los varones [t(X,1)] en la forma esporádica, y la trisomía 7 en la forma familiar. El gen de la forma familiar se encuentra en un locus del cromosoma 7 que engloba al locus del *MET*, un protooncogén que actúa como receptor de la cinasa de tirosina del *factor del crecimiento de los hepatocitos*. Este factor, descrito en el Capítulo 4 y llamado también factor de dispersión, actúa mediando el crecimiento, la movilidad celular, la invasión y la diferenciación morfo genética<sup>91</sup>. Han sido identificadas tanto la línea germinativa como las mutaciones somáticas de la región de la cinasa de tirosina que se encuentran en el gen *MET*, lo que hace de la mutación del *MET* un oncogen candidato probable de los cánceres. Hay otro gen llamado *PRCC* (del carcinoma papilar de células renales) situado en el cromosoma 1 al que se considera responsable de los tumores esporádicos de los niños principalmente, que presentan translocaciones X:1 características<sup>92</sup>.

3. El **carcinoma renal cromófilo** constituye un 5 % de los carcinomas de células renales, y se caracteriza por células con una membrana muy prominente y un citoplasma eosinófilo pálido, generalmente con halo perinuclear. En el estudio citogenético, este tumor presenta numerosas pérdidas cromosómicas y una hipodiploidía extraordinaria. Al igual que el oncocitoma benigno, se supone que crece a partir de las células intercaladas de los conductos colectores y tiene un pronóstico excelente en comparación con el de los cánceres papilar y de células claras.

**MORFOLOGÍA.** Por su aspecto macroscópico, el carcinoma de células renales es un tumor característico. Aparece en cualquier sitio del riñón, pero predomina en los polos, especialmente en el superior. Las neoplasias de células claras son lesiones solitarias uni-

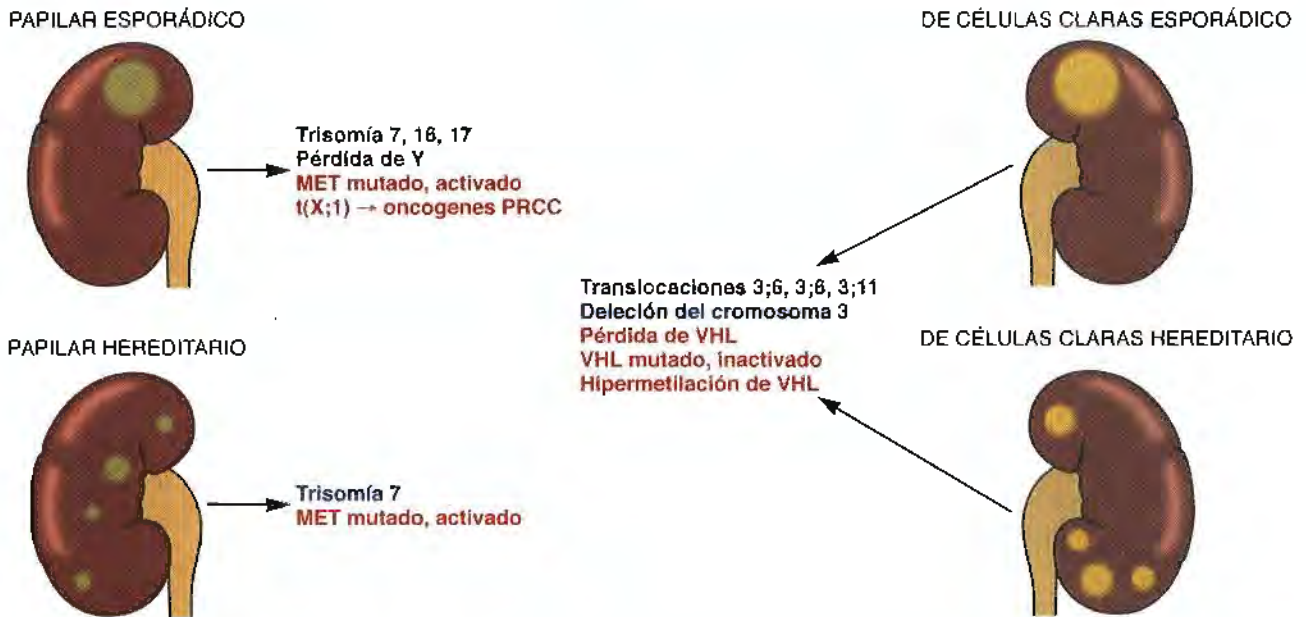


Figura 21-58

Citogenética (en azul) y genética (en rojo) del carcinoma de células claras y del carcinoma papilar renal. (Cortesía del Dr. Keith Ligon, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

laterales que forman masas esféricas de 3 a 15 cm de diámetro y están formadas por un tejido brillante, amarillo-grisáceo claro, que deforma la silueta renal. Suele tener grandes áreas opacas blanco-grisáceas de necrosis isquémica, focos hemorrágicos y zonas reblandecidas. Los bordes suelen estar bien definidos y limitados por la cápsula renal (Fig. 21-59). Los **tumores papilares** pueden ser multifocales y bilaterales. Habitualmente son hemorrágicos y quísticos, especialmente si son grandes. Macroscópicamente, las papilas aparecen como escamas de color amarillo dorado.

Al crecer, el tumor puede hacer prominencia en los cálices y la pelvis y proliferar finalmente en las paredes del sistema colector para extenderse incluso al uréter. Uno de los caracteres llamativos de este tumor es su tendencia a invadir la vena renal (Fig. 21-59) y a crecer formando una columna celular sólida dentro de este vaso. Al extenderse más, se forma un cordón tumoral en la vena cava inferior que llega incluso al lado derecho del corazón.

El crecimiento del **carcinoma de células claras** varía de sólido a trabecular (en forma de cordón) o tubular (con aspecto de tubos). Las células tumorales son redondas o poligonales y tienen abundante citoplasma claro o granuloso; en este último caso, las tinciones especiales demuestran glucógeno y lípidos (Fig. 21-60A). El tumor está irrigado por finas ramificaciones vasculares y puede mostrar áreas quísticas y sólidas. La mayoría son tumores bien diferenciados, pero algunos presentan atipias nucleares acusadas, con formación de núcleos abigarrados y células gigantes. El **carcinoma papilar**

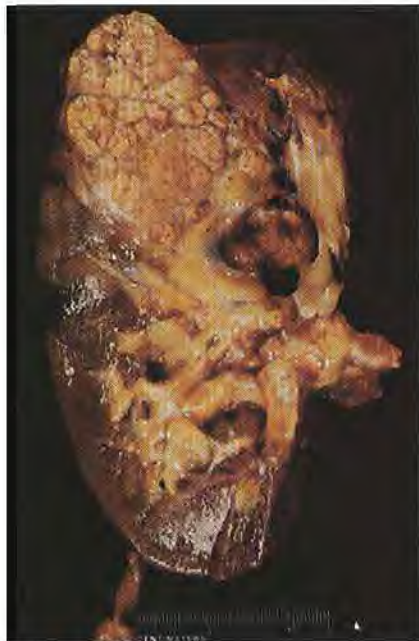


Figura 21-59

Carcinoma de células renales. Superficie de sección típica de una neoplasia esférica, de color amarillento, situada en un polo renal. Obsérvese que hay masa tumoral en la vena renal trombosada y dilatada.

se compone de células cúbicas o algo cilíndricas dispuestas en formaciones papilares. Suele haber células intersticiales espumosas en el centro de las papilas (Fig. 21-60B). En ocasiones hay cuerpos de **psamoma**. El estroma suele ser escaso, pero está muy vascularizado. El **carcinoma renal cromóforo** está formado por células eosinófilas pálidas, a menudo con un halo perinuclear, estando las células más grandes concentradas alrededor de los vasos sanguíneos (Fig. 21-60C). El **carcinoma de los conductos colectores** es una variedad rara que presenta conductos irregulares revestidos por un epitelio muy atípico de aspecto tachonado. Es raro que aparezcan **cambios sarcomatosos** en todas las formas del carcinoma de células renales, y constituye un hallazgo claramente funesto de estos tumores.

**Evolución clínica.** Los tres signos clásicos de valor diagnóstico, *dolor costovertebral, masa palpable y hematuria*, sólo se observan por desgracia en un 10 % de los casos. El más fidedigno de ellos es la hematuria, pero suele ser intermitente y puede ser microscópica; por ello, el tumor puede no dar síntomas hasta que alcanza un gran tamaño. En ese momento da lugar a síntomas generales, como fiebre, malestar, debilidad y pérdida de peso. Este tipo de crecimiento tumoral asintomático ocurre en muchos pacientes, de modo que el tumor puede medir más de 10 cm cuando es descubierto. Sin embargo, actualmente muchos de estos tumores se detectan en fase asintomática gracias a estudios radiológicos (p. ej., tomografía computarizada o resonancia magnética) que se realizan casualmente por otros motivos.

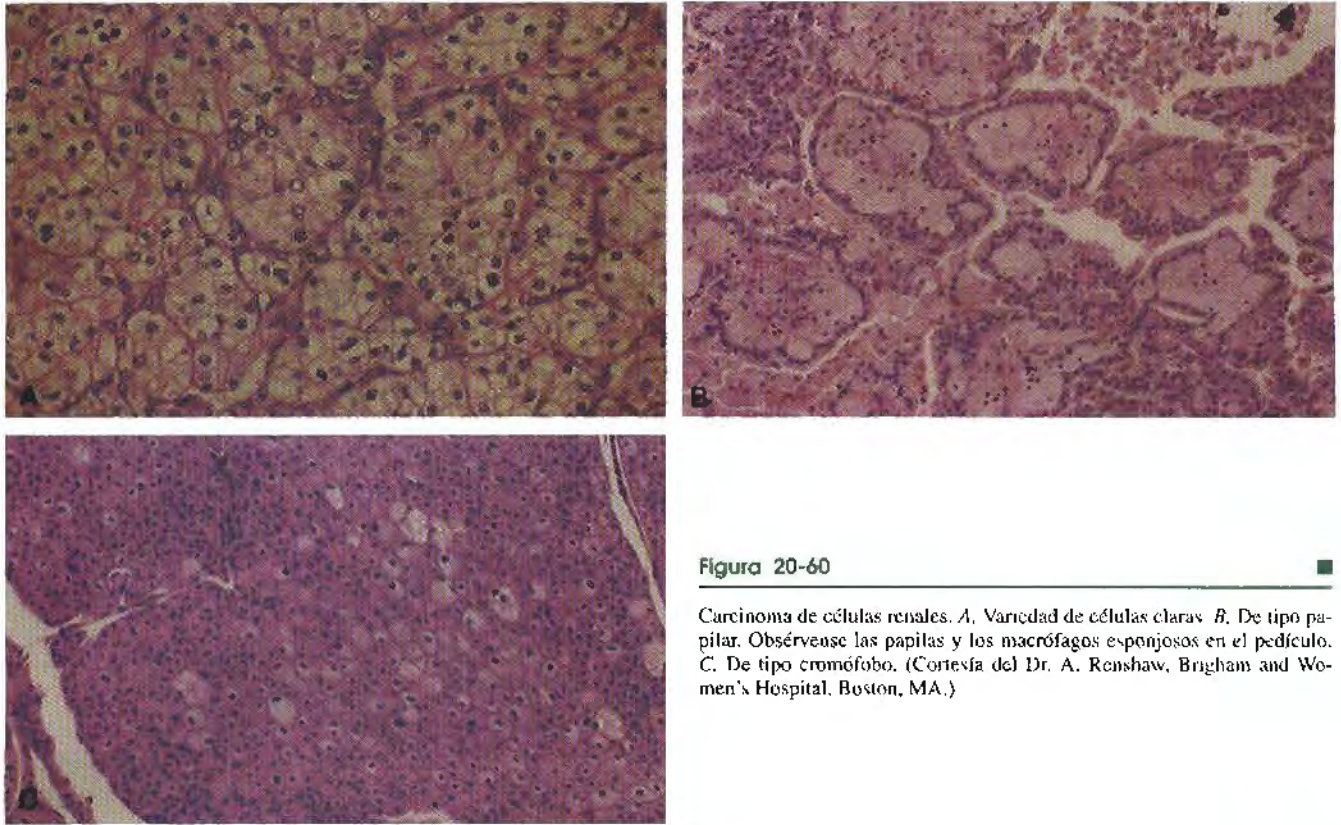
El carcinoma de células renales se considera como uno de los grandes «imitadores» de la medicina, porque tiene tendencia a producir síntomas generales diversos sin relación con los riñones. Además de los síntomas generales ya mencionados, los carcinomas de células renales producen algunos síndromes paraneoplásicos (Capítulo 8) atribuidos a la formación anormal de hormonas, como *policitemia, hipercalcemia, hipertensión arterial, insuficiencia hepática, cuadros de feminización y masculinización, síndrome de Cushing, eosinofilia, reacciones leucemoides y amiloidosis*.

Una de las características frecuentes de este tumor es su tendencia a *provocar metástasis amplias antes de producir signos y síntomas locales*. Un 25 % de los pacientes con un carcinoma reciente de células renales tiene signos radiológicos de metástasis en el momento de consultar. Las localizaciones más frecuentes de las metástasis son los pulmones (más del 50 %) y el hueso (33 %), seguidos en orden de frecuencia por los ganglios linfáticos, el hígado y las suprarrenales y el cerebro.

La supervivencia media a los 5 años de los pacientes con carcinoma de células renales es de alrededor del 45 %, y alcanza el 70 % si no hubo metástasis a distancia. Cuando hay invasión de la vena renal o propagación a la grasa perirrenal, las cifras descienden a un 15 a 20 % aproximadamente. El tratamiento de elección es la nefrectomía.

## CARCINOMAS UROTELIALES DE LA PELVIS RENAL

Un 5 a 10 % aproximadamente de los tumores renales primarios se originan en la pelvis renal (Fig. 21-61). Estos tumores abarcan desde los papilomas aparentemente benignos hasta los



**Figura 20-60**

Carcinoma de células renales. A. Variedad de células claras. B. De tipo papilar. Obsérvese las papilas y los macrófagos esponjosos en el pedículo. C. De tipo cromóforo. (Cortesía del Dr. A. Renshaw, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

carcinomas francamente papilares, pero al igual que los tumores de la vejiga, los papilomas benignos son difíciles de distinguir de los carcinomas papilares de bajo grado de malignidad.

Los tumores de la pelvis renal suelen manifestarse como clínicamente benignos durante un tiempo bastante breve, ya que están

dentro de la pelvis, y al fragmentarse producen hematuria macroscópica. Casi siempre son pequeños cuando son descubiertos. Casi nunca se palpan, pero pueden obstruir el flujo urinario y dar lugar a hidronefrosis y a dolor en un flanco del abdomen. En el examen histológico, los tumores de la pelvis se comportan exactamente igual que los de la vejiga urinaria, por lo que los detalles de este tipo de tumor deben consultarse en esa sección.

En ocasiones, los tumores uroteliales son múltiples, y afectan a la pelvis, a los uréteres y a la vejiga. En un 50 % de los casos hay un tumor urotelial simultáneo o previo en la vejiga. En el examen histológico hay también focos de atipia o de un carcinoma *in situ* en el urotelio macroscópicamente normal situado a distancia del tumor pélvico. Los pacientes con nefropatía por analgésicos tienen una mayor incidencia de carcinomas uroteliales de la pelvis renal y de la vejiga.

Es frecuente la infiltración de la pared de la pelvis y de los cálices. Por esta razón, y a pesar de su aspecto engañosamente benigno y su tamaño aparentemente pequeño, el pronóstico de estos tumores no es bueno. La supervivencia a los 5 años varía desde el 50 al 70 %, cuando son tumores superficiales de bajo grado, hasta el 10 % en los tumores infiltrantes de alto grado de malignidad.



**Figura 21-61**

Carcinoma urotelial de la pelvis renal. Apertura de la pelvis renal inmediatamente por encima del uréter para exteriorizar la neoplasia nodular irregular.

## REFERENCIAS

1. Dinesen I: Seven Gothic Tales. New York, Modern Library, 1939.
2. Kanwar YS, Venkatachalam MA: Morphology of the glomerulus and juxtaglomerular apparatus. In Handbook of Physiology, Section of Renal Physiology, 2nd ed. Washington, DC, American Physiological Society, 1990.

3. Hudson BG, et al: Structure, gene organization and role in human diseases of type IV collagen. *J Biol Chem* 268:1, 1993.
4. Timpl R, Brown JC: Supramolecular assembly of basement membranes. *Bioassays* 18:123, 1997.
5. Jennette JC, et al: *Heptinstall's Pathology of the Kidney*, 5th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998.
6. Tisher C, Brenner BM: *Renal Pathology, with Clinical and Pathological Correlations*, 3rd ed. Philadelphia, JB Lippincott, 1999.
7. Schrier RW, Gottschalk CW (eds): *Diseases of the Kidney*, 6th ed. Boston, Little, Brown, 1997.
8. Brenner BM, Rector F (eds): *The Kidney*, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996.
9. *Rose's Up To Date in Medicine—Nephrology*, Vol. 6, No. 1. Up To Date, Inc., Weylesley, MA, 1998.
10. Gardner KD Jr, Bernstein J: *The Cystic Kidney*. Dordrecht, Kluwer Academic Publishers, 1990.
11. Gabow PA: Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 329:332, 1993.
12. Grantham JJ: The pathogenesis, etiology and treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 28:788, 1996.
13. The International Polycystic Kidney Disease Consortium. Polycystic kidney disease: the complete structure of the *PKD1* gene and its protein. *Cell* 81:289, 1995.
- 13a. Hughes J, et al: The polycystic kidney disease 1 (*PKD1*) gene encodes a novel protein with multiple cell recognition domains. *Nat Genet* 10:151, 1995.
14. Mochizuki T, et al: *PKD2*, a gene for polycystic kidney disease that encodes an integral membrane protein. *Science* 272:1339, 1996.
15. Grantham JJ, et al: Evidence for inflammatory and secretagogue lipids in cyst fluids from patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Proc Assoc Am Physicians* 109:397, 1997.
16. Lu W, et al: Perinatal lethality with kidney and pancreas defects in mice with a targeted *PKD-1* mutation. *Nat Gen* 17:179, 1997.
17. Qian F, et al: The molecular basis of focal cyst formation in human autosomal dominant polycystic kidney disease type 1. *Cell* 87:979, 1996.
18. Qian F, et al: *PKD1* interacts with *PKD2* through a probable coiled-coil domain. *Nat Genet* 16:184, 1997.
19. Watson MC: Complications of APKD. *Kidney Int* 51:353, 1997.
20. Griffin MD, et al: Vascular expression of polycystin. *J Am Soc Nephrol* 8:616, 1997.
21. Hildebrandt F, et al: A novel gene encoding an SH-3 domain protein is mutated in juvenile nephronophthisis type I. *Nat Genet* 17:149, 1997.
22. Nielsen EG, Couser WG: *Immunologic Renal Diseases*. New York, Lippincott-Raven, 1997.
23. Wilson CB: Renal response to immunological injury. In Brenner BM, Rector F (eds): *The Kidney*, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp 1253-1391.
24. Faruqi M, et al: The Heymann nephritis antigenic complex: megalin (gp330) and R.A.P. *J Am Soc Nephrol* 6:35, 1996.
25. Bolton WK, et al: New avian model of experimental glomerulonephritis consistent with mediation by cellular immunity. Nonhumorally mediated glomerulonephritis in chickens. *J Clin Invest* 73:1263, 1984.
26. Kalluri R, et al: Susceptibility to anti-glomerular basement membrane disease and Goodpasture syndrome is linked to MHC class II genes and emergence of T cell-mediated immunity in mice. *J Clin Invest* 100:2263, 1997.
27. Couser WG: Mediation of immune glomerular injury. *J Am Soc Nephrol* 1:13, 1990.
28. Johnson RJ: Cytokines, growth factors and renal injury. *Kidney Int* 52:S2, 1997.
29. Border WA, Noble NA: TGF- $\beta$  in kidney fibrosis: a target for gene therapy. *Kidney Int* 51:1389, 1997.
30. Remuzzi G, Ruggenenti P, Benigni A. Understanding the nature of renal disease progression. *Kidney Int* 51:2, 1997.
31. Schena FP, et al: Progression of renal damage in human glomerulonephritis. *Kidney Int* 52:1439, 1997.
32. Rennke HG, et al: The progression of renal disease: structural and functional correlations. In Tisher CC, Brenner B (eds): *Renal Pathology*, 2nd ed. Philadelphia, JB Lippincott, 1994, pp 116-139.
33. Rodríguez-Hurbe J: Acute post-streptococcal glomerulonephritis. In Schrier RW, Gottschalk CW (eds): *Diseases of the Kidney*, 5th ed. Boston, Little, Brown, 1993, pp 1715-1730.
34. Fisher M, et al: Susceptibility to anti-glomerular basement membrane disease is strongly associated with HLA-DRB1 genes. *Kidney Int* 51:222, 1997.
35. Haas M, et al: Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 30:621, 1997.
36. Wasserstein AG: Membranous glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 8:664, 1997.
37. A Report on the International Study of Kidney Disease in Children. The primary nephrotic syndrome in children: identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. *J Pediatr* 98:561, 1981.
38. D'Agati V: The many masks of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 46:1223, 1994.
- 38a. Kestila M, et al: Positionally cloned gene for a novel glomerular protein—nephron—is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell* 1:575, 1998.
39. Mathis BJ: A locus for inherited focal segmental glomerulosclerosis maps to chromosome 19q13. *Kidney Int* 53:282, 1998.
40. Humhreys MH: HIV-associated glomerulonephritis. *Kidney Int* 48:311, 1995.
41. Savin V, et al: Circulating factor associated with increased permeability to albumin in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 334:878, 1996.
42. D'Agati V, Appel GB: HIV infection and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 8:139, 1997.
43. Bruggeman LA, et al: Nephropathy in human HIV-1 transgenic mice is due to renal trans gene expression. *J Clin Invest* 46:759, 1997.
44. White RH: Mesangiocapillary glomerulonephritis. In Edelstein CM Jr (ed): *Pediatric Kidney*. Boston, Little, Brown, 1992, pp 1307-1324.
45. Rennke HG: Secondary MPGN. *Kidney Int* 43:764, 1995.
46. Emancipator SN: Primary and secondary forms of IgA nephritis. In Jennette JC (ed): *Heptinstall's Pathology of the Kidney*, 5th ed., Boston, Little, Brown, 1998.
47. Donadio JV, Grande JP: Immunoglobulin A nephropathy: a clinical perspective. *J Am Soc Nephrol* 8:1324, 1997.
48. Kashtan CE, Michael AF: Perspectives in clinical nephrology: Alport syndrome. *Kidney Int* 50:1445, 1996.
49. Grunfeld JP: The clinical spectrum of hereditary nephritis. *Kidney Int* 27:83, 1985.
50. Hemmink HH, et al: Benign familial hematuria due to a mutation of the type IV collagen  $\alpha 4$  gene. *J Clin Invest* 98:1114, 1996.
51. Cameron SJ: The long-term outcome of glomerular diseases. In Schrier RW, Gottschalk CW (eds): *Diseases of the Kidney*, 5th ed. Boston, Little, Brown, 1993, pp 1895-1958.
- 51a. Blanco R, et al: Henoch-Schönlein purpura in adulthood and childhood. Two different expressions of the same syndrome. *Arthritis Rheum* 40:859, 1997.
52. Mauer M, et al: Diabetic glomerulosclerosis. In Schrier RW, Gottschalk CW (eds): *Diseases of the Kidney*, 5th ed. Boston, Little, Brown, 1993, pp 2153-2189.
53. Ibrahim H, Hosteuer TH: Diabetic nephropathy. *Am Soc Nephrol* 8:487, 1997.
54. Vlassara H: Recent progress in advanced glycation end products and diabetic complications. *Diabetes* 46:519, 1997.
55. Gambara V, et al: Heterogeneous nature of renal lesions in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 3:1458, 1993.
56. Fogo A, et al: Morphologic and clinical features of fibrillary versus immunotactoid glomerulonephropathy. *Am J Kidney Dis* 22:367, 1993.
- 56a. Lieberthal WL: Biology of acute renal failure. *Kidney Int* 52:1102, 1997.
57. Brezis M, Epstein FH: Cellular mechanisms of acute ischemic injury to the kidney. *Annu Rev Med* 44:27, 1993.
58. Edelstein CL, et al: The nature of renal cell injury. *Kidney Int* 51:341, 1997.
59. Rabb H, et al: Leukocytes, cell adhesion molecules and ischemic renal failure. *Kidney Int* 51:1463, 1997.
60. Humes DH, et al: Acute renal failure: growth factors, cell therapy and gene therapy. *Proc Am Assoc Physicians* 109:547, 1997.
61. Oliver J, et al: The pathogenesis of acute renal failure associated with traumatic and toxic injury, renal ischemia, nephrotoxic damage, and the ischemic episode. *J Clin Invest* 30:1307, 1951.
62. Cavallo T: Tubulointerstitial nephritis. In Jennette JC, et al (eds): *Heptinstall's Pathology of the Kidney*, 5th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998, p 667.
- 62a. Seshan S, et al (eds): *Classification and Atlas of Tubulo-interstitial and Vascular Disease*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1998.

63. Rubin RH, et al: Urinary tract infection, pyelonephritis, and reflux nephropathy. In Brenner BM (ed): Brenner and Rector's The Kidney, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp 1597-1654.
64. Langermann S, et al: Prevention of mucosal *Escherichia coli* infection by FimH-adhesin-based systemic vaccination. *Science* 267:607, 1997.
65. Kunin CM: Urinary Tract Infections: Detection, Prevention, and Management, 5th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1997.
66. Appel GB: Acute interstitial nephritis. In Nielsen E, Couser WG (eds): Immunologic Renal Disease. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997.
- 66a. Michel D, Kelly CJ: Acute interstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol* 9:506, 1998.
67. Kincaid Smith P, Narra RS: Lithium-induced and analgesic-induced renal disease. In Schrier RW, Gotschalk CW (eds): Diseases of the Kidney, 5th ed. Boston, Little, Brown, 1993, pp 1099-1130.
68. De Broe ME, Elseveirs MM: Analgesic nephropathy. *N Engl J Med* 338:446, 1998.
69. Radford MG, et al: Reversible membranous nephropathy associated with the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *JAMA* 276:466, 1996.
70. Kurokawa K, et al (eds): Hypertension: causes and consequences of renal injury. *Kidney Int* 49(Suppl 55):S1, 1997.
- 70a. Preston RA, et al: Renal parenchymal hypertension. Present concepts. *Arch Intern Med* 156:602, 1996.
71. Meyrier A, et al: Ischemic renal disease: new insights into old entities. *Kidney Int* 54:2, 1998.
- 71a. Kitiyakara C, Guzman NJ: Malignant hypertension and hypertensive emergencies. *J Am Soc Nephrol* 9:128, 1998.
72. Working Group on Renovascular Hypertension: Detection, evaluation, and treatment. *Ann Intern Med* 147:820, 1987.
73. Goldblatt H, et al: Studies on experimental hypertension: I. Production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J Exp Med* 59:347, 1934.
74. Rwaan HC, et al (eds): Thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic uremic syndrome. *Semin Hematol* 34:81, 1997.
75. Remuzzi G, Ruggenti P: The hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 48:2, 1995.
76. Mitra D, et al: Thrombotic thrombocytopenic purpura and sporadic hemolytic-uremic syndrome plasmas induce apoptosis in restricted lineages of human microvascular endothelial cells. *Blood* 89:1224, 1997.
77. Boyce TG, et al: *Escherichia coli* O157:H7 and the hemolytic uremic syndrome. *N Engl J Med* 333:364, 1995.
78. Gagnaudou MF, et al: Long-term (15-25 years) prognosis of hemolytic-uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 4:275, 1993.
79. Greco BA, Breyer JA: Atherosclerotic ischemic renal disease. *Am J Kidney Dis* 29:167, 1997.
80. Klahr S: Obstructive nephropathy. *Kidney Int* 54:286, 1998.
81. Pak CT: Urolithiasis. In Schrier RW, Gotschalk CW (eds): Diseases of the Kidney, 5th ed. Boston, Little, Brown, 1993, pp 729-743.
82. Coe FL, et al: The pathogenesis and treatment of kidney stones. *N Engl J Med* 327:1141, 1993.
83. Murphy WM, et al: Tumors of the urinary bladder, urethra, ureters, renal pelvis, and kidneys. Atlas of Tumor Pathology, 3rd Series, Fascicle 11. Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1994.
84. Eble JN (Ed.): Tumors of the kidney. *Semin Diagn Pathol* 15:1-81, 1998.
85. Storkel S, et al: Classification of renal cell carcinoma. *Cancer* 80:987, 1997.
86. Motzer RJ, et al: Medical progress: renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 335:865, 1996.
87. Savage PD: Renal cell carcinoma. *Curr Opin Oncol* 8:247, 1996.
88. Neumann JPH, Zbar B: Renal cysts, renal cancer and von Hippel-Lindau disease. *Kidney Int* 51:16, 1997.
89. Iliopoulos O, Kaelin WG: The molecular basis of von Hippel-Lindau disease. *Mol Med* 3:289, 1997.
90. Lager DJ, et al: Papillary renal tumors. *Cancer* 76:669, 1995.
91. Jeffers M, et al: Activating mutations for the Met tyrosine kinase receptor in human cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 94:11445, 1997.
92. Sidhar SK, et al: The t(X;1)(p11.2;q21.2) translocation in papillary renal cell carcinoma fuses a novel gene *PRCC* to the *TFE3* transcription factor gene. *Hum Mol Genet* 5:1333, 1996.





## Vías urinarias inferiores

### Uréteres

ANOMALÍAS CONGÉNITAS

INFLAMACIONES

TUMORES Y LESIONES DE TIPO TUMORAL

LESIONES OBSTRUCTIVAS

### Vejiga urinaria

ANOMALÍAS CONGÉNITAS

INFLAMACIONES

CISTITIS AGUDA Y CRÓNICA

FORMAS ESPECIALES DE CISTITIS

### NEOPLASIAS

TUMORES UROTELIALES (DE CÉLULAS DE TRANSICIÓN)

TUMORES MESENQUIMATOSOS

TUMORES SECUNDARIOS

OBSTRUCCIÓN

### Uretra

INFLAMACIONES

TUMORES

## NORMAL

A pesar de las diferencias de origen embrionario, las distintas estructuras que componen las vías urinarias inferiores acaban teniendo muchas semejanzas morfológicas. Las pelvis renales, los uréteres, la vejiga y la uretra (salvo su porción terminal) están tapizadas por un tipo especial de epitelio de transición (el urotelio), con un grosor de dos a tres capas de células en la pelvis, de tres a cinco en los uréteres y de tres a siete en la vejiga. La capa más superficial consta de grandes células aplanadas «en paraguas» que cubren a varias células de la capa más profunda. Las células en paraguas poseen una membrana trilaminar formada por unidades asimétricas, y placas apicales que contienen unas proteínas específicas llamadas *uropiquinas*. A medida que se profundiza hacia la capa basal, las células se vuelven más pequeñas, o más cilíndricas (especialmente en las vejigas contraídas), pero pueden aplanarse algo cuando la pared subyacente se distiende. Este epitelio está apoyado en una membrana basal

bien desarrollada, por debajo de la cual está la lámina propia. En la vejiga, la lámina propia puede tener algún fascículo de fibras musculares, pero menos del 5 % de las vejigas humanas normales tienen una *muscularis mucosae* bien desarrollada. Es importante distinguir la *muscularis mucosae* del músculo detrusor situado más profundamente y formado por fibras musculares redondas bien delimitadas, ya que la estadificación de los cánceres de la vejiga se basa en la infiltración del detrusor. La musculatura vesical de los uréteres y la vejiga es capaz, en caso de obstrucción urinaria, de experimentar un fuerte engrosamiento. Por otro lado, las células epiteliales normales expresan en su superficie antígenos de los grupos sanguíneos (A, B, H) y los receptores de los factores de crecimiento.

El modelo de epitelio normal que acaba de describirse puede ofrecer alguna variedad. En la mucosa de la lámina propia, pueden observarse nidos de urotelio o invaginaciones de la superficie epitelial que a veces se denominan *nidos de Brunn*. De igual modo, se encuentran en ocasiones pequeñas inclusiones quísticas cubiertas por un epitelio cúbico o cilíndrico en la lámina propia.

Hay algunos aspectos de la anatomía macroscópica de estas estructuras que quizá tengan importancia clínica. Los uréteres discurren en todo su trayecto por el retroperitoneo, de modo que los tumores o la fibrosis retroperitoneal pueden englobarlos dentro de una masa neoplásica o de un tejido fibroso denso que a veces los obstruye. Al llegar a la pelvis, los uréteres se sitúan por delante de la arteria ilíaca común o la ilíaca externa, y en la pelvis femenina pasan cerca de las arterias uterinas, y por tanto pueden ser lesionados en las intervenciones del aparato genital femenino. Los uréteres presentan ligeros estrechamientos en tres puntos: en la unión ureteropélvica, a su entrada en la vejiga y al cruzarse con los vasos ilíacos; en todos estos sitios pueden quedar enclavados los cálculos renales que descienden desde el riñón hacia la vejiga. Cuando los uréteres penetran en la vejiga, describen un trayecto oblicuo y terminan en un orificio parecido a una rendija. Esta oblicuidad del segmento intramural del orificio ureteral permite que la musculatura que produce la contracción de la vejiga actúe como una válvula esfinteriana, impidiendo el reflujo retrógrado de la orina aunque la vejiga esté muy distendida. Como se ex-

puso en el Capítulo 21, si existe un defecto de la porción intravesical del uréter, aparece el reflujo vesicoureteral. Los orificios de los uréteres y la uretra delimitan un área triangular en la base de la vejiga que se conoce como trígono.

La estrecha relación que mantiene el aparato genital femenino con la vejiga permite que las enfermedades de uno de estos aparatos se extiendan al otro. En las mujeres de mediana edad y de edad avanzada, la relajación del fondo de la pelvis favorece el descenso (prolapso) del útero, arrastrando con él al suelo de la vejiga. De esta forma, la vejiga sobresale en la vagina, formando una bolsa o *cistocele* que no se vacía fácilmente durante la micción. En el varón, las vesículas seminales y la próstata mantienen unas relaciones de vecindad similares por estar situadas inmediatamente por detrás y por debajo del cuello de la vejiga. De ahí que el aumento de tamaño de la próstata, tan frecuente en los varones de mediana edad o de edad avanzada, constituya una causa importante de obstrucción urinaria. En las secciones que siguen expondremos por separado las principales lesiones anatómicas de los uréteres, la vejiga urinaria y la uretra<sup>1,2</sup>.



## Uréteres

### ANOMALÍAS CONGÉNITAS

Se observan anomalías congénitas de los uréteres en un 2 a 3 % de todas las necropsias. La mayoría tienen poca importancia clínica, pero algunas pueden dificultar el flujo urinario y causar por tanto manifestaciones clínicas. Las anomalías de la unión vesicoureteral que favorecen el reflujo se estudian con las pielonefritis en el Capítulo 21.

**Uréteres dobles y bifidos.** La duplicación del uréter (debida a un esbozo ureteral doble o hendido) se asocia casi constantemente a la presencia de dos pelvis renales totalmente independientes o al desarrollo anómalo de un gran riñón dotado de una pelvis parcialmente bifida que termina en dos uréteres separados. Los uréteres dobles pueden seguir separados a lo largo de todo su trayecto hasta la vejiga, pero habitualmente se unen en el espesor de la pared vesical y evacúan la orina por un solo orificio ureteral.

**La obstrucción de la unión ureteropélvica** es un proceso congénito que produce hidronefrosis. Suele aparecer en lactantes o niños, habitualmente varones, y especialmente en el uréter izquierdo. No obstante, hay un 20 % de casos bilaterales y puede asociarse a otras anomalías congénitas. En los adultos, la obstrucción de la unión ureteropélvica es más frecuente en las mujeres, y casi siempre es unilateral. Este proceso se ha atribuido a una organización anormal de los haces musculares lisos de la unión ureteropélvica, a depósito excesivo en el estroma de colágeno entre los haces musculares lisos o a raros casos de compresión extrínseca congénita por vasos renales polares. En un número considerable de casos, hay agenesia del riñón contralateral, que probablemente se debe a lesiones obstructivas durante la vida intrauterina<sup>3</sup>.

**Los divertículos,** o evaginaciones saculares de la pared ureteral, son lesiones frecuentes. Aparecen como defectos congénitos o adquiridos y tienen importancia debido a que forman receptáculos que favorecen la estasis y las infecciones secundarias. La dilatación, elongación o tortuosidad de los uréteres (*hidroureter*) pueden manifestarse como anomalías congénitas o como defectos adquiridos. Se cree que el hidroureter congénito indica algún defecto neurógeno que altera la innervación de la musculatura ureteral. El aumento de tamaño masivo del uréter se llama *megauréter* y probablemente se debe a un defecto funcional de la musculatura ureteral. Estas anomalías se asocian a veces a algún defecto congénito del riñón.

### INFLAMACIONES

La ureteritis puede formar parte de las infecciones de las vías urinarias. Los cambios morfológicos son totalmente inespecíficos, y es verdaderamente raro que esas ureteritis contribuyan de forma importante al problema clínico. Cuando la infección persiste o se agudiza repetidamente, los uréteres pueden presentar lesiones inflamatorias crónicas.

**MORFOLOGÍA.** En ciertos casos de ureteritis crónica de larga duración, pueden llegar a observarse formas especiales de reacción inflamatoria. La acumulación de linfocitos en la región subendotelial puede causar ligeras elevaciones de la mucosa y producir un aspecto finalmente granuloso de su superficie

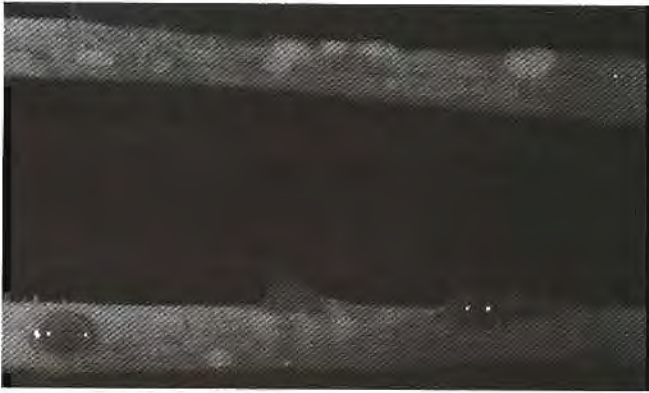


Figura 22-1 ■

Uréteres abiertos para mostrar una ureteritis quística. Obsérvense los quistes de superficie lisa que sobresalen en la mucosa.

(*ureteritis folicular*). Otras veces, la mucosa aparece salpicada de diminutos quistes de 1 a 5 mm de diámetro (*ureteritis quística*). Estas alteraciones también se encuentran en la vejiga (se describen después más detalladamente en la sección sobre la vejiga urinaria). Los quistes pueden juntarse formando pequeñas grupos, como racimos de uvas (Fig. 22-1). Los cortes histológicos de estos quistes muestran un revestimiento de epitelio de transición modificado con cierto aplanamiento de las células de la capa superficial.

## TUMORES Y LESIONES DE TIPO TUMORAL

Las neoplasias primarias del uréter son raras. Es mucho más frecuente la invasión metastásica del uréter por tumores primarios de otra localización.

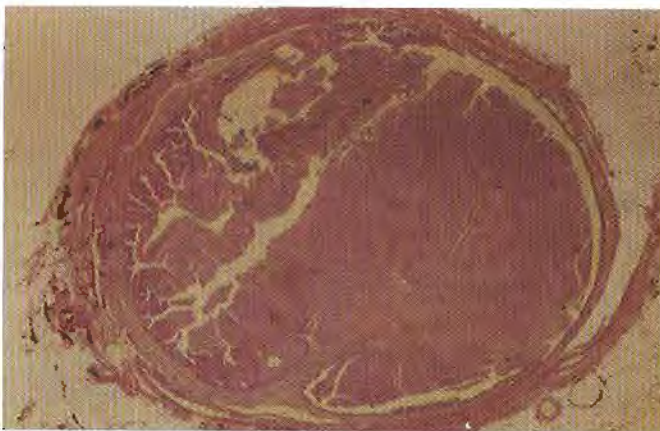


Figura 22-2 ■

Carcinoma papilar de células de transición del uréter que ocupa prácticamente toda la superficie de corte del uréter. (Cortesía del Dr. Christopher Corless, University of Oregon, Eugene, OR.)

Los tumores benignos pequeños del uréter son generalmente de origen mesenquimatoso. Los dos más frecuentes son los pólipos fibroepiteliales y los leiomiomas. El *pólipo fibroepitelial* es una lesión de tipo tumoral que macroscópicamente aparece como una pequeña masa que sobresale en la luz. Se observa, sobre todo, en los uréteres (con más frecuencia en el izquierdo), pero también puede crecer en la vejiga, en las pelvis renales y en la uretra. El pólipo consiste en una masa blanda de tejido conjuntivo vascularizado que se extiende por debajo de la mucosa.

Los tumores malignos primarios del uréter crecen igual que los de la pelvis renal, los cálices y la vejiga; la mayoría son carcinomas de células de transición (Fig. 22-2). Pueden obstruir la luz ureteral e inciden más en los decenios sexto y séptimo de la vida. A veces son múltiples y en ocasiones coexisten con otras neoplasias similares de la vejiga o la pelvis renal.

## LESIONES OBSTRUCTIVAS

Son muchas las afecciones capaces de obstruir los uréteres y de producir hidroureter, hidronefrosis y, a veces, pielonefritis (Capítulo 21). Evidentemente, no es la dilatación ureteral la que tiene importancia en estos casos, sino la afectación secundaria del riñón. Las causas más importantes, divididas en intrínsecas y extrínsecas según su origen, se enumeran en la Tabla 22-1 (véase también la Fig. 21-55). La fibrosis esclerosante retroperitoneal es la única que se describe a continuación.

Tabla 22-1. PRINCIPALES CAUSAS DE OBSTRUCCIÓN URETERAL

<b>Intrínsecas</b>	
Cálculos	De origen renal, rara vez mayores de 5 mm de diámetro Los cálculos renales grandes no pueden pasar a los uréteres Se enclavan en los estrechamientos ureterales (unión ureteropélvica, sitios donde los uréteres se cruzan con los vasos ilíacos, y al penetrar en la vejiga) y producen «cólicos renales» con dolor insoportable
Estenosis	Congénitas o adquiridas: inflamaciones, fibrosis esclerosante retroperitoneal
Masas tumorales	Carcinomas de células de transición de los uréteres Raras veces, tumores benignos o pólipos fibroepiteliales
Coágulos sanguíneos	Hematuria masiva por cálculos renales, tumores o necrosis papilar
Causas neurógenas	Interrupción de las vías nerviosas que van a la vejiga
<b>Extrínsecas</b>	
Embarazo	Relajación fisiológica de la musculatura lisa o compresión de los uréteres en la pelvis menor por crecimiento progresivo del fondo del útero
Inflamación periureteral	Salpingitis, diverticulitis, peritonitis, fibrosis esclerosante retroperitoneal
Endometriosis	De la pelvis, seguida de cicatrización
Tumores	Cáncer de recto, vejiga, próstata, ovario, útero, cuello uterino, linfomas, sarcomas La obstrucción de los uréteres es una de las principales causas de muerte por carcinoma del cuello uterino

**Fibrosis esclerosante retroperitoneal.** Este raro proceso produce estrechamiento u obstrucción de los uréteres caracterizada por una *reacción inflamatoria proliferativa fibrosa que engloba a las estructuras retroperitoneales y produce hidronefrosis*. Aparece en personas de mediana edad o de edad avanzada, y en algunos casos se descubre su etiología, por ejemplo, por fármacos (derivados del cornezuelo del centeno,  $\beta$ -adrenérgicos,  $\beta$ -bloqueantes), procesos inflamatorios vecinos (vasculitis, diverticulitis, enfermedad de Crohn), o enfermedades malignas (linfomas, carcinomas de las vías urinarias). Sin embargo, en un 70 % de los casos, el proceso no tiene causa evidente y se considera primario o idiopático. Se

han descrito algunos casos que presentan lesiones fibrosas similares en otras localizaciones (llamadas fibrosis mediastínica, colangitis esclerosante, tiroiditis fibrosante de Riedel), lo que lleva a pensar en un proceso generalizado aunque con afectación preferente del retroperitoneo. Por ello se ha propuesto como explicación la de una reacción inmunitaria que a veces es desencadenada por fármacos.

En el examen microscópico, la fibrosis inflamatoria se caracteriza por un intenso infiltrado inflamatorio formado por linfocitos, a menudo con centros germinales, células plasmáticas y eosinófilos. A veces se observan focos de necrosis grasa e inflamación granulomatosa dentro y alrededor de las zonas fibrosas.



## Vejiga urinaria

Las enfermedades de la vejiga, sobre todo las inflamaciones (cistitis), son una fuente importante de manifestaciones clínicas. Sin embargo, con frecuencia estos procesos son más incapacitantes que mortales. La cistitis es especialmente frecuente en las mujeres jóvenes en edad reproductora y en las personas de más edad de ambos sexos. Los tumores de la vejiga son una causa importante de morbilidad y mortalidad.

### ANOMALÍAS CONGÉNITAS

**Divertículos.** Un divertículo vesical es una evaginación o eversión de la pared de la vejiga de aspecto sacular. Los divertículos pueden ser defectos congénitos, pero es más frecuente que se trata de lesiones adquiridas debidas a una obstrucción uretral duradera.

La *forma congénita* puede deberse a falta de desarrollo de la musculatura normal o a alguna obstrucción del aparato urinario ocurrida durante el desarrollo fetal. Los *divertículos adquiridos* son los que con mayor frecuencia se observan asociados a un aumento de tamaño de la próstata (hiperplasia o neoplasia), y provocan dificultades para la expulsión de la orina y un fuerte engrosamiento de la musculatura de la pared vesical. El aumento de la presión intravesical da lugar a evaginación de la pared de la vejiga y a la formación de divertículos. A menudo, los divertículos son numerosos y tienen un cuello estrecho aprisionado por la red entretejida de haces musculares hipertrofiados. Tanto en las formas congénitas como en las adquiridas, el divertículo suele ser una bolsa sacular redonda u ovoidea que puede medir menos de 2 cm o alcanzar entre 5 y 10 cm de diámetro (Fig. 22-3).

Los divertículos tienen importancia clínica porque constituyen sitios favorables para el remanso y la estasis de la orina, lo que predispone a la infección y a la formación de cálculos. También favorecen el reflujo vesicoureteral. Raras veces se observa la formación de un carcinoma en un divertículo de la vejiga.

**Extrofia vesical.** La extrofia de la vejiga consiste en un defecto de desarrollo de la pared anterior del abdomen y la ve-

jiga, de modo que esta última comunica a través de un gran defecto con la superficie del cuerpo o aparece como un saco abierto (Fig. 22-4). La mucosa vesical que queda al descubierto puede sufrir metaplasia glandular del colon y ser asiento de infecciones que muchas veces ascienden a niveles más altos del aparato urinario. Durante estas infecciones persistentes, la mucosa puede convertirse en una superficie ulcerada con tejido de granulación, y el epitelio marginal conservado puede transformarse en escamoso estratificado. En períodos avanzados de la vida, aumenta la tendencia a la aparición de carcinomas, casi siempre un adenocarcinoma. Estas lesiones pueden resolverse mediante corrección quirúrgica y permiten una supervivencia prolongada.

**Otras anomalías.** El *reflujo vesicoureteral* es la más frecuente y más importante de ellas. Se ha comentado en el Capí-

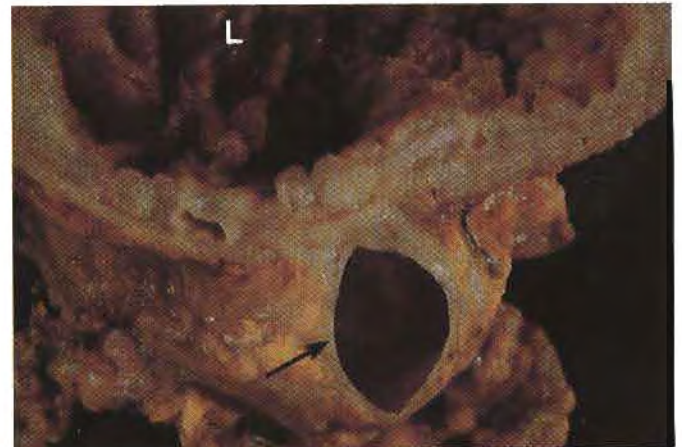


Figura 22-3

Divertículo de la vejiga (flecha) visible en la pared de este órgano. En la parte superior se observa la luz de la vejiga (L) revestida por una mucosa enrojecida. (Cortesía del Dr. Andrew Renshaw, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)



Figura 22-4

Extrofia vesical en un recién nacido. Se observa el cordón umbilical pinzado por encima de la mucosa hiperémica de la vejiga evertida. Por debajo hay un pene incompletamente formado con marcado epispadias. (Cortesía del Dr. Hardy Hendren, Surgeon-in-Chief, Children's Hospital, Boston, MA.)

tulo 21, a propósito de la pielonefritis, por ser un factor favorecedor de la aparición de infecciones y cicatrices renales. Cuando aparecen comunicaciones anormales entre la vejiga por un lado y la vagina, el recto o el útero por otro, pueden formarse *fístulas vesicouterinas congénitas*.

En raras ocasiones, el *uraco* puede permanecer parcial o totalmente permeable (uraco persistente). Cuando la permeabilidad es total, se forma un trayecto urinario fistuloso que comunica la vejiga con el ombligo. A veces, se mantienen permeables el extremo umbilical o el extremo vesical, mientras que la parte central está ocluida. Se forma así un residuo de epitelio umbilical secuestrado o un divertículo en la vejiga que pueden constituir un nido favorable para el desarrollo de infecciones. Otras veces sólo persiste la región central del uraco, dando lugar a *quistes del uraco*, que están revestidos por un epitelio metaplásico o de transición. En estos quistes se desarrollan *carcinomas* que, en su mayor parte, son tumores glandulares semejantes a los adenocarcinomas del colon. Sólo una minoría de todos los cánceres de la vejiga (0.1 al 0.3 %) tienen ese origen, pero suponen del 20 al 40 % de los adenocarcinomas<sup>2</sup>.

## INFLAMACIONES

### Cistitis aguda y crónica

La patogenia de las cistitis y las bacterias que suelen causarlas se han estudiado en el Capítulo 21, al hablar de las infeccio-

nes de las vías urinarias. Como anteriormente se subrayó, la pielonefritis bacteriana suele ir precedida de una infección de la vejiga urinaria causada por microorganismos que a continuación se propagan retrógradamente hacia los riñones y sus sistemas colectores. Los agentes etiológicos habituales de la cistitis son las bacterias coliformes, *Escherichia coli*, seguida por *Proteus*, *Klebsiella* y *Enterobacter*. La *cistitis tuberculosa* es casi siempre una secuela de la tuberculosis renal. *Candida albicans* (*Monilia*) y, con mucha menor frecuencia, los criptococos producen cistitis, especialmente en pacientes inmunodeprimidos o en tratamiento prolongado con antibióticos. La esquistosomiasis (*Schistosoma haematobium*) es rara en EE.UU., pero es frecuente en algunos países de Oriente Medio, especialmente en Egipto. Los virus (p. ej., adenovirus), *Chlamydia* y *Mycoplasma* también pueden provocar cistitis. Los pacientes que se tratan con *fármacos citotóxicos antineoplásicos*, como ciclofosfamida, presentan a veces cistitis hemorrágica<sup>4</sup>. Finalmente, la irradiación de la vejiga da lugar a una *cistitis por radiación*.

**MORFOLOGÍA.** Casi todas las cistitis adoptan la forma de una inflamación inespecífica, aguda o crónica, de la vejiga. Macroscópicamente, la mucosa está hiperémica y, a veces, cubierta de exudado; puede haber un componente hemorrágico y se habla entonces de **cistitis hemorrágica**, una variedad que puede aparecer tras una lesión por la radiación o por la quimioterapia antineoplásica y que, a menudo, se acompaña de atipia epitelial. La infección por adenovirus también produce cistitis hemorrágica.

Cuando se acumula gran cantidad de exudado purulento, se puede hablar de **cistitis supurada**, y si aparecen úlceras en áreas extensas de la mucosa vesical o incluso en toda ella, se usa el término de *cistitis ulcerosa*.

Cuando la infección persiste, aparece una **cistitis crónica**, que se distingue de la forma aguda únicamente por las características del infiltrado inflamatorio (Fig. 22-5). El epitelio muestra gran número de capas y la formación de una superficie raja, granulosa,



Figura 22-5

Cistitis crónica con edema subepitelial, inflamación y un conglomerado linfocítico en la lámina propia. (Cortesía del Dr. Andrew Renshaw, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

friable, y a veces ulcerada. La infección crónica produce engrosamiento fibroso de la túnica propia y aumento de espesor y rigidez secundaria de la pared vesical. Entre las variedades histológicas están: la **cistitis folicular**, caracterizada por la acumulación de linfocitos hasta formar folículos linfoides en el espesor de la mucosa y en la pared subyacente de la vejiga, y la **cistitis eosinófila**, que se manifiesta por infiltración por eosinófilos submucosos acompañada de fibrosis y, en ocasiones, de células gigantes.

Todas las formas de cistitis se caracterizan por esta tríada de síntomas: 1) polaquiuria, que en los casos intensos puede obligar a orinar cada 15 a 20 minutos; 2) dolor en la parte inferior del abdomen, en la región suprapúbica o en la vejiga, y 3) disuria (dolor o sensación de quemazón al orinar). Además de estos síntomas locales, puede haber signos generales de inflamación, como aumento de la temperatura, escalofríos y malestar general. Sin embargo, habitualmente la infección de la vejiga no da lugar a esa reacción general.

Los síntomas locales de la cistitis pueden ser molestos; por otra parte, estas infecciones pueden ser importantes como paso previo a la pielonefritis. Algunas veces, la cistitis es una complicación secundaria de otro proceso subyacente, como la hipertrofia prostática, cistoceles, cálculos o tumores. Estas enfermedades primarias han de corregirse antes de que pueda aliviarse la cistitis.

## Formas especiales de cistitis

Existen variedades especiales de cistitis que se distinguen por su aspecto morfológico o su etiología.

**Cistitis intersticial (úlceras de Hunner).** Se trata de una *forma persistente y dolorosa de cistitis crónica que padecen sobre todo las mujeres y que se asocia a inflamación y fibrosis de todas las capas de la pared vesical*. Se caracteriza clínicamente por dolor intermitente y muchas veces intenso, junto con polaquiuria, tenesmo, hematuria y disuria, sin signos de infección bacteriana y con el hallazgo en la cistoscopia de fisuras en la mucosa de la vejiga, visibles después de distender su luz. Algunos pacientes, pero no todos, presentan características morfológicas de úlceras crónicas de la mucosa (*úlceras de Hunner*). Puede haber células inflamatorias y tejido de granulación en la mucosa, la lámina propia y en la *muscularis*, y en ocasiones destacan especialmente los *mastocitos*. Este proceso es de etiología desconocida pero algunos le atribuyen un origen autoinmunitario, basándose en que a veces se asocia al lupus eritematoso y a otros procesos autoinmunitarios.

**Malacoplaquia o malacoplasia.** Esta denominación se refiere a una *forma peculiar de reacción inflamatoria de la vejiga urinaria en la que la mucosa presenta macroscópicamente placas algo elevadas, amarillas, blandas, de 3 a 4 cm de diámetro* (Fig. 22-6), mientras que *histológicamente hay una infiltración por grandes macrófagos esponjosos y alguna célula gigante multinucleada entremezclada con linfocitos*. Los macrófagos tienen abundante citoplasma granuloso, y las granulaciones son positivas en la tinción con ácido peryódico de Schiff y corresponden a fagosomas repletos de partículas y residuos membranosos de origen bacteriano. Además, dentro de



Figura 22-6

Cistitis con malacoplaquia de la vejiga que muestra un exudado inflamatorio y grandes placas aplanadas.

los macrófagos y entre las células, se encuentran las típicas concreciones minerales laminadas conocidas como *cuerpos de Michaelis-Gutmann* (Fig. 22-7). Se han descrito lesiones parecidas en el colon, pulmones, huesos, riñones, próstata y epidídimo.

La malacoplaquia está relacionada claramente con las infecciones bacterianas crónicas, causadas principalmente por *E. coli* y de vez en cuando por especies de *Proteus*. Aparece

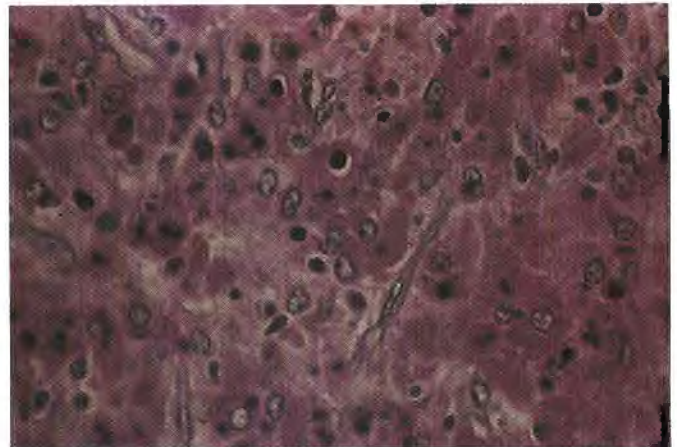


Figura 22-7

Malacoplaquia, tinción de PAS. Obsérvense los grandes macrófagos de citoplasma granuloso PAS-positivo y varios cuerpos redondos de Michaelis-Gutmann rodeados por agujeros claros artificiosos en la mitad superior del campo.

con mayor frecuencia en los receptores inmunodeprimidos de un trasplante. El excepcional aspecto de los macrófagos y los fagosomas gigantes apuntan hacia algún defecto de la función fagocitaria o de degradación de los macrófagos, de tal modo que los fagosomas se saturan con los productos no digeridos de las bacterias.

**Cistitis glandular y cistitis quística.** Estos términos se refieren a lesiones frecuentes de la vejiga urinaria caracterizadas por el crecimiento de nidos del epitelio de transición (nidos de Brunn) dentro de la lámina propia, donde las células epiteliales centrales se convierten en un epitelio cúbico o cilíndrico de revestimiento en forma de hendiduras (*cistitis glandular*) o de espacios quísticos (*cistitis quística*). A veces, se encuentran células caliciformes típicas y un epitelio parecido al de la mucosa intestinal (*metaplasia intestinal*). Estas dos variedades de cistitis son hallazgos microscópicos incidentales que se descubren con frecuencia en vejigas relativamente normales, por lo que algunos expertos las consideran más bien como metaplasias que como variedades de cistitis. A pesar de ello, son más acusadas en las vejigas con inflamación o irritación crónica. *Las lesiones de la vejiga que muestran una extensa metaplasia intestinal tienen una mayor tendencia al desarrollo de adenocarcinomas.*

En la *cistitis quística*, los quistes suelen tener de 0.1 a 1 cm de diámetro, están llenos de líquido claro y revestidos por células cúbicas o uroteliales. Ya se ha señalado que aparecen quistes similares en la pelvis y el uréter (ureteritis y pielitis quísticas).

## NEOPLASIAS

Las neoplasias de la vejiga plantean problemas biológicos y clínicos. A pesar de los avances realizados en relación con sus orígenes y del perfeccionamiento de los métodos de diagnóstico y tratamiento, el ser humano sigue pagando un elevado tributo en morbilidad y mortalidad. En EE.UU., la incidencia de los tumores epiteliales ha seguido creciendo constantemente en los últimos años, y en la actualidad aparecen cada año 50 000 casos nuevos<sup>5</sup>. Los progresos en el diagnóstico y tratamiento de estas neoplasias no han impedido que sigan produciéndose 10 000 muertes anuales aproximadamente, porque los avances logrados han quedado contrarrestados por el incremento de su prevalencia.

Alrededor del 95 % de los tumores vesicales son de origen epitelial, y el resto son tumores mesenquimatosos (Tabla 22-2). La mayoría de los tumores epiteliales son de tipo urotelial (de células de transición), por lo que se les llama indistintamente tumores uroteliales o de transición, aunque también pueden aparecer carcinomas epidermoides y glandulares. Aquí se comentarán con cierto detalle los tumores de células de transición y sólo se citarán los demás.

### Tumores uroteliales (de células de transición)

Constituyen el 90 % aproximadamente de todos los tumores de la vejiga y abarcan el espectro que discurre desde las pequeñas lesiones benignas, que pueden no recidivar nunca, pasando

Tabla 22-2. TUMORES DE LA VEJIGA URINARIA

Tumores uroteliales (de células de transición)
Papiloma invertido
Papiloma (exofítico)
Tumores uroteliales de escaso potencial maligno
Carcinoma urotelial
Carcinoma <i>in situ</i>
Carcinoma epidermoide
Carcinoma mixto
Adenocarcinoma
Carcinoma de células pequeñas
Sarcomas

por los tumores de potencial maligno escaso o indeterminado, hasta las lesiones neoplásicas que invaden la pared de la vejiga y metastatizan con frecuencia. Muchos de estos tumores son multifocales en el momento de su descubrimiento. Los grados de malignidad histológica, utilizados como indicador pronóstico de su comportamiento, ha motivado un vivo debate, pues es escasa la reproducibilidad de los datos aportados por distintos observadores y no existe un sistema de graduación uniformemente aceptado por todos. Hay, sin embargo, un consenso creciente en cuanto a que los tumores se pueden dividir, en el momento de su diagnóstico, en dos grandes grupos:

- Tumores uroteliales de bajo grado de malignidad, que son siempre lesiones uroteliales no infiltrantes, que reproducen la estructura del epitelio de transición normal y ofrecen un plomomorfismo celular y nuclear limitado. Suelen tener DNA diploide, presentan alteraciones cromosómicas y génicas limitadoras, y conservan los antígenos de los grupos sanguíneos. Los pacientes que padecen estos tumores pueden presentar lesiones nuevas después de su extirpación, que suelen llamarse *recidivas* (aunque muchas tienen el aspecto de nuevas lesiones primarias), pero su pronóstico es excelente, salvo en los pacientes relativamente escasos (2 al 10 %) que presentan lesiones de mayor grado de malignidad en forma de recurrencias.
- Carcinoma urotelial de alto grado de malignidad. Estos tumores pueden ser papilares, nodulares o mixtos, y muestran un grado considerable de plcomorfismo y anaplasia celular. Casi siempre son lesiones aneuploides, tienen con mucha frecuencia alteraciones de los cromosomas y los genes, y a menudo carecen de los antígenos de los grupos sanguíneos. Son capaces de provocar metástasis y tienen una mortalidad del 60 % en los 10 años que siguen al diagnóstico.

En la Tabla 22-3, se han recogido dos de los numerosos sistemas de clasificación de estos tumores. El más antiguo (1972), utilizado habitualmente por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y que se encuentra actualmente en revisión, divide a los tumores en una forma rara completamente benigna de papilomas y en tres grados de carcinoma de células de transición (grados I, II y III). Ahora se está elaborando otra clasificación más reciente, basada en el acuerdo obtenido en 1998 en un congreso de la International Society of Urological Pathology (ISUP)<sup>7</sup>. En ella se distinguen: un papiloma benigno raro, un grupo de neoplasias uroteliales papilares de baja malignidad y dos grados de carcinoma (de bajo y alto grado de malignidad).



**Tabla 22-3. CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES UROTELIALES (DE CÉLULAS DE TRANSICIÓN)**

Grados de la OMS	Consenso de la ISUP*
Papiloma	Papiloma urotelial
CCT de grado I	Neoplasia urotelial de bajo potencial maligno
CCT de grado II	Carcinoma urotelial, de bajo grado
CCT de grado III	Carcinoma urotelial, de alto grado

OMS, Organización Mundial de la Salud; ISUP, International Society of Urological Pathology; CCT, carcinoma de células de transición.

\* Provisional (los grados de la clasificación de la OMS no corresponden estrictamente a los de la ISUP).

**MORFOLOGÍA.** Las formas macroscópicas de los tumores uroteliales varían desde los puramente papilares y nodulares o planos hasta las masas mixtas, papilares y nodulares. Además, estos tumores pueden ser infiltrantes o no infiltrantes (Fig. 22-8). Las lesiones papilares forman excrescencias elevadas de color rojo y tamaño que varía entre 1 cm de diámetro y masas grandes de hasta 5 cm de diámetro. Su origen multicéntrico puede dar lugar a la aparición de tumores separados. Como se ha dicho, los cambios histológicos abarcan un espectro que va desde el papiloma benigno hasta el cáncer anaplásico sumamente agresivo. En conjunto, cerca de la mitad de los cánceres de la vejiga son lesiones de alto grado de malignidad. La mayoría se origina en las paredes laterales o posterior de la base de la vejiga.

■ **Papiloma.** Este término se utiliza para describir una variedad rara, que representa el 1 % o menos de los tumores vesicales y que se observa en pacientes jóvenes. Suelen aparecer independientemente como estructuras pequeñas (de 0,5 a 2,0 cm), blan-

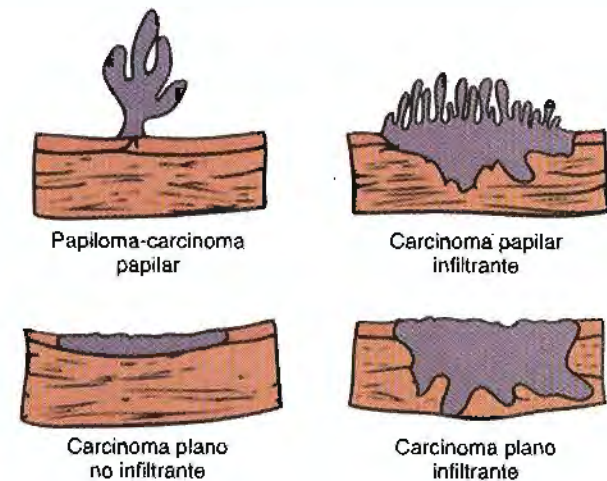


Figura 22-8

Cuatro tipos morfológicos de tumores de la vejiga.



Figura 22-9

Imagen a pequeño aumento de la proliferación papilomatosa típica de la vejiga urinaria. Obsérvese la delicada estructura axial del estroma. (Cortesía del Dr. Christopher Corless, University of Oregon, Eugene, OR.)

das y delicadas, unidas a la superficie de la mucosa por un pedículo. Cada papila, de aspecto digitiforme, tiene un núcleo central de tejido fibrovascular cubierto por células del epitelio de transición que son *histológicamente idénticas al urotelio normal* (Fig. 22-9). Casi nunca hay verdaderas recidivas si es que alguna vez ocurren.

- **Grado I** (de la clasificación de la OMS). Corresponde aproximadamente a las *neoplasias uroteliales de bajo potencial maligno* del consenso de la ISUP. Las células tumorales muestran cierta atipia citológica y estructural, pero están bien diferenciadas y se parecen mucho a las células transicionales normales. Las mitosis son raras (Fig. 22-10). Puede haber un aumento significativo del número de capas celulares, pero sólo existe una pérdida ligera de la polaridad (véase Fig. 22-11). La mayoría de las recidivas son benignas, pero algunas veces (alrededor del 3 al 5 % de los casos) son de mayor grado de malignidad. La frontera que separa un papiloma de un tumor de grado I es una línea imprecisa, pero *afortunadamente estas neoplasias papilares bien diferenciadas rara vez se vuelven invasoras y los pacientes tienen una supervivencia del 95 al 98 % al cabo de 10 años.*
- **Grado II.** Los criterios histológicos son difíciles de precisar. La mayoría son tumores papilares, pero pueden tener regiones planas en su proximidad. Las células tumorales todavía conservan rasgos de su estirpe transicional. Hay un mayor número



Figura 22-10 ■

Corte de la vejiga urinaria en el que se observa un carcinoma papilar de células de transición que sobresale en la luz (*flecha*). Obsérvese la delicada estructura arborescente y el escaso pedículo. Véase también el pequeño divertículo cercano al sitio de unión del pedículo. L, luz; •, divertículo.

de capas de células, y de mitosis también, y más pérdida de la polaridad. También son más marcadas las variaciones de tamaño, forma y coloración de las células. El espectro inferior de las lesiones de grado II de la clasificación de la OMS se corresponde con el *carcinoma urotelial de bajo grado* del consenso de la ISUP. Estos tumores pueden tener signos de invasión en el momento del diagnóstico, pero el riesgo de progresión es escaso.

■ **Grado III.** Estos tumores forman parte de los *carcinomas de alto grado* del consenso de la ISUP (que también incluyen el espectro superior de las lesiones de grado II de la OMS). Son tumores papilares, planos o mixtos. Tienden a ser más grandes, más extensos y a invadir la *muscularis*. Muchas células tumorales muestran anaplasia; concretamente hay desorganización evidente de las células además de despegamiento y fragmentación de las capas superficiales de las células (Fig. 22-11D). Se observa alguna célula gigante. A veces, las células tienden a aplanarse y las lesiones se parecen

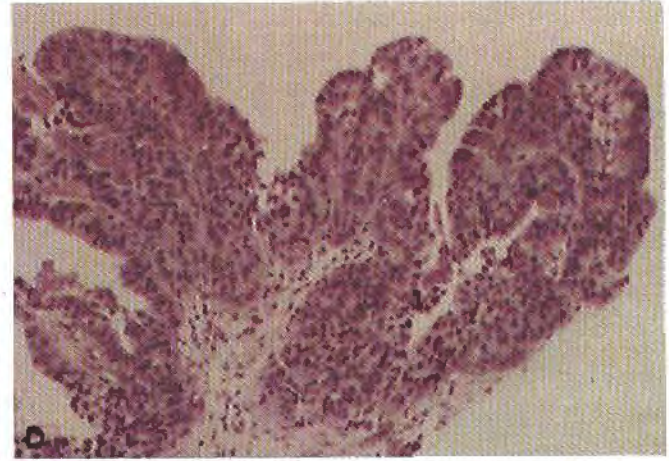
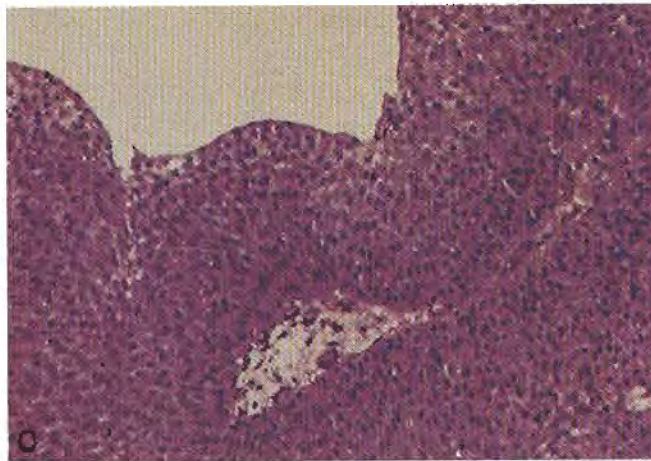
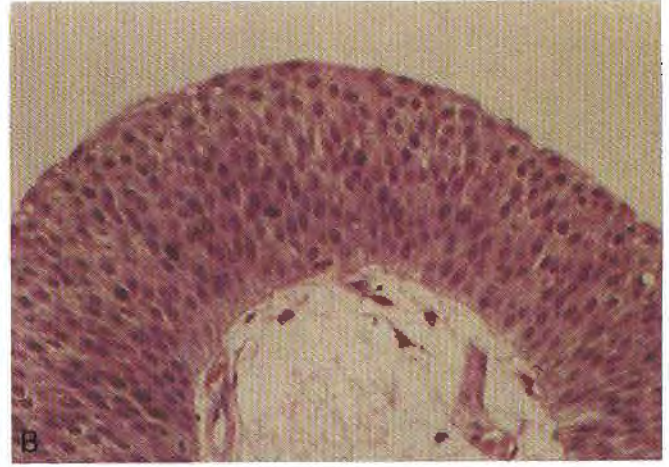
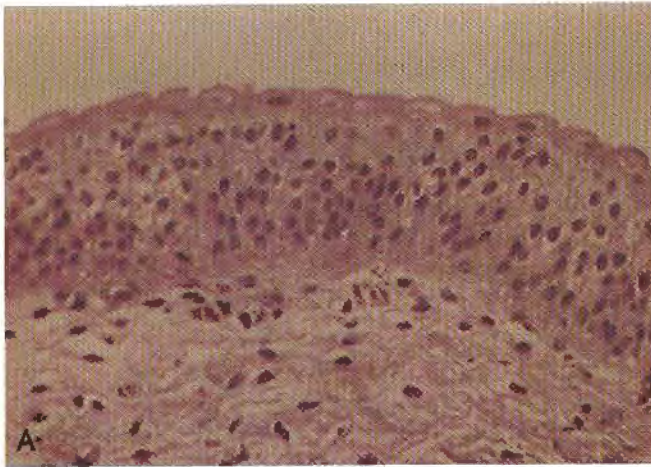


Figura 22-11 ■

A, Mucosa normal de la vejiga urinaria, B-D, Tumores uroteliales. B, De grado I (bajo potencial maligno); C, De grado II (bajo grado de malignidad); D, De grado III (alto grado de malignidad). (A, B, D, por cortesía del Dr. Christopher Corless, University of Oregon, Eugene, OR. C, por cortesía del Dr. Donald Antonioli, Beth Israel Hospital, Boston, MA.)



Figura 22-12

Vejiga abierta en la que se observa un carcinoma infiltrante de células de transición en fase avanzada. Esta neoplasia multinodular agresiva ha proliferado dentro de la vejiga ocupando un área extensa. La mucosa tiene aspecto normal. (Cortesía del Dr. Andrew Renshaw, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA)

entonces a un carcinoma epidermoide. Otras veces aparecen focos de diferenciación glandular. La incidencia con que estos tumores invaden la capa muscular, muestran progresión mucho mayor que la de las lesiones de bajo grado de malignidad, y tienen un importante potencial metastásico.

A pesar de la heterogeneidad macroscópica y microscópica, se pueden hacer algunas afirmaciones. Los papilomas y los tumores de bajo grado son casi siempre papilares. Las lesiones más malignas

pueden ser planas o papilares. Muchas lesiones de grado III pueden ser tumores fungosos, necróticos y, a veces, ulcerados, que sin lugar a dudas han infiltrado el órgano en profundidad (Fig. 22-12). En las neoplasias de alto grado, las zonas de la vejiga sin signos de tumor tienen con frecuencia áreas de hiperplasia, de displasia de la mucosa o de carcinoma *in situ*. En la mayoría de las estadísticas, menos del 10 % de los cánceres de bajo grado son infiltrantes, pero hasta un 80 % de los carcinomas de células de transición de alto grado tienen crecimiento infiltrante. Los tumores agresivos pueden extenderse por la pared de la vejiga únicamente, pero en sus fases más avanzadas invaden los órganos vecinos: próstata, vesículas seminales, uréteres y retroperitoneo, y algunos causan comunicaciones fistulosas con la vagina o el recto. Alrededor del 40 % de estos tumores que invaden en profundidad metastatizan en los ganglios regionales. La diseminación hematogena, principalmente en el hígado, pulmones y médula ósea, es tardía, y sólo se produce en los tumores muy anaplásicos.

El carcinoma *in situ* se define como una lesión plana, de alto grado, circunscrita a la mucosa de la vejiga (Fig. 22-13). Suele aparecer como un área de mucosa enrojecida, granulosa o engrosada que no llega a producir una masa intraluminal evidente. Habitualmente es multifocal y puede afectar a la mayoría de la superficie de la vejiga y extenderse a los uréteres y la uretra. El carcinoma *in situ* aparece sobre todo en las vejigas en las que ya existe un carcinoma de células de transición bien definido, pero un 1 a 5 % de los casos aparece en ausencia de esos tumores. Con el tiempo, algunas de estas lesiones se vuelven infiltrantes.

El grado de extensión en el momento del diagnóstico es el factor de más importancia para determinar el pronóstico del paciente. Por ello, la **estadifi-**

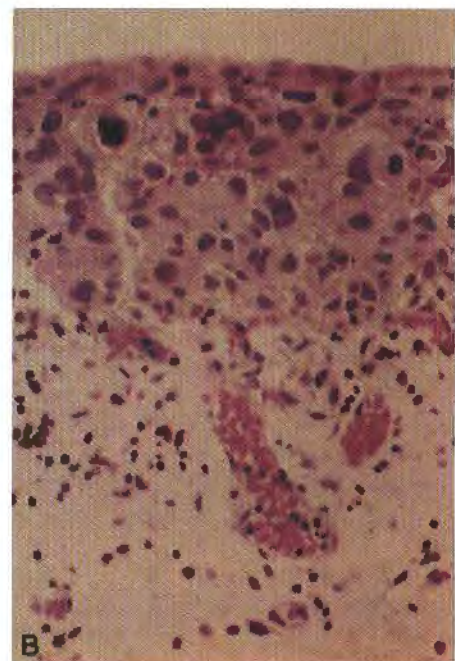
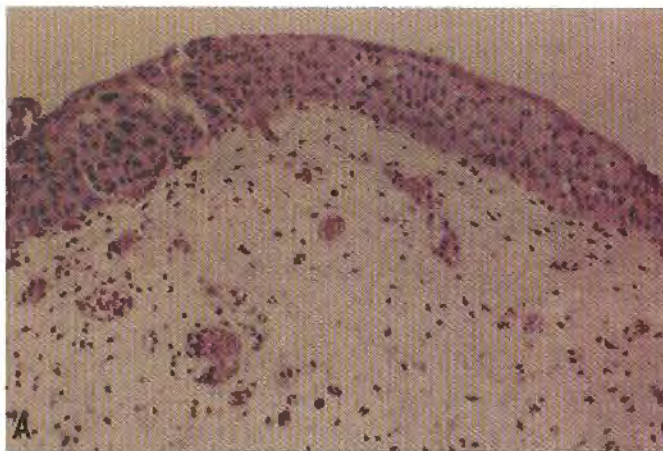


Figura 22-13

A. Imagen a bajo aumento de la vejiga en la que se aprecia el foco de un carcinoma *in situ*, a la izquierda. B. Microfotografía a gran aumento de un carcinoma circunscrito al epitelio. (Cortesía del Dr. Christopher Corless, University of Oregon, Eugene, OR.)

cación, además de permitir establecer el grado de malignidad, es esencial para evaluar las neoplasias de la vejiga. El sistema de estadificación que más se utiliza se ofrece en la Tabla 22-4.

#### Otros tipos de carcinoma

Los **carcinomas epidermoides** dan cuenta del 3 al 7 % de los cánceres de vejiga en EE.UU., pero en los países con esquistosomiasis urinaria endémica su frecuencia es mucho mayor. Los carcinomas epidermoides puros se asocian casi siempre a irritación o infección crónica de la vejiga. Los **carcinomas mixtos de células de transición y con áreas de carcinoma epidermoide** son más frecuentes que los carcinomas epidermoides puros. La mayoría son tumores fungosos, invasores o infiltrantes y ulcerosos. Casi nunca se ven formas verdaderamente papilares. El grado de diferenciación citológica varía mucho, desde lesiones muy diferenciadas que producen abundantes perlas queratohialinas, hasta tumores anaplásicos de células gigantes con escasos signos de diferenciación epidermoide. Con frecuencia ocupan extensas áreas de la vejiga y cuando se les descubre ya han invadido la profundidad.

Los **adenocarcinomas** de la vejiga son raros. Algunos se originan en restos del uraco o se asocian a una extensa metaplasia intestinal (citada anteriormente). Otras variedades raras son el **carcinoma de células pequeñas**, el **carcinoma de células en anillo de sello**, muy maligno, y el **adenocarcinoma mixto** y los carcinomas de células de transición.

**Epidemiología y patogenia.** La incidencia del carcinoma de vejiga es parecida a la del carcinoma broncogénico, y es más frecuente en varones que en mujeres, en los países industrializados que en las naciones en vías de desarrollo, y en la población urbana que en la rural. El cociente varón/mujer de los tumores de células de transición es aproximadamente de 3:1. Alrededor del 80 % de los pacientes tienen de 50 a 80 años.

Hay varios factores implicados en la etiología del carcinoma de células de transición, siendo los más importantes:

- El **tabaquismo** es indudablemente el más destacado, pues aumenta el riesgo en tres a siete veces, según el número de

paquetes-año y los hábitos del fumador. Del 50 al 80 % de todos los cánceres de vejiga que afectan a los varones se asocian al consumo de cigarrillos. Los puros, la pipa y los sustitutos del tabaco suponen un riesgo mucho menor.

- **Exposición industrial a las arilaminas**, especialmente a la 2-naftilamina y a los compuestos relacionados, como se ha señalado al estudiar la carcinogénesis por sustancias químicas (Capítulo 8). El cáncer aparece 15 a 40 años después del primer contacto.
- La infección por *Schistosoma haematobium* en las regiones donde este parásito es endémico (Egipto, Sudán) es otro riesgo comprobado. Los huevos se depositan en la vejiga y despiertan una viva reacción inflamatoria crónica que progresivamente produce primero una metaplasia escamosa de la mucosa, después una displasia y, en algunos casos, una neoplasia. El 70 % de los cánceres son epidermoides, y el resto son carcinomas de células de transición.
- El consumo prolongado de analgésicos, responsables también de la nefropatía por analgésicos (Capítulo 21).
- La exposición intensa y prolongada a la ciclofosfamida, un fármaco inmunosupresor que produce, según se señaló, una cistitis hemorrágica y aumento del riesgo de cáncer de vejiga.

No se sabe bien cómo actúan estos factores como inductores del cáncer, pero se ha observado la existencia de varios trastornos genéticos en el carcinoma de células de transición. Esas alteraciones de orden citogenético y molecular son heterogéneas. Son especialmente frecuentes (aparecen en el 30 % al 60 % de todos los tumores estudiados): la monosomía del cromosoma 9 o las deleciones de 9p y 9q y las deleciones de 17p, 13q, 11p y 14q<sup>8</sup>. *Las deleciones del cromosoma 9 son las únicas alteraciones genéticas que se encuentran con frecuencia en los tumores papilares superficiales y, en ocasiones, en los tumores planos no invasores.* Las deleciones de 9p (9p21) afectan al gen de supresión tumoral *p16 (MTS1, INK4a)* que codifica la síntesis de un inhibidor de una cinasa dependiente de ciclinas (Capítulo 8), y también afectan al gen *p15* relacionado<sup>9,10</sup>. La deleción 9p abarca posiblemente a otros muchos focos de supresión tumoral. Por otro lado, muchos carcinomas invasores de células de transición tienen *deleciones de 17p*, incluida la región del gen *p53*, lo que sugiere que las alteraciones de ese gen favorecen el desarrollo progresivo del carcinoma de células de transición. También se encuentran mutaciones del *p53* en las lesiones del cáncer *in situ*. La deleción *12q* es la del gen del *retinoblastoma*, y también se encuentra en los tumores invasores. Las deleciones de *14q* aparecen exclusivamente en las lesiones planas y en los tumores invasores, pero no en las neoplasias papilares, y se está siguiendo la pista de un presunto gen de supresión tumoral. En algunos tumores de la vejiga se ha observado también mayor expresión del *ras*, del *c-myc* y de los receptores del factor del crecimiento epidérmico.

Basándose en estos hallazgos, se han propuesto dos modelos de carcinogénesis para los tumores de la vejiga. En el modelo de dos pasos<sup>10</sup>, el primero *comienza por las deleciones de los genes de supresión tumoral* en 9p y 9q, que dan lugar a tumores superficiales o, en ocasiones, a tumores planos, algunos de los cuales sufren mutaciones del *p53* y progresan hasta la invasión; el segundo paso *comienza posiblemente por mutaciones del p53* y provoca directamente tumores potencialmente invasores. El segundo modelo es un tipo de progresión

**Tabla 22-4. ESTADIFICACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA DEL CARCINOMA DE VEJIGA**

Profundidad de la Invasión	AJCC/UICC
No invasor, papilar	Ta
No invasor, plano	TIS
Lámina propia	T1
Capa muscular propia, superficial	T2
Capa muscular propia, profundo	T3a
Grasa perivesical	T3b
Estructuras vecinas	T4
Metástasis en ganglios linfáticos	N1-3*
Metástasis a distancia	M1

\* N1, ganglio linfático regional < 2 cm; N2, ganglio regional de 2 a 5 cm; N3, ganglio regional > 5 cm o presencia de otros ganglios.

AJCC/UICC, American Joint Commission on Cancer/Union Internationale Contre le Cancer.

lineal<sup>11</sup>, que comienza por la inactivación de los genes de supresión tumoral del cromosoma 9 (o del 14 en las lesiones planas), mediante la pérdida de función del *p53* y de otras alteraciones genéticas, como se ha propuesto para el cáncer de colon<sup>12</sup> (Capítulo 8).

**Evolución clínica del cáncer de vejiga.** Los tumores de la vejiga producen habitualmente hematuria indolora. Ésta es su manifestación principal y, a veces, la única. En ocasiones, la hematuria se acompaña de polaquiuria, tenesmo y disuria. Cuando está afectado el orificio ureteral, puede aparecer pielonefritis o hidronefrosis. Alrededor del 60 % de las neoplasias son únicas cuando se las descubre, y el 70 % están circunscritas a la vejiga.

En los pacientes con tumores uroteliales, independientemente de su grado de malignidad histológica, es frecuente que aparezcan nuevos tumores después de la extirpación, y esas recidivas pueden ser más malignas. En general, alrededor del 50 % de los papilomas y de los carcinomas de bajo grado dan recidivas, mientras que los tumores de alto grado reaparecen en un 80 a 90 % de casos. Con frecuencia, las recidivas aparecen en lugares distintos, y es difícil averiguar si éstas corresponden a nuevos tumores primarios o si son verdaderas recidivas.

El pronóstico depende del grado de malignidad histológica del tumor y del estadio en que se encuentra en el momento del diagnóstico. Los papilomas y los cánceres de grado I (los de bajo potencial maligno) tienen una supervivencia del 98 % a los 10 años, independientemente del número de recidivas; sólo en algunos pacientes (< 10 %) la lesión se agrava y se convierte en otra de mayor malignidad. En cambio, sólo el 40 % de las personas con un cáncer de grado III vive 10 años; el tumor es progresivo en el 65 % de los casos. Alrededor del 70 % de los pacientes con carcinomas epidermoides mueren en el primer año. Hay otros factores que pueden influir en el pronóstico. La expresión por el tumor de los antígenos de los grupos sanguíneos guarda correlación con el comportamiento del tumor. Los pacientes con tumores que expresan los antígenos A, B, H tienen mejor pronóstico que los que han perdido esa capacidad. Análogamente, el hallazgo de muchas mutaciones en los cromosomas y los genes (citadas antes) empeora el pronóstico.

*Para el médico, el desafío de estas neoplasias radica en su diagnóstico precoz y en un seguimiento adecuado.* La cistoscopia y la biopsia son los pilares básicos del diagnóstico, pero el carcinoma *in situ* sólo produce cambios macroscópicos sutiles en la mucosa y, a veces, ni eso; por otro lado, las lesiones papilares pequeñas y precoces pueden ser difíciles de detectar. En estas circunstancias son valiosos los *exámenes citológicos* y quizá más si se realizan también análisis de citometría de flujo del sedimento urinario. La última técnica diagnóstica basada en el contenido de DNA permite diferenciar los tumores de alto grado de los tumores benignos y para detectar las lesiones aneuploides de alto grado cuando hay dudas diagnósticas.

## Tumores mesenquimatosos

**Benignos.** En la vejiga pueden aparecer muchas clases de tumores mesenquimatosos benignos. Todos ellos son raros. El más frecuente es el *leiomioma*. Todos suelen crecer como ma-

sas aisladas, intramurales, encapsuladas, de forma esférica u oval, y alcanzan un tamaño de hasta varios centímetros. En ocasiones, adoptan formas pediculadas submucosas. Muestran los mismos signos histológicos que cuando aparecen en otra localización.

**Sarcomas.** Indudablemente, los verdaderos sarcomas son raros en la vejiga. Los pseudotumores inflamatorios, los nódulos postoperatorios de células fusiformes y varios carcinomas pueden presentar patrones de crecimiento sarcomatoide, todos los cuales pueden confundirse histológicamente con sarcomas<sup>13</sup>. En general, los sarcomas suelen formar grandes masas, de 10 a 15 cm de diámetro, que sobresalen en la luz de la vejiga. Su aspecto macroscópico blando, camoso, blanco grisáceo, sugiere su naturaleza sarcomatosa. El *rabdomiosarcoma* adopta dos formas. La del «adulto» aparece casi siempre en individuos de más de 40 años y ofrece una escala histológica parecida a la de los rabdomiosarcomas del músculo estriado (Capítulo 28). La otra variedad es el *rabdomiosarcoma embrionario* o *sarcoma botrioides*, que se observa principalmente en la lactancia o la infancia y es similar al que aparece en el aparato genital femenino (Capítulo 24).

## Tumores secundarios

La invasión secundaria de la vejiga por una neoplasia maligna se debe casi siempre a la extensión por contigüidad de un tumor primario formado en órganos vecinos, como cuello uterino, útero, próstata y recto, por orden de mayor a menor frecuencia. Durante una inspección incidental de la vejiga, estas lesiones pueden aparecer como carcinomas primarios de este órgano. Son consecuencias frecuentes: la hemorragia, la obstrucción ureteral y las fístulas vesicovaginales. A veces es difícil distinguir un adenocarcinoma primario de la vejiga (uretral o de otra parte) de la extensión local de un cáncer de recto.

## OBSTRUCCIÓN

La obstrucción del cuello de la vejiga tiene gran importancia clínica, no sólo por las alteraciones que provoca en la vejiga, sino también por sus consecuencias últimas para los riñones. Hay muchos procesos de la vejiga, intrínsecos y extrínsecos, que pueden estenotar el orificio uretral y provocar una obstrucción parcial o completa de la vejiga. En los varones, la lesión más importante es el aumento de tamaño de la próstata, debida a hiperplasia nodular o a un carcinoma (Fig. 22-14). La obstrucción vesical es algo menos frecuente en las mujeres y casi siempre se debe a un cistocele de la vejiga. Las demás causas, más raras, pueden ordenarse así: 1) estenosis o estrechamientos congénitos de la uretra; 2) estenosis inflamatorias de la uretra; 3) fibrosis inflamatoria y contracción de la vejiga consecutiva a formas variadas de cistitis; 4) tumores de la vejiga, benignos o malignos, pero de localización estratégica; 5) invasión secundaria del cuello vesical por neoplasias originadas en las estructuras perivesicales, como cuello uterino, vagina, próstata y recto; 6) obstrucciones mecánicas causadas por cuerpos extraños y cálculos y 7) alteraciones de la innervación vesical seguidas de una vejiga neurogénica o medular.



Figura 22-14

Hipertrfia y trabeculación de la pared vesical secundaria a una hiperplasia polipoide de la próstata.

**MORFOLOGÍA.** En las primeras etapas, solo hay cierto engrosamiento de la pared vesical debido posiblemente a hipertrofia de la musculatura lisa. En este período, la superficie de la mucosa puede ser completamente normal. A medida que aumenta la hipertrofia de la capa muscular, cada uno de los haces musculares aumenta mucho y produce trabeculación de la pared vesical. Con el paso del tiempo, se forman criptas que pueden acabar convirtiéndose en verdaderos divertículos adquiridos.

En algunos casos de obstrucción aguda o de enfermedades terminales, cuando están deprimidos los mecanismos reflejos normales del paciente, la vejiga puede llegar a dilatarse enormemente. El fondo de la vejiga puede alcanzar el borde superior de la pelvis o llegar incluso al ombligo. En tales casos, la pared de la vejiga está muy adelgazada, y desaparecen por completo sus trabéculas.



## Uretra

### INFLAMACIONES

Las uretritis se dividen clásicamente en gonocócicas y no gonocócicas. Como se indicó anteriormente, la uretritis gonocócica es una de las primeras manifestaciones de esta infección venérea. Las uretritis no gonocócicas son frecuentes y pueden deberse a distintas bacterias, entre las que predominan *E. coli* y otros microorganismos intestinales. Con frecuencia, las uretritis se acompañan de cistitis en las mujeres y de prostatitis en los varones. En muchos casos no se consigue aislar a las bacterias responsables. Diversas cepas de *Chlamydia* (p. ej., *C. trachomatis*) son la causa del 25 al 60 % de

las uretritis no gonocócicas de los varones y de alrededor del 20 % de las uretritis de las mujeres. *Mycoplasma (Ureaplasma urealyticum)* también es responsable de los síntomas de uretritis en muchos casos. La uretritis también es uno de los componentes del *síndrome de Reiter*, formado por la tríada de artritis, conjuntivitis y uretritis.

Los cambios morfológicos son totalmente típicos de la inflamación de cualquier otro sitio del sistema urinario. La afectación uretral no es por sí misma un problema serio, pero puede causar intenso dolor local, picores y polaquiuria, pudiendo representar el anuncio de un proceso más grave a niveles más altos del aparato urogenital.

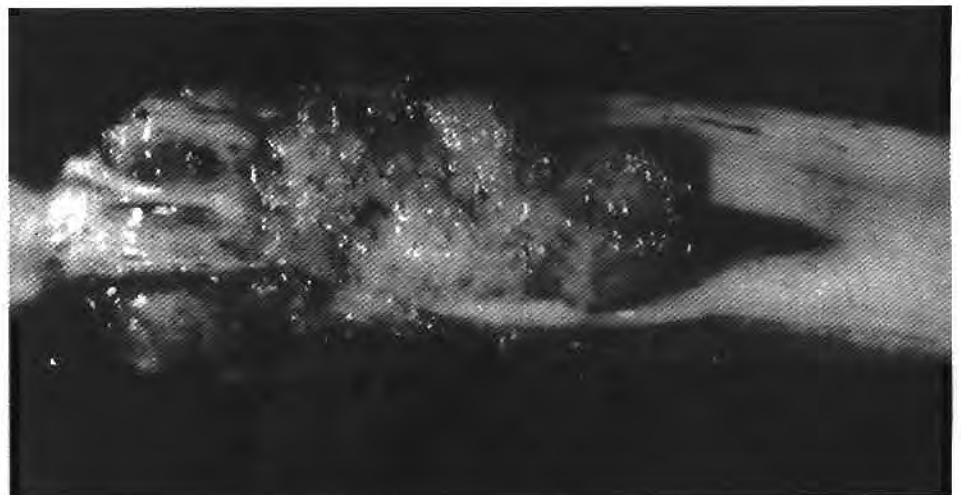


Figura 22-15

Carcinoma de la uretra con su crecimiento fungoso característico.

## TUMORES

La *carúncula uretral* es una lesión inflamatoria que se manifiesta por una pequeña masa roja y dolorosa que rodea al meato uretral de la mujer. Pueden encontrarse carúnculas a cualquier edad, pero son más frecuentes en fases avanzadas de la vida. La lesión consiste en un nódulo hemisférico, friable, de 1 a 2 cm, que se encuentra aislado inmediatamente por fuera o por dentro del meato uretral externo. A veces está cubierto por una mucosa indemne, pero es sumamente friable, y al más ligero traumatismo su superficie puede ulcerarse y sangrar. En el examen histológico, está formada por *tejido conjuntivo fibroblástico reciente muy vascularizado y con un infiltrado por leucocitos de intensidad variable*. El epitelio que cubre la lesión es de transición o epidermoide. La extirpación quirúrgica logra un alivio inmediato y la curación.

Los *papilomas uretrales* suelen aparecer en el meato externo o en su interior. Pueden tener origen viral, igual que los que afectan a la vulva.

El *carcinoma de la uretra* es una lesión poco frecuente. Tiende a aparecer en mujeres de edad avanzada y, casi siempre comienza alrededor del meato externo o en las estructuras circundantes próximas, como el glande en el varón o el introito en la mujer. Algunos comienzan aparentemente inmediatamente por dentro del meato externo o incluso algo más arriba de la uretra. Los que aparecen o sobresalen en el meato externo tienen aspecto de masas verrucosas, papilares que, al principio, se parecen a los carcinomas papilares sesiles descritos en la vejiga. A medida que crecen, tienden a ulcerarse en superficie y a adoptar las características de una lesión fungosa y ulcerosa (Fig. 22-15).

La mayoría de estas neoplasias malignas son carcinomas epidermoides. Las lesiones papilares que asoman por el meato externo probablemente crezcan como los tumores de células

de transición, que se parecen más al carcinoma de vejiga. Raras veces se observa un patrón de crecimiento adenocarcinomatoso. En general, son más agresivos que los cánceres de la vejiga, tienen más poder invasor y son más difíciles de extirpar, a pesar de que raras veces metastatizan, probablemente porque la mayoría causan la muerte en pocos años.

## REFERENCIAS

1. Bostwick DG, Eble JN (eds): Urologic Surgical Pathology. St. Louis, Mosby, 1997.
2. Murphy WM (ed): Urologic Pathology, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1997.
3. Benacerraf BR, et al: The prenatal evolution of renal cystic dysplasia in the setting of obstructive hydronephrosis seen sonographically. *J Clin Ultrasound* 19:446, 1991.
4. De Vries CR, Freiba FS: Hemorrhagic cystitis: a review. *J Urol* 143:1, 1990.
5. Landis SH, et al: Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 48:6, 1998.
6. Murphy WM et al: Tumors of the kidney, bladder, and related structures. Atlas of Tumor Pathology, 3rd Series, Fascicle 11. Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1994.
7. Epstein JI, et al: International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus classification of urothelial (transitional cell) lesions. Personal communication and consensus Conference Summary.
8. Gibas C, Gibas L: Cytogenetics of bladder cancer. *Cancer Genet Cytogenet* 95:108, 1997.
9. Orlov I, et al: Deletion of the *p16* and *p15* genes in human bladder tumors. *J Natl Cancer Inst* 87:1524, 1995.
10. Balazs M, et al: Frequent homozygous deletion of cyclin-dependent kinase inhibitor 2 (*MTS-1*, *p16*) in superficial bladder cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 19:84, 1997.
11. Cairns P, Sidransky D: Bladder cancer. In Vogelstein B, Kinzler A (eds): Genetic Basis of Human Cancer. New York, McGraw-Hill, 1998, pp 639-645.
12. Spruck CH, et al: Two molecular pathways for transitional carcinoma of the bladder. *Cancer Res* 54:784, 1994.
13. Jones EC, et al: Inflammatory pseudotumor of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol* 17:264, 1993.

# Aparato genital masculino

## PENE

### ANOMALÍAS CONGÉNITAS

Hipospadias y epispadias  
Fimosis

### INFLAMACIONES

### TUMORES

Tumores benignos  
*Condiloma acuminado*  
*Carcinoma in situ*  
Carcinoma

## TESTÍCULOS Y EPIDÍDIMO

### ANOMALÍAS CONGÉNITAS

Criptorquidia

### ALTERACIONES REGRESIVAS

Atrofia

### PROCESOS INFLAMATORIOS

Epididimitis y orquitis inespecíficas  
Orquitis granulomatosa (autoinmunitaria)  
Inflamaciones específicas  
*Gonorrea*  
*Parotiditis*  
*Tuberculosis*  
*Sifilis*

### TRASTORNOS VASCULARES

Torsión

### TUMORES TESTICULARES

Tumores de células germinales  
*Seminoma*  
*Seminoma espermatocítico*  
*Carcinoma embrionario*  
*Tumor del saco vitelino*  
*Coriocarcinoma*  
*Teratoma*  
Tumores mixtos  
Tumores de los cordones sexuales: estroma gonadal  
*Tumores (intersticiales) de células de Leydig*

*Tumores de células de Sertoli (andrablastomas)*

Linfoma testicular

### LESIONES DIVERSAS DE LA TÚNICA VAGINAL

## PRÓSTATA

### INFLAMACIONES

### AUMENTOS DE TAMAÑO BENIGNOS

Hiperplasia nodular (hipertrofia o hiperplasia prostática benigna)

### TUMORES

Carcinoma

## PENE

El pene puede presentar anomalías congénitas, inflamaciones y tumores, siendo estos dos últimos los procesos más importantes. Las infecciones venéreas (p. ej., sífilis y gonorrea) suelen comenzar por lesiones peneanas. El carcinoma del pene no es una de las neoplasias más frecuentes en EE.UU., pero da cuenta de alrededor del 1% de los cánceres del varón.

## Anomalías congénitas

El pene es un órgano en el que asientan muchas clases de anomalías congénitas, aunque sólo algunas tienen importancia clínica. Éstas abarcan desde la ausencia y la hipoplasia congénita hasta la hiperplasia, la duplicación y otras anomalías de tamaño y forma. La mayoría de ellas son extraordinariamente raras y fácilmente visibles a la inspección. Hay otras malformaciones que son más frecuentes y que por tanto tienen más importancia clínica.



## HIPOSPADIAS Y EPISPADIAS

Las malformaciones del surco y el conducto uretral pueden dar lugar a orificios de desembocadura situados en lugares anormales, bien en la *superficie ventral (hipospadias)*, bien en la *superficie dorsal del pene (epispadias)*<sup>1</sup>. Ambas anomalías, pero más menudo el epispadias, pueden asociarse a ausencia del descenso de los testículos y a malformaciones del aparato urinario. El hipospadias es la más frecuente de las dos, y aparece en 1 de cada 300 nacidos vivos<sup>2</sup>. Estos defectos uretrales, aunque sean un defecto aislado, pueden tener importancia clínica, ya que es frecuente que estrechen el orificio anormal y se produzca obstrucción urinaria y mayor riesgo de infecciones ascendentes de las vías urinarias. Cuando el orificio desemboca cerca de la base del pene, es difícil o totalmente imposible la eyaculación y la inseminación normal. Por ello, estas lesiones pueden ser causa de esterilidad masculina.

## FIMOSIS

Cuando el orificio del prepucio es tan pequeño que no puede retraerse normalmente, se dice que existe *fimosis*. Este orificio anormalmente pequeño puede deberse a un desarrollo anómalo, pero con más frecuencia es secundario a brotes repetidos de infección que producen retracción cicatrizal del anillo prepucial<sup>3</sup>. La fimosis es importante porque dificulta la limpieza y favorece la acumulación de secreciones y de detritos bajo el prepucio que predisponen al desarrollo de infecciones secundarias y posiblemente del carcinoma. Cuando un prepucio con fimosis se retrae forzosamente deslizándose sobre el glande, el anillo constrictor unido a la hinchazón secundaria puede impedir la reposición del prepucio en su lugar habitual, dando lugar a lo que se llama *parafimosis*. Esta afección no sólo es extraordinariamente dolorosa, sino que puede ser una causa de constricción uretral y de una seria retención aguda de orina.

## Inflamaciones

Las inflamaciones del pene afectan casi siempre al glande y al prepucio, y son muy variadas, específicas e inespecíficas. Las infecciones específicas, tales como la sífilis, la gonorrea, el chancro blando, el granuloma inguinal, el linfogranuloma venéreo y el herpes genital, son enfermedades de transmisión sexual y se estudian en el Capítulo 9. Aquí se describirán solamente las infecciones inespecíficas que producen la llamada balanopostitis.

La *balanopostitis* es una infección del glande y el prepucio causada por microorganismos diversos. Los más habituales son *Candida albicans*, bacterias anaerobias, *Gardnerella* y las bacterias piógenas<sup>4</sup>. La mayoría de los casos aparecen como consecuencia de la falta de higiene local en varones no circuncidados, lo que favorece la retención de células epiteliales descamadas, secreciones y residuos, que se conoce como *esmegma*, y que actúa como irritante local. La persistencia de estas infecciones da lugar a cicatrices inflamatorias y, como se ha señalado antes, es una causa frecuente de fimosis.

## Tumores

Los tumores del pene son en general raros. Las neoplasias más frecuentes son los carcinomas y un tumor epitelial be-

nigno, el condiloma acuminado. Además de las variedades claramente definidas de tumores benignos y malignos, hay algunas formas de carcinoma *in situ*, como la enfermedad de Bowen.

## TUMORES BENIGNOS

### Condiloma acuminado

El condiloma acuminado es un tumor benigno causado por el virus del papiloma humano (VPH). Está relacionado con las verrugas vulgares y puede aparecer en cualquier superficie mucocutánea húmeda de los genitales externos en ambos sexos. Hay muchas pruebas de que el VPH y las enfermedades asociadas son procesos de transmisión sexual<sup>5</sup>. Entre las distintas clases antigénicas y genéticas del VPH que se conocen, el tipo 6 y, menos veces, el tipo 11 mantienen una asociación indudable con los condilomas acuminados<sup>6</sup>. En la mayoría de estas lesiones se puede demostrar la presencia de los antígenos y el genoma de estos tipos de VPH con la técnica de las inmunoperoxidasas y de hidridación del DNA respectivamente.

**MORFOLOGÍA.** Como se ha indicado, los condilomas acuminados pueden aparecer en los genitales externos o en la región perineal. En cuanto al pene, estas lesiones aparecen sobre todo alrededor del surco coronal y en la superficie interna del prepucio. Están formados por una o más excrescencias papilares rojas, sesiles o pediculadas de tamaño variable entre uno o varios milímetros de diámetro (Fig. 23-1). Histológicamente, se aprecia un estroma papilar, veloso, ramificado, de tejido conjuntivo cubierto



Figura 23-1

Condiloma acuminado del pene.



Figura 23-2

Condiloma acuminado del pene. A pequeño aumento se observa la arquitectura papilar (vellosa). (Cortesía del Dr. Jag Bhawan, Boston University School of Medicine, Boston, MA.)

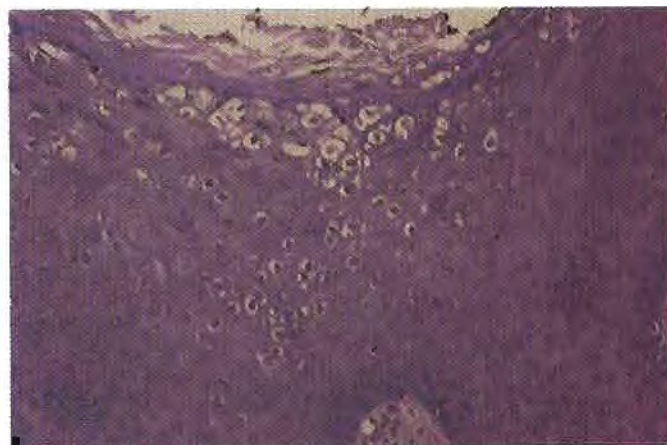


Figura 23-3

Condiloma acuminado del pene. El epitelio presenta la vacuolización (coilocitosis) característica de la infección por el virus del papiloma humano (VPH). (Cortesía del Dr. Jag Bhawan, Boston University School of Medicine, Boston, MA.)

por un epitelio grueso e hiperplásico que a veces muestra hiperqueratosis superficial considerable y engrosamiento de la epidermis subyacente (acantosis) (Fig. 23-2). Está conservada la maduración ordenada normal de las células epiteliales. Se aprecia en estas lesiones una evidente vacuolización de las células del estrato espinoso (coilocitosis), característica de la infección por el VPH (Fig. 23-3). La membrana basal está indemne, y no hay signos de invasión del estroma subyacente. Los condilomas acuminados tienden a recaer, pero no evolucionan hacia cánceres infiltrantes.

### CARCINOMA IN SITU

Como se expuso en el Capítulo 8, el término histológico de *carcinoma in situ* se utiliza para describir las lesiones epiteliales que presentan cambios citológicos de malignidad circunscritos al epitelio, sin signo alguno de infiltración local ni de metástasis a distancia. Se les considera como lesiones precancerosas, dada su capacidad de evolucionar hacia un cáncer infiltrante. En los genitales externos del varón se han descrito tres lesiones que ofrecen signos histológicos de *carcinoma in situ*: la *enfermedad de Bowen*, la *eritroplasia de Queyrat* y la *papulosis bowenoide*<sup>7</sup>. Se discute si se trata de entidades clínicas distintas o si son variedades de un solo proceso subyacente, como se desprende de las breves descripciones que siguen. Todas estas lesiones tienen una clara asociación con la infección por el VPH. Los datos recopilados por gran número de estudios revelan que, en un 80 % aproximadamente de los casos, se encuentra el DNA del VPH, sobre todo el del tipo 16<sup>8</sup>.

La *enfermedad de Bowen* aparece en la región genital en ambos sexos, generalmente en personas de más de 35 años. En los varones suele afectar a la piel del pene y el escroto. Macroscópicamente, aparece como una placa solitaria, opaca y engrosada, de color blanco-grisáceo, que superficialmente aparece ulcerada y costrosa. Histológicamente, la epidermis muestra proliferación y numerosas mitosis, algunas de ellas atípicas. Hay evidente displasia celular, núcleos grandes e

hipercromáticos y ausencia de maduración ordenada (Fig. 23-4). No obstante, *el borde dermoepidérmico está muy bien delimitado por una membrana basal indemne*. Con el paso de los años, la enfermedad de Bowen puede adquirir carácter invasor y transformarse en un carcinoma epidermoide típico en alrededor del 10 % de los pacientes. Se afirma también que la enfermedad de Bowen se asocia a la aparición de un cáncer visceral en un tercio aproximadamente de los pacientes. Sin embargo, esta idea ha sido rebatida y es un tema, por lo tanto, que está sin resolver<sup>7</sup>.

La *eritroplasia de Queyrat*, aparece generalmente en el glande y el prepucio, en forma de placas únicas o múltiples, rojas, brillantes y, a veces, aterciopeladas. Histológicamente, es indistinguible de la enfermedad de Bowen; al igual que ella,



Figura 23-4

Enfermedad de Bowen (*carcinoma in situ*) del pene. Obsérvense la normalidad de la membrana basal y las células epiteliales displásicas e hiper cromáticas con mitosis desperdigadas por encima de la capa basal. (Cortesía del Dr. Jag Bhawan, Boston University School of Medicine, Boston, MA.)

es capaz de convertirse en un carcinoma infiltrante. Por tanto, la distinción entre enfermedad de Bowen y eritroplasia de Queyrat es sutil. La mayoría de los autores utiliza el término de *enfermedad de Bowen* para el carcinoma *in situ* que afecta a la piel y el de *eritroplasia de Queyrat* para designar a las lesiones semejantes que afectan a las mucosas, como las del glande.

La *papulosis bowenoide*, tercer elemento integrante de las lesiones del grupo del carcinoma *in situ* que afecta a los genitales externos, aparece en los adultos que llevan una vida sexual activa. Clínicamente se distingue de la enfermedad de Bowen porque los pacientes afectados son más jóvenes, y porque las lesiones papulosas y pigmentadas (de color pardo rojizo) son numerosas en lugar de solitarias. En algunos casos, son lesiones verrucosas que se confunden fácilmente con los condilomas acuminados. Histológicamente, la papulosis bowenoide es indistinguible de la enfermedad de Bowen, pero a diferencia de las otras dos formas de carcinoma *in situ*, la papulosis bowenoide prácticamente nunca se convierte en un carcinoma infiltrante.

## CARCINOMA

En EE.UU., el carcinoma epidermoide del pene es una neoplasia maligna rara, que supone menos del 1 % de los cánceres del varón<sup>9</sup>. En cambio, la incidencia del carcinoma epidermoide del pene oscila entre el 10 y el 20 % de las neoplasias malignas del varón en algunas partes de Asia, Suráfrica y Suramérica. Existe una llamativa correlación entre la práctica de la circuncisión y la aparición del cáncer de pene. La circuncisión confiere protección, y por ello este cáncer es sumamente raro en los judíos y musulmanes y, proporcionalmente más frecuente en las poblaciones en las que no se realiza la circuncisión sistemática. Se sostiene que la circuncisión se asocia a mejor higiene genital y que esto reduce la exposición a los carcinógenos capaces de concentrarse en el esmegma y disminuye las probabilidades de sufrir infecciones por el virus del papiloma humano (VPH), posteriormente oncogénico. Esta idea se apoya en la observación de que, en un 50 % aproximadamente de los pacientes, se puede detectar el DNA del VPH en las células cancerosas<sup>8</sup>. Casi siempre el responsable es el VPH tipo 16, pero al igual que en otros procesos malignos, también está implicado el VPH 18. El carcinoma *in situ* (enfermedad de Bowen), la lesión supuestamente precursora del carcinoma epidermoide del pene, tiene una asociación mucho más estrecha con el VPH, pues se detecta en el 80 % de las lesiones. Esta disparidad sugiere que la infección por el VPH no es suficiente para la transformación maligna y que probablemente actúa conjuntamente con otros factores cancerígenos, como los del humo del cigarrillo; el hábito de fumar cigarrillos aumenta el riesgo de aparición del cáncer de pene<sup>10</sup>. Estos carcinomas suelen observarse en pacientes de 40 a 70 años de edad.

**MORFOLOGÍA.** El carcinoma epidermoide del pene suele asentar inicialmente en el glande o en la superficie interna del prepucio, cerca del surco coronal. Desde el punto de vista macroscópico, hay dos tipos: papilar y plano. Las lesiones papilares se parecen a los condilomas acuminados y pueden producir una

masa fungosa con aspecto de coliflor. Las variedades planas se presentan como áreas de engrosamiento epitelial de color gris y producen grietas en la mucosa. Al crecer forman una pápula ulcerada (Fig. 23-5). Histológicamente, tanto las lesiones papilares como las planas son carcinomas epidermoides con distintos grados de diferenciación. El **carcinoma verrucoso**, llamado también **condiloma gigante** o **tumor de Buschke-Löwenstein**, es una rara variedad bien diferenciada del carcinoma epidermoide que tiene poca malignidad. Son tumores que producen invasión local, pero rara vez originan metástasis. Como su nombre indica, estos tumores tienen aspecto verrucoso (papilar), parecido al de los condilomas acuminados, pero son más grandes que los condilomas habituales. Se cree que estas lesiones, al igual que los condilomas acuminados, están causadas por los tipos 6 y 11 del VPH, y también presentan coilocitosis en las capas superficiales. Sin embargo, a diferencia de los condilomas acuminados, los carcinomas verrucosos penetran en los tejidos subyacentes.

**Evolución clínica.** El carcinoma epidermoide del pene con carácter infiltrante es una lesión de crecimiento lento, y produce metástasis locales<sup>11</sup> que, con frecuencia, llevan ya un año o más de evolución cuando el paciente acude al médico. Estas lesiones son indoloras hasta que se ulceran y se infectan secundariamente; además sangran con frecuencia. Las primeras fases de las metástasis afectan característicamente a los ganglios inguinales e ilíacos, pero la diseminación extensa es muy infrecuente hasta que la lesión está muy avanzada. El pronóstico depende del estadio del tumor. Las personas con lesiones circunscritas y sin invasión ganglionar tienen una supervivencia del 66 % a los 5 años, mientras que las metástasis ganglionares implican desgraciadamente una supervivencia del 27 % a los 5 años.



Figura 23-5

Carcinoma del pene. Glande deformado por una masa infiltrante de consistencia firme y ulcerada. (Cortesía del Dr. Kyle Molberg, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX.)

## TESTÍCULO Y EPIDÍDIMO

Las principales lesiones anatomopatológicas del testículo y el epidídimo son bastante características. En el epidídimo, los procesos más frecuentes son las enfermedades inflamatorias, mientras que las lesiones más importantes del testículo son los tumores. Sin embargo, su estrecha relación anatómica permite que estos procesos se extiendan de un órgano a otro.

### Anomalías congénitas

A excepción del descenso incompleto de los testículos (criptorquidia), las anomalías congénitas son extraordinariamente raras y comprenden la ausencia de uno o ambos testículos, la fusión de los mismos (llamada *sinorquidia*) y la formación en el testículo de quistes, que apenas tiene importancia.

### CRIPTORQUIDIA

El término de criptorquidia es sinónimo de testículos no descendidos y se encuentra en alrededor del 1 % de los niños de 1 año de edad<sup>12</sup>. Esta anomalía representa la falta completa o incompleta de descenso de los testículos intraabdominales hasta la bolsa escrotal. Suele ser un defecto aislado, pero puede asociarse a otras malformaciones del aparato genitourinario, como el hipospadias.

El descenso del testículo comprende dos fases distintas morfológica y hormonalmente<sup>13</sup>. En la primera o fase transabdominal, el testículo viene a situarse en la región inferior del abdomen o borde de la pelvis. Se cree que esta fase está controlada por una hormona llamada *sustancia inhibidora de los conductos de Müller*. En la segunda fase, denominada inguinoescrotal, los testículos descienden por el conducto inguinal hasta la bolsa escrotal. Esta fase depende de los andrógenos y posiblemente está mediada por la liberación (favorecida por los andrógenos) del péptido relacionado con el gen de la calcitonina por el nervio genitofemoral. Aunque los testículos pueden detenerse en cualquier punto de este trayecto de descenso,

es raro observar defectos del descenso transabdominal: sólo dan cuenta de alrededor del 5 al 10 % de los casos. En la mayoría de los pacientes, se puede palpar el testículo no descendido alojado en el conducto inguinal. La causa exacta de la criptorquidia no se conoce bien. El descenso del testículo está controlado por factores hormonales, pero la criptorquidia sólo raras veces se asocia a trastornos hormonales. Puede que se trate de uno de los distintos defectos congénitos de los cromosomas, como la trisomía 13. Es un proceso totalmente asintomático que sólo se detecta cuando el propio paciente o el médico que explora descubren la ausencia de un testículo en la bolsa escrotal.

**MORFOLOGÍA.** La criptorquidia es unilateral en muchos casos, pero puede ser bilateral en un 25 % de pacientes. Los cambios histológicos del testículo ectópico comienzan precozmente, incluso a los 2 años de edad, y se caracterizan por la defenestración del desarrollo de las células germinales acompañada de intensa hialinización y engrosamiento de la membrana basal de los tubos seminíferos (Fig. 23-6). Finalmente, los tubos se convierten en cordones densos de tejido conjuntivo hialino rodeado de una membrana basal prominente. Hay aumento simultáneo del estroma intersticial. En la preparación destacan las células de Leydig, que están conservadas. Como cabría esperar, dada la atrofia tubular progresiva, el testículo criptorquídico es más pequeño de lo normal y su consistencia es más firme debido a la fibrosis. En los pacientes con criptorquidia unilateral se ha observado que el testículo descendido del lado opuesto presenta también alteraciones histológicas, como escasez de células germinales, lo que viene a apoyar la hipótesis hormonal del desarrollo de este proceso.

La criptorquidia tiene un interés que rebasa los límites de lo puramente académico por muchas razones. Cuando el testículo permanece en el conducto inguinal, está especialmente expuesto a sufrir traumatismos y a quedar aplastado entre los

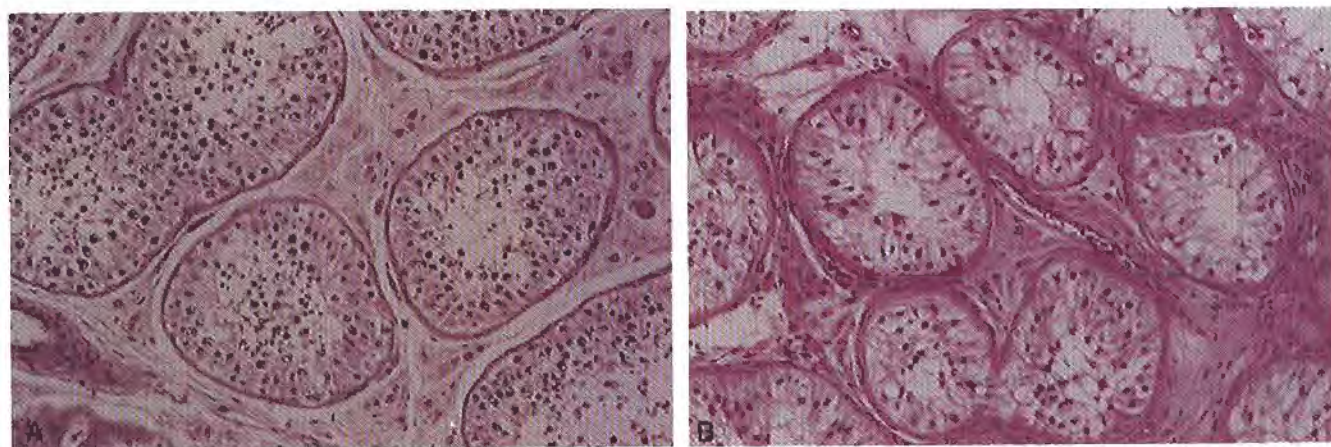


Figura 23-6

A, Testículo normal cuyos túbulos presentan espermatogénesis activa. B, Atrofia testicular. Túbulos con células de Sertoli, pero sin espermatogénesis. Las membranas basales están engrosadas. (Cortesía del Dr. Arthur Weinberg, Department of Pathology, University of Texas Health Science Center, Dallas, TX.)

ligamentos y los huesos. Acompañando a esta malposición testicular, existe simultáneamente hernia inguinal en alrededor del 10 al 20 % de los casos. Dados los cambios morfológicos, es evidente que la criptorquidia bilateral puede causar esterilidad. Sin embargo, esta última secuela aparece también en un número importante de casos de criptorquidia unilateral no corregida porque, como se señaló anteriormente, el testículo normal descendido del lado opuesto puede tener déficit de células germinales. Además, el testículo no descendido está más expuesto al desarrollo de un cáncer testicular que el alojado en el escroto. Se acepta en general que los pacientes con criptorquidia tienen unas posibilidades cinco a diez veces mayores de padecer un cáncer testicular<sup>14</sup>. Es obligada la corrección quirúrgica del testículo no descendido, preferentemente antes de que sea asiento de alteraciones histológicas, hacia los 2 años de edad<sup>12</sup>. La orquiopexia (colocación del testículo en la bolsa escrotal) no garantiza la fecundidad; se ha descrito espermatogénesis deficiente en un 10 a 60 % de los pacientes que se sometieron a la reposición quirúrgica<sup>12, 15</sup>. Tampoco está claro hasta qué punto se reduce el riesgo de cáncer con la orquiopexia. Según algunos estudios, la orquiopexia de la criptorquidia unilateral, practicada antes de los 10 años de edad, protege frente a la aparición del cáncer<sup>6</sup>, resultado que no todos admiten<sup>17</sup>. También es posible que la transformación maligna se produzca en el testículo descendido normal del lado opuesto. Estas observaciones sugieren que la criptorquidia se asocia a un defecto intrínseco del desarrollo testicular y de la diferenciación celular que no está relacionado con su ubicación anatómica.

## Alteraciones regresivas

### ATROFIA

La atrofia es el único cambio regresivo importante que afecta al testículo escrotal. Se debe a diversas causas, como son: 1) estenosis aterosclerótica progresiva que compromete el riego sanguíneo a edades avanzadas; 2) estadio final de una orquitis inflamatoria, cualquiera que sea su agente etiológico; 3) criptorquidia; 4) hipopituitarismo; 5) malnutrición generalizada o caquexia; 6) obstrucción a la salida del semen; 7) irradiación; 8) administración prolongada de hormonas sexuales femeninas, como las que se utilizan para tratar a los pacientes con carcinoma de próstata; y 9) atrofia por agotamiento, como la que sigue a la sobreestimulación repetida producida por la hormona foliculoestimulante de la hipófisis a concentraciones altas. Las alteraciones macroscópicas y microscópicas siguen el modelo ya descrito de la criptorquidia. Cuando el proceso es bilateral, como ocurre con frecuencia, el resultado es la esterilidad. En ocasiones, se observa atrofia o desarrollo insuficiente de los testículos como consecuencia de un defecto primario de origen genético. El proceso resultante, llamado *síndrome de Klinefelter*, constituye un trastorno de los cromosomas sexuales (estudiado con detalle en el Capítulo 6, junto con otras enfermedades citogenéticas).

## Procesos inflamatorios

Es característico que las inflamaciones afecten con más frecuencia al epidídimo que al testículo. Es clásica la idea de que,

de los tres procesos inflamatorios específicos más importantes, *la gonorrea y la tuberculosis afectan casi siempre al epidídimo, mientras que la sífilis afecta en primer lugar al testículo.*

## EPIDIDIMITIS Y ORQUITIS INESPECÍFICAS

La epididimitis y la posible orquitis consecutiva suelen estar relacionadas con infecciones de la vía urinaria (cistitis, uretritis, genitoprosatitis), que supuestamente se extienden al epidídimo y al testículo a través del conducto deferente o de los linfáticos del cordón espermático.

La etiología de las epididimitis varía según la edad del paciente. Es poco frecuente en los niños; a esa edad, la epididimitis suele asociarse a una anomalía genitourinaria congénita y a infecciones por bacilos gramnegativos. En los varones de vida sexual activa menores de 35 años, los patógenos de transmisión sexual, como *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae*, son los agentes más frecuentemente responsables. En los varones mayores de 35 años, los microorganismos habituales de la vía urinaria, como *Escherichia coli* y *Pseudomonas*, son los agentes causales de la mayoría de las infecciones.

**MORFOLOGÍA.** La invasión bacteriana desencadena una inflamación aguda inespecífica caracterizada por congestión, edema e infiltración por neutrófilos, macrófagos y linfocitos. En sus primeras etapas, la infección se circunscribe más o menos al tejido conjuntivo intersticial, pero rápidamente se extiende y afecta a los tubos seminíferos, pudiendo acabar en la formación franca de abscesos o en una necrosis supurada completa de todo el epidídimo (Fig. 23-7). Lo habitual es que después de afectar al epidídimo, la infección se extienda al testículo y despierte una reacción inflamatoria parecida. Esto va seguido, con frecuencia, de una cicatrización fibrosa que, en muchos casos, provoca esterilidad. Generalmente, las células intersticiales de Leydig no se destruyen del todo, y por tanto no se altera la actividad sexual. Cualquiera de estas infecciones inespecíficas puede volverse crónica.



Figura 23-7

Epididimitis aguda debida a infección gonocócica. El epidídimo ha sido sustituido por un absceso. A la derecha se observa un testículo normal.

## ORQUITIS GRANULOMATOSA (AUTOINMUNITARIA)

En los varones de mediana edad, una causa poco frecuente de aumento unilateral del tamaño testicular es la orquitis granulomatosa no tuberculosa. Esta afección suele producir una masa testicular moderadamente dolorosa que aparece bruscamente y a veces se acompaña de fiebre. Sin embargo, también puede comenzar insidiosamente, como una masa testicular indolora que se confunde fácilmente con un tumor testicular, de ahí su importancia<sup>18</sup>. Histológicamente, esta orquitis se distingue por los granulomas que aparecen en los túbulos seminíferos y en el tejido conjuntivo intertubular. Las lesiones se parecen mucho a los tubérculos, pero son algo distintas porque contienen células plasmáticas y algún que otro neutrófilo entremezclado con el anillo periférico formado por fibroblastos y linfocitos. Aunque se sospecha una patogenia autoinmunitaria, seguimos sin conocer la etiología de estas lesiones.

## INFLAMACIONES ESPECÍFICAS

### Gonorrea

Habitualmente, la infección gonocócica no tratada se extiende desde la uretra posterior a la próstata, las vesículas seminales y luego al epidídimo. Los cambios inflamatorios se parecen a los descritos en las infecciones inespecíficas, además de la formación de abscesos evidentes del epidídimo que provocan una destrucción extensa de este órgano. En los casos más abandonados, la infección puede propagarse al testículo y producir una orquitis supurada.

### Parotiditis

La parotiditis es una enfermedad viral generalizada que afecta principalmente a niños de edad escolar. La afectación testicular es sumamente rara a esas edades. Sin embargo, se ha publicado un 20-30 % de casos de orquitis en varones pospuberales. Con más frecuencia aparece una orquitis intersticial aguda 1 semana después aproximadamente de comenzar la hinchazón de las parótidas. Es raro que la orquitis preceda a la parotiditis o no se acompañe de afectación parotídea.

### Tuberculosis

*La tuberculosis comienza casi siempre por el epidídimo, y puede extenderse al testículo.* En muchos de estos casos, hay también prostatitis e inflamación tuberculosa de las vesículas seminales, y se cree que la epididimitis suele ser secundaria a la afectación de esos otros órganos del aparato genital. El proceso despierta los clásicos cambios morfológicos de la inflamación granulomatosa y caseosa característica de las lesiones tuberculosas de cualquier localización.

### Sífilis

El testículo y el epidídimo se afectan tanto en la sífilis congénita como en la adquirida, pero *el testículo es casi siempre el primer órgano afectado por la infección.* En muchos casos, la orquitis no se acompaña de epididimitis. El tipo de reacción morfológica adopta dos formas: la aparición de gomas o una inflamación intersticial difusa con edema e infiltración por linfocitos y células plasmáticas con el sello característico de todas las infecciones sifilíticas, es decir, una endarteritis obli-

terante acompañada de manguitos perivasculares formados por linfocitos y células plasmáticas.

## Trastornos vasculares

### TORSIÓN

La torsión del conducto espermático puede obstaculizar el drenaje venoso y el aporte de sangre arterial al testículo. Sin embargo, lo habitual es que estas arterias de paredes gruesas conserven su permeabilidad, y que se produzca una intensa ingurgitación vascular y un infarto venoso. La causa precipitante de la torsión suele ser algún movimiento violento o un traumatismo físico. No obstante, en la mayoría de los casos existen causas predisponentes, como descenso incompleto del testículo, ausencia de los ligamentos escrotales o del gubernáculo testicular, atrofia del testículo seguida de movilidad anormal del mismo dentro de la túnica vaginal, fijación anormal del testículo al epidídimo o alguna otra anomalía.

**MORFOLOGÍA.** Según la duración del proceso, las lesiones morfológicas oscilan entre una fuerte congestión y una extensa extravasación sanguínea en el tejido intersticial del testículo y el epidídimo. Finalmente se produce el infarto hemorrágico de todo el testículo (Fig. 23-8). En esas fases tardías, el testículo está muy aumentado de tamaño y convertido prácticamente en un saco de tejido blando, necrótico y hemorrágico.

## Tumores testiculares

Las neoplasias testiculares abarcan una sorprendente gama de variedades anatomopatológicas, que pueden dividirse en dos grandes grupos: tumores de células germinales y tumores no germinales derivados del estroma o de los cordones sexuales. El 95 % aproximadamente pertenecen al primer grupo. La mayoría de estos tumores germinales son cánceres muy agresivos capaces de producir rápidamente metástasis extensas, aunque con los tratamientos actuales, la mayoría de ellos pue-

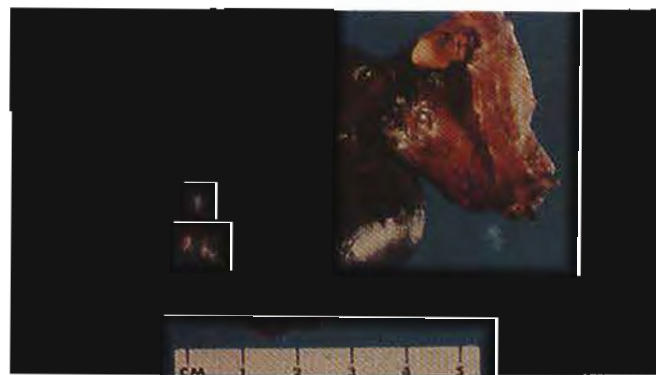


Figura 23-8

Torsión testicular.

den curarse<sup>19</sup>. En cambio, los tumores no germinales suelen ser benignos, aunque algunos elaboran esteroides que dan lugar a interesantes síndromes endocrinos.

## TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES

La incidencia de los tumores testiculares en EE.UU. es aproximadamente de 6 por 100 000. Por razones desconocidas, la incidencia de estos tumores ha aumentado en todo el mundo. En el grupo de edad de los 15 a los 34 años, cuando estas neoplasias alcanzan su máxima incidencia, son los tumores más frecuentes del varón y son responsables del 10 % aproximadamente de todas las muertes por cáncer. En EE.UU. estos tumores son mucho más frecuentes en la raza blanca que en la negra (relación 5:1).

**Clasificación e histogénesis.** Existen muchas clasificaciones de los tumores testiculares de células germinales y, por desgracia, son muy distintas. Los principales problemas provienen de los diferentes conceptos que se manejan sobre la histogénesis de estas lesiones y de la interminable variabilidad morfológica que muestran los distintos grupos de neoplasias, como también de la que ofrece cada elase de tumor. Como puede suponerse, las células germinales son pluripotenciales y, cuando malignizan, no pierden su línea de diferenciación. En la Tabla 23-1 se ofrece la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que es la más utilizada en EE.UU. A continuación se describe la histogénesis más aceptada de los tumores testiculares de células germinales.

Estos tumores pueden dividirse en dos grupos, según que presenten un solo patrón histológico o más de uno. Los primeros constituyen alrededor del 40 % de todas las neoplasias testiculares y se consignan en la Tabla 23-1. En un 60 % de los tumores aproximadamente existe una mezcla de dos o más variedades histológicas. La combinación más frecuente está formada por teratoma, carcinoma embrionario, tumor del saco vitelino y elementos de coriocarcinoma.

La clasificación de la OMS se basa en la idea de que la mayoría de los tumores de este grupo se forman en las células germinales intratubulares del testículo. En la vecindad de la mayoría de los tumores de células germinales del testículo se encuentra efectivamente un foco de carcinoma *in situ*. Se supone que estas lesiones intratubulares preinvasoras son el origen de la mayoría de los cánceres de células germinales. A pesar de su origen común, no está clara la relación exacta que mantienen las distintas variedades histológicas de los tumores de células germinales. Según un punto de vista, las células germinales neoplásicas pueden diferenciarse siguiendo la línea gonadal y dar lugar al *seminoma*, o transformarse en una población celular pluripotencial capaz de generar tumores *no seminomatosos*. Gran parte de estas células pluripotenciales pueden permanecer sin diferenciarse y formar el carcinoma embrionario, o diferenciarse siguiendo las líneas extraembrionarias para dar los tumores del saco vitelino o los coriocarcinomas. Los teratomas, por su parte, se deben a la diferenciación de las células del carcinoma embrionario siguiendo las líneas de las tres capas de células germinales. Algunos estudios sugieren que los seminomas no son neoplasias que hayan alcanzado su estadio final, sino que al igual que los carcinomas embrionarios, pueden actuar como precursores de los que se formarían otras variedades de tumores testiculares de células germinales<sup>20</sup>. Este concepto se apoya en el hecho de que los elementos que forman los tumores de células germinales intratubulares (los presuntos precursores de todas las formas de tumores de células germinales) poseen caracteres morfológicos y moleculares comunes con las células tumorales de los seminomas<sup>21</sup>. A pesar de la fascinación que ejerce en los anatomopatólogos la heterogeneidad de los tumores testiculares, desde el punto de vista clínico sólo existen dos clases importantes de tumores de células germinales: los seminomas y los tumores no seminomatosos. Como se verá más adelante, esta separación clínica tiene importantes consecuencias sobre el pronóstico y el tratamiento.

**Patogenia.** Como ocurre con todas las neoplasias, poco se sabe sobre la causa última de los tumores de células germinales. Hay, sin embargo, algunos factores predisponentes que pueden ser importantes: 1) la criptorquidia, 2) factores genéticos, y 3) disgenesias testiculares, todas las cuales pueden tener un común denominador: un desarrollo anómalo de las células germinales. Ya se ha hecho referencia a la mayor incidencia de neoplasias en los testículos *no descendidos*. En las series más amplias de los tumores testiculares, un 10 % de ellos se asocian a criptorquidia<sup>18</sup>. Cuanto más alto se encuentra el testículo no descendido (intraabdominal o inguinal), mayor es el riesgo de que aparezca un cáncer.

La predisposición genética parece ser importante también, aunque no se ha identificado claramente ningún tipo de herencia que sustente esta predisposición. En apoyo de ello, puede citarse la existencia de fuertes diferencias raciales en la incidencia de los tumores testiculares: los sujetos de raza negra de África tienen una incidencia sumamente baja de estas neoplasias, que tampoco se modifica cuando emigran a EE.UU. Se han descrito formas de agrupación familiar y, según un estudio, los hermanos de los pacientes afectados tienen un riesgo diez veces mayor de padecer un cáncer testicular que la población general<sup>17</sup>.

Los pacientes con trastornos del desarrollo testicular (disgenesia testicular), incluidos la feminización testicular y el síndrome de Klinefelter, están más expuestos a padecer un

Tabla 23-1. CLASIFICACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA DE LA OMS DE LOS TUMORES TESTICULARES

### TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES

#### Tumores de un solo tipo histológico

- Seminoma
- Seminoma espermatocítico
- Carcinoma embrionario
- Tumor del saco vitelino (carcinoma embrionario, de tipo infantil)
- Poliembrioma
- Coriocarcinoma
- Teratomas
  - Maduro
  - Inmaduro
  - Con transformación maligna

#### Tumores de más de un tipo histológico

- Carcinoma embrionario con teratoma (teratocarcinoma)
- Coriocarcinoma con cualquiera de los otros tipos (especificar tipos)
- Otras combinaciones (especificar)

### TUMORES DE LOS CORDONES SEXUALES: ESTROMA GONADAL

#### Formas bien diferenciadas

- Tumor de células de Leydig
- Tumor de células de Sertoli
- Tumor de células de la granulosa

#### Formas mixtas (especificar)

#### Formas no totalmente diferenciadas

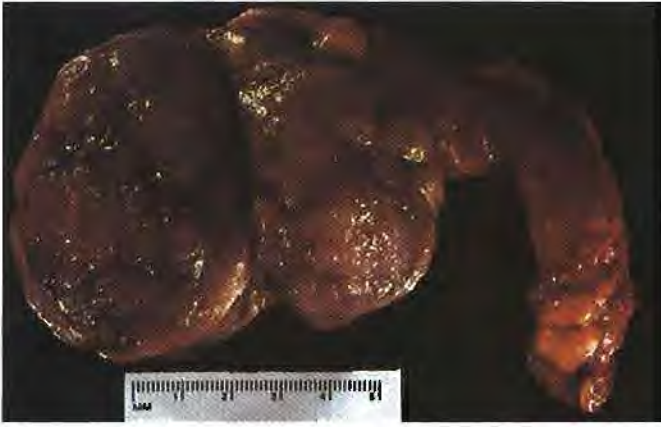


Figura 23-9

Seminoma del testículo con aspecto de una masa homogénea, bastante bien circunscrita, pálida y carnosa. (Cortesía del Dr. Kyle Molberg, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX.)

tumor de células germinales. Este riesgo es máximo en los pacientes con feminización testicular. En los testículos criptorquídicos y disgenéticos se pueden detectar con mucha frecuencia focos de neoplasia intratubular de células germinales, antes de que aparezca el tumor invasor.

Al igual que ocurre con todos los tumores, no cabe duda que las alteraciones del genoma son importantes en la patogenia de los cánceres testiculares. Prácticamente en todos los tumores de células germinales, e independientemente de la variedad histológica, se encuentra un isocromosoma del brazo corto del cromosoma 12,  $i(12p)$ <sup>19</sup>. En el 10 % de los casos en que no se detecta el  $i(12p)$ , se encuentra en otros cromosomas material genético adicional procedente del 12p. Evidentemente, la dotación de los genes situados en 12p es decisiva en la patogenia de los tumores de células germinales, pero no se ha identificado ningún gen candidato. Es de destacar el hecho que el  $i(12p)$  también se ha observado en las neoplasias de células germinales del ovario, lo que hace pensar que los fenómenos que causan esa alteración pueden ser decisivos para la patogenia molecular de todas las neoplasias de células germinales.

Con estos conocimientos sobre la patogenia, podemos describir primero los tipos morfológicos y después las manifestaciones clínicas comunes a los tumores de células germinales<sup>21</sup>. Algunos de los tumores que se citan en la Tabla 23-1 son lo suficientemente raros como para que esté justificado excluirlos de los comentarios que siguen.

### Seminoma

Los seminomas son la variedad más frecuente de tumores germinales (50 %) y los que probablemente producen una población celular más homogénea. Casi nunca aparecen en lactantes; su incidencia máxima se sitúa en el cuarto decenio de la vida, algo más tarde que la ofrecida por el conjunto de los tumores testiculares. En el ovario hay un tumor casi idéntico, el llamado *disgerminoma* (Capítulo 24).

**MORFOLOGÍA.** Se han descrito tres variedades histológicas de seminoma: típico (85 %), anaplásico (5-10 %) y espermatocítico (4-6 %). Este último, pese a su semejanza nosológica, es realmente un tumor distinto; se ha dejado en un grupo aparte y se estudia más adelante. Todos producen masas voluminosas cuyo tamaño pueden llegar a ser diez veces mayor que el del testículo normal.

El seminoma típico tiene una superficie homogénea, de color blanco-grisáceo, lobulada al corte, y habitualmente sin hemorragias ni necrosis (Fig. 23-9). En más de la mitad de los casos, el tumor ha sustituido a todo el testículo. En general, no hay penetración de la túnica albugínea, pero en ocasiones el tumor se ha extendido al epididimo, al cordón espermático o al escroto.

Microscópicamente, el seminoma típico consta de láminas de células homogéneas, llamadas seminomatosas, que están separadas por finos tabiques de tejido fibroso en lóbulos mal delimitados (Fig. 23-10A). **La clásica célula del seminoma es grande, redonda o poliédrica, y tiene una membrana celular nítida, un citoplasma claro de aspecto acuoso, y un gran núcleo central con uno o dos nucléolos muy evidentes** (Fig. 23-10B). Se ven pocas mitosis. El citoplasma

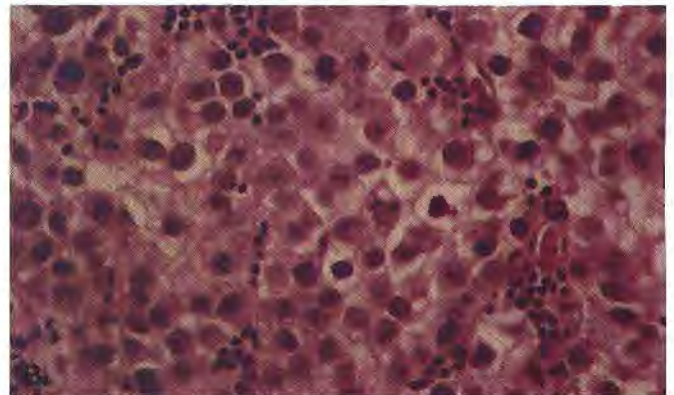
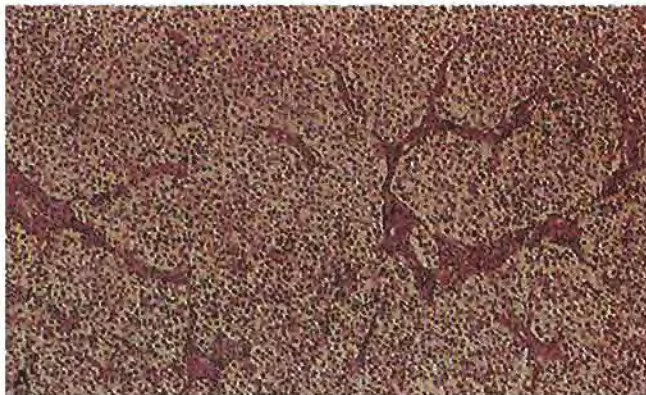


Figura 23-10

Seminoma. A. A pequeño aumento se observan las células claras del seminoma separadas por finos tabiques en dos lobulillos mal delimitados. B. El examen microscópico muestra células grandes de bordes bien definidos, nucléolos prominentes y un infiltrado linfocitario disperso.



contiene glucógeno en cantidad variable y, raras veces, vacuolas con lípidos. Las células clásicas del seminoma no contienen  $\alpha$ -fetoproteína (AFP) ni gonadotropina coriónica humana (HCG). Las células tumorales dan tinción positiva para la fosfatasa alcalina placentaria.

Un 15 % aproximadamente de los seminomas tienen células gigantes sincitiales parecidas a las del sincitiotrofoblasto placentario, tanto morfológicamente como por el hecho de que contienen HCG. En este grupo de pacientes, también están elevados los niveles séricos de HCG. La cantidad de estroma que contienen los seminomas varía mucho: puede ser escaso o abundante. Habitualmente hay bandas fibrosas bien definidas que separan en lóbulos a las células neoplásicas. Los tabiques suelen estar infiltrados por linfocitos T, y en algunos tumores hay también granulomas prominentes.

El seminoma anaplásico, como su nombre indica, muestra más irregularidades celulares y nucleares, mayor número de células gigantes y muchas mitosis. Sin embargo, para identificar esta variedad tiene más importancia el tamaño de las células y la existencia de tres o más mitosis por campo, a gran aumento.

### Seminoma espermatocítico

A pesar de su nombre, el seminoma espermatocítico es un tumor distinto del seminoma clásico, tanto clínica como morfológicamente. Es una de las dos variedades de tumores de células germinales que no aparecen como una neoplasia de células germinales intratubulares (la otra son los teratomas de los niños). El seminoma espermatocítico es un tumor poco frecuente que representa un 1-2 % de todas las neoplasias testiculares de células germinales. Aparece a una edad mucho más avanzada que la mayoría de los tumores testiculares: en general, los sujetos afectados tienen más de 65 años. En contraste con el seminoma clásico, este tumor crece lentamente y rara vez o nunca produce metástasis, por lo que su pronóstico es excelente.

**MORFOLOGÍA.** Macroscópicamente, el seminoma espermatocítico suele ser más grande que el seminoma clásico, y presenta una superficie de corte gris pálido, blanda y frías. Consta de tres poblaciones celulares, todas ellas entremezcladas: 1) células de mediano tamaño (de 15 a 18  $\mu\text{m}$ ), las más numerosas, que tienen un núcleo redondo y un citoplasma eosinófilo; 2) células más pequeñas (de 6 a 8  $\mu\text{m}$ ) con un estrecho borde de citoplasma eosinófilo parecido al de los espermatocitos secundarios y 3) células gigantes dispersas (de 50 a 100  $\mu\text{m}$ ), con uno o más núcleos. Con el microscopio electrónico, las células neoplásicas presentan rasgos nucleares y citoplásmicos de maduración espermatocítica, lo que justifica el nombre de **seminoma espermatocítico**.

### Carcinoma embrionario

La mayoría de los carcinomas embrionarios aparecen entre los 20 y los 30 años de edad, y son tumores más agresivos que los seminomas.



Figura 23-11

Carcinoma embrionario. En contraste con el seminoma de la Figura 23-9, el carcinoma embrionario es una masa hemorrágica. (Cortesía del Dr. Kyle Molberg, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX.)

**MORFOLOGÍA.** A simple vista, este tumor es más pequeño que el seminoma y no suele sustituir por completo al testículo. En la superficie de corte, la masa tumoral tiene aspecto abigarrado, sus bordes están mal delimitados y salpicados de focos hemorrágicos o necróticos (Fig. 23-11). No es raro que se extienda atravesando la túnica albugínea hasta el epidídimo o el cordón espermático. **Histológicamente, el crecimiento celular es de tipo glandular, alveolar o tubular, a veces con repliegues papilares (Fig. 23-12). Las variedades más indiferenciadas pueden tener forma de sábanas o láminas celulares.** Las células neoplásicas, de aspecto epitelial, son grandes, anaplásicas, con núcleos hiper cromáticos de aspecto maligno, y

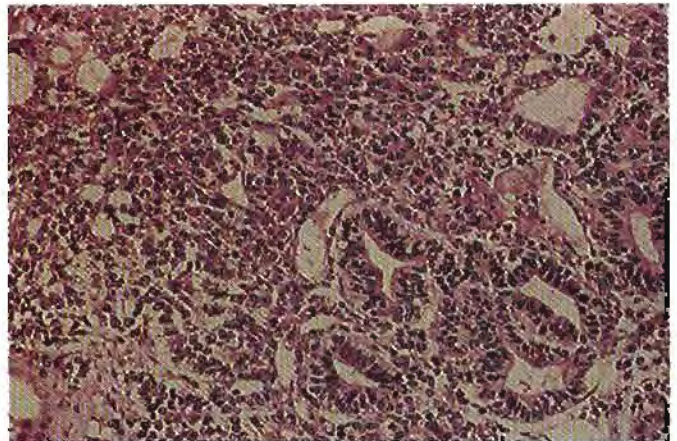


Figura 23-12

Carcinoma embrionario que muestra láminas de células indiferenciadas y una diferenciación glandular. Los núcleos son grandes e hiper cromáticos. (Cortesía del Dr. Trace Worrell, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX.)

núcleolos prominentes. A diferencia del seminoma, los contornos celulares suelen estar mal definidos y existen muchas variaciones en la forma y tamaño de las células y los núcleos. Con frecuencia se ven mitosis y células neoplásicas gigantes. **Sobre este fondo, las técnicas de inmunoperoxidasas pueden detectar células sincitiales que contienen HCG, o células que tienen AFP o ambos marcadores. Como la HCG y la AFP son productos de las células trofoblásticas o del saco vitelino, respectivamente, su presencia indica que se trata de un tumor mixto.**

Si se excluye a los tumores que contienen HCG o AFP o ambas sustancias, se calcula que los carcinomas de células embrionarias constituyen alrededor del 3 % de los tumores testiculares de células germinales. Sin embargo, si se incluye a los tumores mixtos, se encuentran células de carcinoma embrionario en casi el 45 % de los tumores.

### Tumor del saco vitelino

Llamado también *carcinoma embrionario infantil* o *tumor del seno endodérmico*, este tumor tiene interés por ser la neoplasia testicular más frecuente en los lactantes y los niños de hasta 3 años de edad, y los que aparecen a estas edades tienen buen pronóstico. En los adultos son raras las formas puras de este tumor; en cambio, es frecuente que aparezcan elementos del saco vitelino combinados con los de un carcinoma embrionario.

**MORFOLOGÍA.** Macroscópicamente, es un tumor no encapsulado cuya superficie de corte ofrece aspecto homogéneo, mucinoso y de color blanco-amarillento. Lo característico en el examen microscópico es la red en forma de encaje (reticular) integrada por células cúbicas o alargadas de mediano tamaño. Además, pueden encontrarse células que forman estructuras papilares o cordones sólidos. En un 50 % aproximadamente de los tumores pueden verse los llamados senos endodérmicos, formados por un núcleo mesodérmico con un capilar central y dos capas de células, visceral y parietal, que parecen glomérulos primitivos. Dentro y fuera del citoplasma hay glóbulos eosinófilos de aspecto hialino en las que con tinciones inmunohistoquímicas, pueden demostrarse AFP y  $\alpha_1$ -antitripsina. La presencia de AFP en las células tumorales es muy característica, y confirma su diferenciación en células del saco vitelino.

### Coriocarcinoma

El coriocarcinoma es una variedad muy maligna de tumor testicular que está formada por citotrofoblasto y sincitiotrofoblasto. Pueden encontrarse tumores idénticos en el tejido placentario, el ovario o a partir de restos secuestrados de células pluripotenciales (p. ej., en el mediastino o el abdomen). En su forma «pura», el coriocarcinoma es un tumor raro que constituye menos del 1 % de todos los tumores de células germinales. Como se destacará más adelante, es mucho más frecuente encontrar focos de coriocarcinoma en las variedades mixtas.

**MORFOLOGÍA.** A pesar de su comportamiento agresivo, los coriocarcinomas puros suelen ser lesiones pequeñas. **Con frecuencia producen aumento de tamaño del testículo y se descubren como un solo nódulo pequeño y palpable.** Como crecen rápidamente, su riego sanguíneo puede resultar insuficiente y, a veces, el foco testicular primario es sustituido por una pequeña cicatriz fibrosa, quedando únicamente las metástasis diseminadas. Habitualmente, estos tumores son pequeños: rara vez tienen más de 5 cm de diámetro. Es muy frecuente que haya hemorragias y necrosis. Histológicamente están formados por dos clases de células (Fig. 23-13). La célula sincitiotrofoblástica es grande y tiene muchos núcleos hipercromáticos, irregulares o lobulados, y un citoplasma abundante, eosinófilo y vacuolado. Como cabría esperar, se puede demostrar la HCG en el citoplasma de estas células. Las células citotrofoblásticas son más regulares, con tendencia a la forma poligonal, contornos celulares bien delimitados y un citoplasma claro; crecen formando cordones o masas, y tienen un solo núcleo bastante homogéneo. Se encontrarán más detalles anatómicos al estudiar estas neoplasias en el aparato genital femenino (Capítulo 24).

### Teratoma

El nombre de *teratoma* se aplica a un grupo de tumores complejos, formados por varios componentes celulares u organoides que recuerdan a los que derivan normalmente de más de una hoja blastodérmica. Pueden aparecer a cualquier edad, desde la lactancia a la vida adulta. Las formas puras del teratoma son bastante frecuentes en los lactantes y los niños, y ocupan el segundo lugar por orden de frecuencia después de los tumores del saco vitelino. En los adultos, los teratomas puros son raros; constituyen el 2-3 % de los tumores de células germinales. Al igual que ocurre

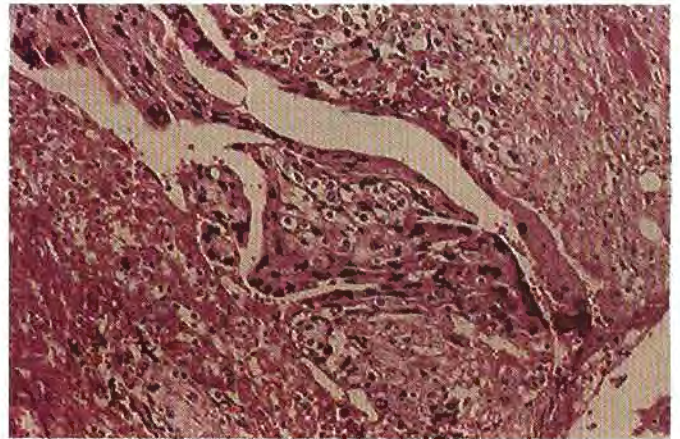


Figura 23-13

Coriocarcinoma que muestra células citotrofoblásticas claras con núcleos centrales y células sincitiotrofoblásticas con muchos núcleos oscuros incrustados en un citoplasma eosinófilo. Se observan hemorragias y necrosis en la parte superior derecha de la imagen. (Cortesía del Dr. Trace Worrell, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

con los carcinomas embrionarios, su frecuencia, cuando se combinan con otras variedades histológicas, es de alrededor del 45 %.

**MORFOLOGÍA.** Macroscópicamente, los teratomas suelen ser tumores grandes, de 5 a 15 cm de diámetro. Como están formados por tejidos distintos, su aspecto macroscópico es heterogéneo, y muestran áreas sólidas, a veces cartilaginosas, y zonas quísticas (Fig. 23-14). Cuando existen hemorragias y necrosis, el teratoma suele estar mezclado con carcinoma embrionario, con coriocarcinoma o con ambos.

Histológicamente, existen tres variedades según el grado de diferenciación. Los **teratomas maduros** están formados por una mezcla heterogénea y desordenada de células diferenciadas o de estructuras organoides, tales como tejido nervioso, haces musculares, islotes de cartilago, racimos de epitelio escamoso, estructuras parecidas al tiroide, epitelio bronquial o bronquiolar, y fragmentos de pared intestinal o de sustancia cerebral, todo ello incrustado en un estroma fibroso o mixoide. Todos estos elementos están bien diferenciados. Esta variedad madura aparece con una frecuencia bastante mayor en la lactancia y la infancia. Los adultos padecen tumores parecidos, pero están más expuestos a que existan pequeños focos ocultos de elementos inmaduros o malignos que pueden pasar desapercibidos a pesar de un riguroso examen de la muestra. Por tanto, aunque los teratomas tengan un aspecto completamente maduro y benigno, su diagnóstico en el adulto debe hacerse con cautela. Los quistes dermoides, frecuentes en el ovario (Capítulo 24), son raros en el testículo, y representan una forma especial de teratomas maduros.

Los **teratomas inmaduros** pueden considerarse intermedios entre el teratoma maduro y el carcinoma embrionario. Se distinguen del teratoma maduro en que los elementos de las tres capas blastodérmicas no están totalmente diferenciados ni dispuestos de forma organizada. No obstante, aunque la diferen-

ciación es incompleta, se puede reconocer claramente la naturaleza del tejido embrionario; por ello, pueden verse estructuras malformadas y desordenadas de tipo cartilaginoso, glandular, así como neuroblastos y mesénquima laxo. A veces se encuentran áreas con formas más maduras de estos mismos tejidos. Aunque estos tumores son claramente malignos, pueden no tener unos rasgos citológicos bien definidos de malignidad.

En cambio, la tercera variedad, el **teratoma con transformación maligna**, presenta signos evidentes de malignidad en los tejidos derivados de una o más hojas blastodérmicas. Por ello puede encontrarse algún foco de carcinoma epidermoide, de adenocarcinoma mucinoso o de sarcoma. Los teratomas inmaduros y francamente malignos son más frecuentes en los adultos.

En los niños, es de esperar que los teratomas maduros diferenciados se comporten como tumores benignos, y casi todos estos pacientes tienen buen pronóstico. En los adultos, es difícil estar seguro porque, como ya se ha señalado, incluso los teratomas maduros y aparentemente diferenciados pueden albergar en su interior diminutos focos carcinomatosos, y por tanto deben considerarse como tumores malignos.

#### Tumores mixtos

Alrededor del 60 % de los tumores testiculares contienen más de una variedad «pura» de tumor. La mezcla más frecuente es la formada por teratoma, carcinoma embrionario, tumor del saco vitelino y sincitiotrofoblasto con HCG (Fig. 23-15). Los tumores que reúnen esta combinación constituyen el 14 % de los tumores testiculares de células germinales. Existen otras mezclas, como el seminoma con carcinoma embrionario y el carcinoma embrionario con teratoma, combinación esta última que se ha llamado *teratocarcinoma*. En la mayoría de los casos, el pronóstico empeora al aparecer elementos más agresivos; por ejemplo, el teratoma con un foco de coriocarcinoma tiene peor pronóstico que el teratoma puro.

**Manifestaciones clínicas de los tumores testiculares.** Desde el punto de vista clínico, los tumores testiculares se dividen en dos grandes grupos: el *seminoma* y los tumores de células germinales *no seminomatosos* (NSGCT, *nonseminomatous germ cell tumors*). Esta última denominación abarca tanto a los tumores de una sola variedad histológica (p. ej., el carcinoma de células embrionarias), como a los tumores que albergan más de una variedad histológica. Como se deduce de las anteriores afirmaciones, los seminomas y los NSGCT no sólo ofrecen rasgos clínicos algo distintos, sino que también se diferencian por su pronóstico y tratamiento. Comenzaremos citando algunas características clínicas generales del conjunto de los tumores testiculares. El *aumento de tamaño indoloro del testículo* es un rasgo característico de las neoplasias de células germinales, pero cualquier masa testicular debe considerarse neoplásica mientras no se demuestre lo contrario. Muchos tumores empiezan a manifestarse por hinchazón y dolor testicular difuso<sup>19</sup>. La distinción clínica de las diferentes variedades de tumores de células germinales, tal y como se detalla a continuación, es, en el mejor de los casos, imperfecta, porque no existe ninguna masa testicular de carácter tumoral que ofrezca datos clínicos específicos de

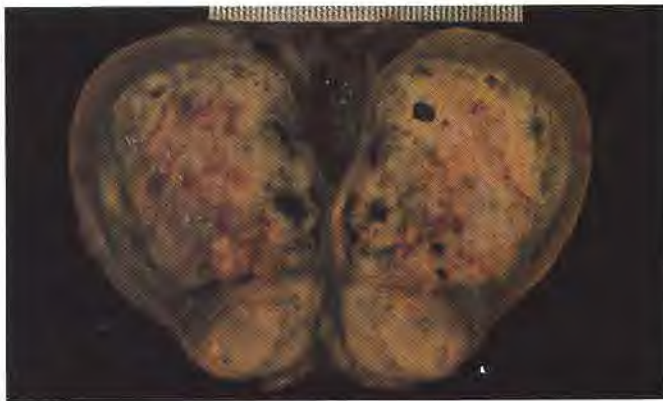
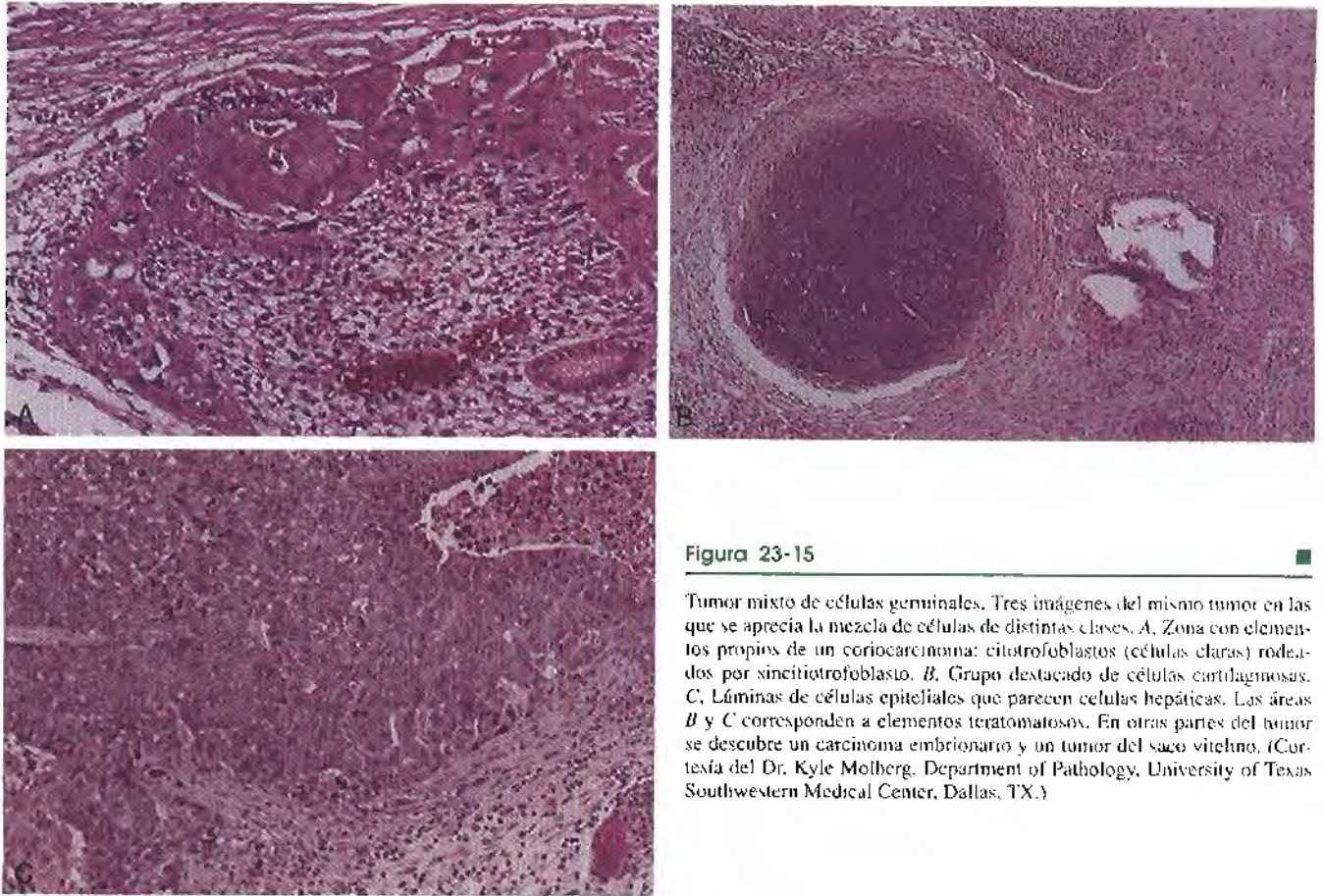


Figura 23-14

Teratoma testicular. El aspecto abigarrado de la superficie de corte con quistes refleja la diversidad de tejidos que se observa histológicamente.



**Figura 23-15**

Tumor mixto de células germinales. Tres imágenes del mismo tumor en las que se aprecia la mezcla de células de distintas clases. *A*, Zona con elementos propios de un coriocarcinoma: citotroblastos (células claras) rodeados por sincitiotroblastos. *B*, Grupo destacado de células cartilaginosas. *C*, Láminas de células epiteliales que parecen células hepáticas. Las áreas *B* y *C* corresponden a elementos teratomatosos. En otras partes del tumor se descubre un carcinoma embrionario y un tumor del saco vitelino. (Cortesía del Dr. Kyle Molberg, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX.)

alguna de las distintas variedades histológicas que ofrecen estos tumores. Por tanto, la biopsia es esencial para el diagnóstico.

Los tumores testiculares tienen una forma característica de diseminarse, que debe conocerse porque es útil para el tratamiento. Todos los tumores testiculares se diseminan por vía linfática y, en general, los ganglios retroperitoneales y paraaórticos son los primeros en afectarse. Después, las células tumorales pueden alcanzar el mediastino y los ganglios supraclaviculares. La diseminación por vía hematológica ocurre principalmente en los pulmones, pero también puede afectar al hígado, cerebro y huesos. Aunque la mayoría de los tumores testiculares producen metástasis «genuinas», la histología de estas metástasis es a veces diferente de la que muestra la lesión testicular. Así, un carcinoma embrionario puede dar una imagen de teratoma en sus focos secundarios; y a la inversa, un teratoma puede dar focos secundarios de coriocarcinoma en los ganglios linfáticos. Anteriormente se expuso que todos estos tumores proceden de células germinales pluripotenciales, así que no debe sorprender la aparente diferenciación «progresiva» o «regresiva» que presenta el tumor en sus distintas localizaciones.

Partiendo de estos hechos, trataremos de insistir en las diferencias entre seminoma y NSGCT. Los seminomas tienden a permanecer localizados en el testículo durante mucho tiempo, y por ello un 70 % aproximadamente de ellos producen síntomas cuando se encuentran en el estadio clínico I (véase más adelante). En cambio, el 60 % aproximadamente de los pacientes con

NSGCT acuden al médico en una fase clínica avanzada de su enfermedad (estadios II y III). Las metástasis de los seminomas afectan habitualmente a los ganglios linfáticos, y la diseminación hematológica ocurre más adelante. Los NSGCT no sólo metastatizan antes, sino que lo hacen por vía hematológica con más frecuencia. El más agresivo de estos tumores es el coriocarcinoma, poco frecuente, y que a veces no produce aumento de tamaño del testículo sino que, en vez de ello, se extiende rápida y predominantemente por vía hematológica. Por este motivo hay afectación precoz de los pulmones y el hígado prácticamente en todos los casos. Desde el punto de vista terapéutico, los seminomas son muy radiosensibles, mientras que los NSGCT son bastante radioresistentes. En resumen, estos últimos tumores, en comparación con los seminomas, son biológicamente más agresivos y, en general, tienen peor pronóstico.

En EE.UU. se distinguen tres estadios clínicos de los tumores testiculares:

- Estadio I: tumor circunscrito al testículo, epidídimo o cordón espermático.
- Estadio II: diseminación a distancia limitada a los ganglios retroperitoneales por debajo del diafragma.
- Estadio III: metástasis en otros ganglios linfáticos o por encima del diafragma.

Los estadios II y III se subdividen en fase «precoz» o «avanzada» según el volumen alcanzado por las masas tumorales que forman las metástasis secundarias.

Es frecuente que los tumores testiculares de células germinales secreten hormonas polipeptídicas y ciertas enzimas que pueden detectarse en la sangre con análisis y técnicas sensibles. Estos *marcadores biológicos* son: HCG, AFP, la fosfatasa alcalina placentaria, el lactógeno placentario y la lactato-deshidrogenasa (LDH). La HCG, la AFP y la LDH se utilizan mucho en la práctica clínica y está comprobado su valor en el diagnóstico y tratamiento del cáncer testicular<sup>22</sup>.

La LDH se forma en muchos tejidos, entre ellos el músculo esquelético y el miocardio; y por ello su elevación es un dato inespecífico con respecto a los tumores testiculares. Sin embargo, su grado de elevación guarda relación con la masa de células tumorales, y las concentraciones de esta enzima permiten evaluar el volumen de la masa tumoral.

La AFP es la principal proteína sérica del feto al comienzo del desarrollo, y se sintetiza en el intestino, las células hepáticas y el saco vitelino. Al año de edad, la AFP sérica desciende a niveles indetectables (menos de 16 ng/mL) salvo con técnicas muy sensibles. La HCG es una glucoproteína formada por dos polipéptidos distintos, llamados  $\alpha$  y  $\beta$ . Normalmente es sintetizada y segregada por el sincitiotrofoblasto placentario. La unidad  $\beta$  de la HCG posee secuencias exclusivas, de las que carecen otras hormonas glucoproteínicas humanas, por lo que el análisis de la HCG sérica se basa en un radioinmunoanálisis que utiliza anticuerpos dirigidos contra la cadena  $\beta$ . Como se desprende de la histogénesis y la morfología, estos marcadores se elevan sobre todo en los tumores no seminomatosos. Los tumores del saco vitelino producen AFP exclusivamente, y los coriocarcinomas elaboran únicamente HCG. Cualquiera de estos dos marcadores está elevado en más del 80 % de los pacientes con NSGCT en el momento del diagnóstico. Como comentario adicional señalaremos que también se encuentran niveles elevados de AFP en los carcinomas hepatocelulares. En el contexto de los tumores testiculares, los marcadores séricos tienen un valor cuádruple:

- Para evaluar las masas testiculares.
- Para la estadificación de los tumores testiculares de células germinales. Por ejemplo, después de la orquiectomía, una elevación persistente de la HCG o de la AFP indica un estadio II del proceso, aunque haya ganglios linfáticos de tamaño aparentemente normal en la tomografía computarizada.
- Para evaluar el volumen de la masa tumoral. Los niveles de LDH concretamente están relacionados con la masa tumoral y constituyen un marcador pronóstico independiente en los pacientes con estos tumores.
- Para vigilar la respuesta al tratamiento. Después de extirpar el tumor hay un rápido descenso del nivel sérico de la AFP y la HCG. Mediante determinaciones seriadas se pueden pronosticar las recidivas antes de que el paciente presente síntomas o de que aparezca algún otro signo clínico de recidiva.

Como se indicó anteriormente, un 15 % aproximadamente de los seminomas tienen sincitiotrofoblasto y una elevación asociada de los niveles de HCG. Sin embargo, el pronóstico de estos tumores no difiere de los que cursan sin aumento de la HCG.

El tratamiento y el pronóstico de los tumores testiculares depende en gran parte del estadio clínico y de la variedad histológica. El seminoma, que es sumamente radiosensible, tiende a permanecer localizado durante mucho tiempo, y su pronóstico es el más favorable de todos. Es posible curar a más

del 95 % de los pacientes que se encuentran en las fases I y II del proceso. En cuanto a los tumores no seminomatosos, la variedad histológica no influye apenas en el pronóstico, y por tanto, hay que considerarlos como un grupo homogéneo. Aunque no gozan del buen pronóstico que tiene el seminoma, el 90 % de los pacientes con estos tumores no seminomatosos pueden conseguir remisiones completas sometiéndose a una pauta de quimioterapia energética, y la mayoría llegan a curarse.

## TUMORES DE LOS CORDONES SEXUALES: ESTROMA GONADAL

Como se indica en la Tabla 23-1, estos tumores se subdividen según su presunta histogénesis y diferenciación. Los dos más importantes que se van a estudiar son: los tumores de células de Leydig (derivados del estroma) y los tumores de células de Sertoli (derivados de los cordones sexuales). Los detalles sobre estas dos variedades y el resto de los tumores que no se describen aquí, pueden encontrarse en una revisión del tema<sup>21</sup>.

### *Tumores (intersticiales) de células de Leydig*

Los tumores de células de Leydig tienen un interés especial porque pueden elaborar andrógenos, o andrógenos y estrógenos, y algunos también han elaborado corticosteroides. Aparecen a cualquier edad, aunque la mayoría de los casos publicados se han dado entre los 20 y los 60 años. Al igual que otros tumores testiculares, la primera manifestación suele ser la hinchazón testicular, aunque en algunos casos la ginecomastia es el primer síntoma. En los niños predominan los efectos hormonales, que se expresan principalmente por precocidad sexual.

**MORFOLOGÍA.** Estas neoplasias forman nódulos circunscritos que suelen medir menos de 5 cm de diámetro. Su color castaño dorado es característico y, al corte, muestran una superficie homogénea. Histológicamente, los tumores de células de Leydig suelen ser bastante parecidos a sus predecesores normales: son grandes, de forma redondeada o poligonal, y tienen abundante citoplasma granuloso, eosinófilo y un núcleo central redondo. Los contornos celulares suelen estar poco definidos. El citoplasma contiene con frecuencia granulaciones de lípidos, vacuolas o el pigmento lipofucsina, pero es más característica la presencia en un 25 % de estos tumores de los cristaloides de Reinke, en forma de bastoncillo. Un 10 % aproximadamente de los tumores de los adultos son infiltrantes y producen metástasis; la mayoría son benignos.

### *Tumores de células de Sertoli (androblastomas)*

Estos tumores pueden estar formados únicamente por células de Sertoli, pero a veces tienen también células de la granulosa. Algunos producen alteraciones endocrinas. Pueden elaborar andrógenos o estrógenos, pero es raro que lo hagan en cuantía suficiente para provocar masculinización o feminización precoz. En ocasiones, como ocurre con los tumores de células de Leydig, hay ginecomastia.

**MORFOLOGÍA.** Estas neoplasias presentan el aspecto de nódulos firmes y una superficie de corte homogénea de color blanco-grisáceo. Histológicamente, las células se disponen en trabéculas separadas que tienden a formar estructuras con aspecto de cordón, parecidas a tubos seminíferos inmaduros. La mayoría de los tumores de células de Sertoli son benignos, pero alguna vez (alrededor del 10 %), el tumor es más anaplásico y evoluciona de forma maligna.

## LINFOMA TESTICULAR

El linfoma del testículo no es un tumor primariamente testicular, pero se incluye aquí porque los pacientes consultan por una masa testicular como único síntoma. *Los linfomas suponen el 5 % de las neoplasias testiculares y son la forma más frecuente de cáncer testicular en los varones de más de 60 años.* En la mayoría de los casos, el proceso ya está diseminado cuando se descubre la masa testicular; sólo raras veces permanece circunscrito al testículo. Casi siempre corresponde histológicamente a un linfoma difuso de células grandes (véanse los linfomas no hodgkinianos, Capítulo 15). El pronóstico es sumamente malo.

## Lesiones diversas de la túnica vaginal

Debemos referirnos brevemente a la túnica vaginal. Como forma un saco revestido por una serosa y está en íntimo contacto con el testículo y el epidídimo, puede resultar afectada por cualquier lesión que sufran esas dos estructuras. Las infecciones o los tumores próximos pueden causar acumulación de líquido seroso y claro en su interior, a menudo de forma espontánea y sin causa aparente (*hidrocele*). Se produce entonces un aumento considerable de tamaño de la bolsa escrotal, que puede confundirse fácilmente con un testículo agrandado. Sin embargo, con frecuencia la transiluminación permite distinguir el carácter transparente del contenido, y muchas veces se puede delimitar el contorno opaco del testículo dentro del espacio relleno de líquido.

El *hematocele* es la presencia de sangre en la túnica vaginal. Es un proceso poco frecuente, que sólo se encuentra cuando ha habido un traumatismo directo en los testículos o una torsión testicular acompañada de hemorragia dentro de la túnica vaginal circundante, o en las diátesis hemorrágicas asociadas a sufusiones hemorrágicas extensas.

El *quilocele* es la acumulación de linfa en la túnica y casi siempre se observa en los pacientes con elefantiasis que tienen una obstrucción linfática extensa y grave. Por razones didácticas conviene mencionar el *espermatocele* y el *varicocele*, que consisten, respectivamente, en pequeñas acumulaciones quísticas de semen y en la presencia de venas dilatadas en el cordón espermático.

## PRÓSTATA

La próstata del adulto normal pesa aproximadamente 20 g. La próstata es un órgano retroperitoneal que rodea el cuello de la vejiga y la uretra, y que carece de cápsula bien definida.

Clásicamente, la próstata se dividía en cinco lóbulos a los que se atribuía distinta importancia en cuanto al desarrollo de tumores y de aumentos de tamaño benignos. Son los llamados lóbulo posterior, medio y anterior, y los dos lóbulos laterales. Sin embargo, estas divisiones sólo pueden reconocerse en el embrión; en el adulto, el parénquima prostático puede dividirse en cuatro zonas o regiones, que son distintas tanto anatómica como biológicamente: las zonas periférica, central, transicional y periuretral (Fig. 23-16). Las lesiones de carácter proliferativo son diferentes en cada una de estas regiones. Por ejemplo, la mayoría de las hiperplasias aparece en las zonas transicional y periuretral, mientras que la mayoría de los carcinomas se forma en la zona periférica.

Histológicamente, la próstata es una glándula tubuloalveolar compuesta que en su superficie de corte presenta espacios glandulares, pequeños o relativamente grandes, revestidos de epitelio. Las glándulas están tapizadas característicamente por dos capas de células: una basal formada por un epitelio cúbico de escasa altura, y otra formada por células cilíndricas secretoras de mucina, que cubre a la anterior. En muchas áreas hay pequeñas prolongaciones vellosas o invaginaciones papilares del epitelio. Todas estas glándulas tienen una membrana basal bien definida y están separadas por un estroma fibromuscular abundante. Los andrógenos testiculares son de primordial importancia para controlar el crecimiento de la próstata, pues la castración produce atrofia prostática.

Sólo hay tres procesos patológicos que afecten a la próstata con la frecuencia suficiente para que sean dignas de estudio:

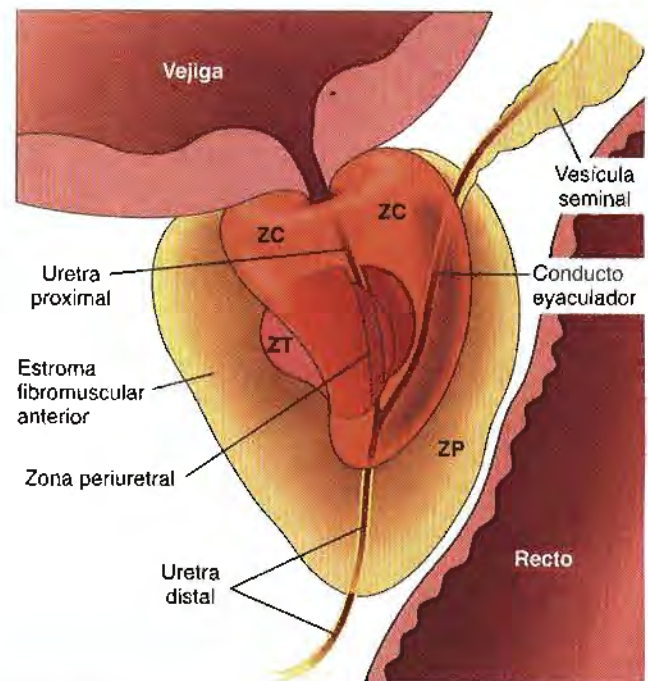


Figura 23-16

Próstata del adulto. La próstata normal consta de varias regiones: zona central (ZC), zona periférica (ZP), zona transicional (ZT) y zona periuretral. La mayoría de los carcinomas proceden de las glándulas periféricas del órgano y con frecuencia se palpan en el tacto rectal. En cambio, la hiperplasia nodular proviene de glándulas localizadas en sitios más centrales y es más probable que produzca obstrucción urinaria antes que el carcinoma.

inflamación, aumentos de tamaño benignos y tumores. De ellos, los aumentos de tamaño nodulares son con gran diferencia los más habituales, y aparecen tan frecuentemente a edades avanzadas que pueden considerarse casi como un proceso propio del envejecimiento «normal». El carcinoma de próstata también es un proceso sumamente frecuente en los varones, por lo que merece un estudio detallado. Los procesos inflamatorios son, para la mayoría de los autores, de menos importancia clínica, y pueden estudiarse brevemente.

## Inflamaciones

Las prostatitis pueden dividirse en tres grupos: *prostatitis bacteriana aguda y crónica*, y *prostatitis crónica abacteriana*<sup>14</sup>. La distinción entre estas entidades se basa en la práctica de cultivos cuantitativos de las bacterias responsables y en el examen microscópico de muestras de orina fraccionadas y de las secreciones obtenidas por expresión prostática. Si no hay piuria en los primeros 10 mL de orina evacuada (muestra uretral) ni en la orina evacuada a mitad de la micción (muestra vesical), se considera que la aparición de 10 o más leucocitos por campo (a gran aumento) en las secreciones prostáticas obtenidas por masaje rectal de la próstata tiene valor diagnóstico de prostatitis<sup>25</sup>. En la prostatitis bacteriana, aguda o crónica, los cultivos de la secreción prostática obtenida por masaje son positivos, se siguen de crecimiento bacteriano, y el recuento de colonias es significativamente mayor (1 logaritmo) que el obtenido en los cultivos de la orina uretral y vesical. Sin embargo, en la prostatitis crónica abacteriana, las secreciones prostáticas son constantemente negativas, a pesar de los signos inconfundibles de inflamación de la próstata (Fig. 23-17). Es importante distinguir estas tres formas de prostatitis, porque su tratamiento es diferente. En los comentarios que siguen, primero se definen estos tres procesos, y a continuación se describen conjuntamente los rasgos morfológicos de las tres formas.

La *prostatitis bacteriana aguda* consiste en una inflamación supurada aguda, focal o difusa de la próstata. Las bacterias responsables se parecen, por su clase y su incidencia, a las que producen las infecciones de las vías urinarias. Por ello, la mayoría de los casos se deben a diversas cepas de *E. coli*, a otros bacilos gramnegativos, enterococos y estafilococos. Los microorganismos suelen implantarse en la próstata gracias al reflujo intraprostático de la orina desde la uretra posterior o desde la vejiga hasta la próstata, pero en ocasiones lo hacen por vía linfohematógena desde focos infecciosos distantes. Algunas veces, la prostatitis aparece después de una manipulación quirúrgica de la uretra o de la propia próstata, como el cateterismo urinario, la cistoscopia, la dilatación uretral o las técnicas de resección de la próstata. Clínicamente, la prostatitis bacteriana aguda se acompaña de fiebre, escalofríos y disuria. En el tacto rectal, la próstata está extraordinariamente dolorosa y fluctuante. El diagnóstico puede establecerse por urocultivo y por las manifestaciones clínicas.

La *prostatitis bacteriana crónica* es difícil de diagnosticar y de tratar. Puede manifestarse por dolor lumbar, disuria y molestias perineales y suprapúbicas, pero a veces es prácticamente asintomática. Un antecedente que suele ser característica es la presencia de infecciones urinarias repetidas (cistitis, uretritis) causadas por el mismo microorganismo. Como la mayoría de los antibióticos llegan mal a la próstata, las bacte-

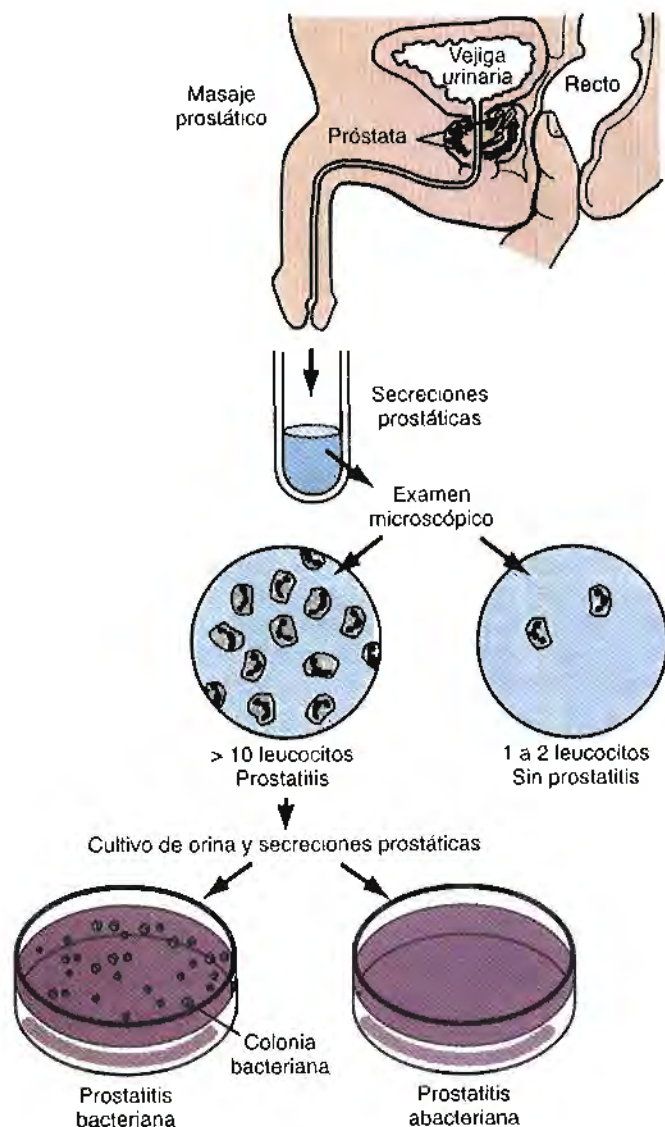


Figura 23-17

Prostatitis bacteriana y abacteriana

rias se encuentran a salvo en este medio, y contaminan constantemente las vías urinarias. El diagnóstico de este proceso se basa en el hallazgo de leucocitos y de cultivos positivos utilizando las secreciones obtenidas por masaje prostático. Casi nunca hay antecedentes de un brote agudo, y el proceso aparece insidiosamente sin ningún factor desencadenante claro. Los microorganismos responsables son los mismos que se citaron a propósito de la prostatitis aguda.

La *prostatitis crónica abacteriana* es la forma más frecuente de prostatitis que se observa actualmente. Clínicamente, es indistinguible de la forma bacteriana crónica. Pero no hay antecedente de infecciones repetidas de la vía urinaria. Las secreciones prostáticas obtenidas por masaje contienen más de 10 leucocitos por campo microscópico a gran aumento, pero los cultivos bacterianos son constantemente negativos. Como los pacientes afectados suelen llevar una vida sexual activa, se ha atribuido este proceso a varios patógenos de transmisión sexual.

Así, *C. trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* y *Mycoplasma hominis* siguen considerándose como posibles agentes causales, pero no hay pruebas firmes sobre su participación real<sup>25</sup>.

**MORFOLOGÍA.** La **prostatitis aguda** puede presentarse como diminutos abscesos diseminados; como grandes áreas focales confluentes de necrosis; o como un edema difuso, con congestión y supuración fluctuante de toda la glándula. Cuando estas reacciones inflamatorias son bastante difusas, toda la glándula está tumefacta y adquiere una consistencia blanda y esponjosa.

Histológicamente, y según la duración e intensidad del proceso inflamatorio, puede encontrarse un infiltrado leucocitario mínimo en el estroma acompañado de mayor producción de secreciones prostáticas o una infiltración leucocitaria dentro de los espacios glandulares. Si hay abscesificación, pueden aparecer necrosis focales o extensas del parénquima prostático. Estas reacciones inflamatorias pueden remitir totalmente y dejar sólo algunas cicatrices fibrosas con calcificaciones. Otras veces, el proceso se cronifica, especialmente si se obstruyen los conductos excretores y la infección permanece latente con diminutos abscesos encapsulados dentro del parénquima prostático.

El diagnóstico de **prostatitis crónica**, bacteriana o abacteriana, debe restringirse a los casos de reacción inflamatoria de la próstata caracterizados por la acumulación de abundantes linfocitos, células plasmáticas, macrófagos y neutrófilos en el interior de la glándula prostática. Es preciso señalar que durante el envejecimiento normal hay tendencia a la aparición de conglomerados de linfocitos en el estroma fibromuscular de esta glándula. Con demasiada frecuencia, estas acumulaciones linfocitarias inespecíficas se diagnostican como prostatitis crónica aunque no existan células inflamatorias patognomónicas, como son los macrófagos y los neutrófilos.

## Aumentos de tamaño benignos

### HIPERPLASIA NODULAR (HIPERTROFIA O HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA)

La hiperplasia nodular, conocida todavía con el término redundante de *hiperplasia prostática benigna* (todas las hiperplasias son benignas), es un proceso sumamente frecuente en los varones de más de 50 años. Se caracteriza por una hiperplasia del estroma y las células epiteliales de la próstata, seguida de la formación de grandes nódulos bastante separados en la región periuretral de la próstata. Cuando son lo bastante grandes, los nódulos comprimen y estensan el conducto uretral hasta causar una obstrucción parcial y, a veces, prácticamente completa, de la uretra<sup>26</sup>.

**Incidencia.** Pueden observarse signos histológicos de hiperplasia nodular en un 20 % aproximadamente de los varones de 40 años de edad, cifra que se eleva al 70 % a los 60 años y al 90 % a los 70 años<sup>27</sup>. Sin embargo, no hay correlación directa entre los alteraciones histológicas y las manifestaciones clínicas. Sólo un 50 % de quienes presentan signos microscó-

picos de hiperplasia nodular tienen aumento de tamaño de la próstata apreciable clínicamente, y de ellos, sólo el 50 % presenta manifestaciones clínicas. La hiperplasia nodular de la próstata es un problema de enormes proporciones. En EE.UU. se realizan más de 400 000 resecciones transuretrales de la próstata cada año. En los varones de más de 65 años de edad, esta intervención es la segunda por orden de frecuencia, sólo superada por la extracción de cataratas.

**Etiología y patogenia.** Se han adquirido muchos conocimientos nuevos sobre el origen de la hiperplasia prostática. Existen pocas dudas sobre la relación que tienen los andrógenos con esta forma de aumento de tamaño de la próstata (Fig. 23-18)<sup>28</sup>. La dihidrotestosterona (DHT), un metabolito de la testosterona, es finalmente la sustancia mediadora de la hipertrofia prostática. Se sintetiza en la propia próstata, a partir de la testosterona circulante, por acción de la enzima 5 $\alpha$ -reductasa de tipo 2. Esta enzima se encuentra principalmente en las células del estroma, y es en ellas donde se sintetiza la DHT. A continuación, la DHT actúa de forma autocrina sobre las células del estroma, o de forma paracrina, tras difundirse en las células epiteliales próximas. En esas dos clases de células, la DHT se une a los receptores nucleares de los andrógenos y actúa como señal para la transcripción de los factores del crecimiento que son mitógenos para las células del epitelio y el estroma. Aunque la testosterona puede unirse también a los receptores de los andrógenos y estimular igualmente el crecimiento de la próstata, la DHT es diez veces más potente porque se separa más lentamente de los receptores de los andrógenos.

La importancia de la DHT como mediador de la hiperplasia nodular se apoya en la observación clínica de que un inhibidor de la 5 $\alpha$ -reductasa disminuye notablemente la cantidad de

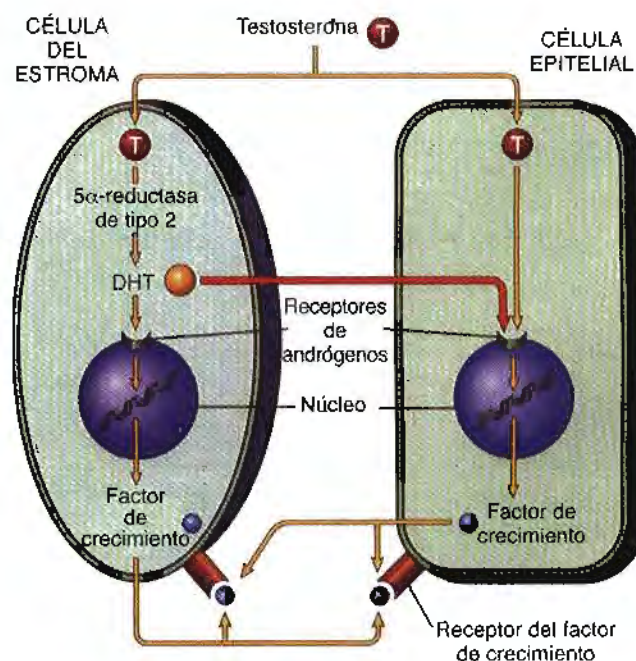


Figura 23-18

Esquema simplificado de la patogenia de la hiperplasia prostática. Repárese en el papel que ejercen las células del estroma en la producción de dihidrotestosterona.



DHT que contiene la próstata y, cierto porcentaje de esos casos experimentan un aumento de volumen de la próstata y obstrucción urinaria<sup>29</sup>. El hecho de que todos los pacientes no mejoren con el tratamiento de supresión de los andrógenos indica que la etiología de la hiperplasia prostática puede ser heterogénea y, en algunos casos, quizá haya otros factores más importantes que los andrógenos. Hay algunas pruebas experimentales de que la hiperplasia prostática mediada por la DHT se ve favorecida y secundada por los estrógenos. En los perros jóvenes castrados, se puede inducir hiperplasia de la próstata mediante la administración de andrógenos, efecto que se potencia mucho si se administra  $17\beta$ -estradiol simultáneamente. Durante el envejecimiento del varón, los niveles de estradiol se elevan, y se supone que los estrógenos aumentan los receptores de los andrógenos, haciendo de esa manera que las células sean más susceptibles a la acción de la DHT.

**MORFOLOGÍA.** En los casos habituales de hipertrofia de la próstata, los nódulos prostáticos pesan de 60 a 100 g. Sin embargo, no es raro encontrar próstatas que pesan hasta 200 g, e incluso se han registrado masas todavía mayores. Con estudios cuidadosos se ha demostrado que la hiperplasia nodular de la próstata comienza casi exclusivamente por la cara interna de la glándula, en las zonas transicional y periuretral (véase Fig. 23-16). Los primeros nódulos, formados casi exclusivamente por células epiteliales, se originan en la zona de transición; después aparecen los nódulos del estroma, preferentemente en la zona periuretral<sup>30</sup>. A partir de este sitio estratégico, los crecimientos nodulares pueden invadir las paredes laterales de la uretra y comprimirla hasta dejarla reducida a un orificio en forma de rendija. En algunos casos, el crecimiento nodular puede extenderse al suelo de la uretra, formando una masa semiesférica inmediatamente por debajo de la mucosa uretral.

En un corte de la próstata afectada suelen identificarse con bastante facilidad los nódulos (Fig. 23-19). Su color y consistencia son variables. Los nódulos

con proliferación preferentemente glandular están formados por un tejido amarillo rosado de consistencia blanda, y por fuera de esas áreas rezuma un líquido prostático de color blanco lechoso. Los límites de los nódulos debidos principalmente a afectación fibromuscular no están claramente delimitados de la cápsula prostática circundante. Aunque los nódulos no tienen verdadera cápsula, el tejido prostático comprimido que los rodea forma un plano de despegamiento a su alrededor que es utilizado por el cirujano para extirpar las masas prostáticas con la técnica conocida como prostatectomía suprapúbica.

Microscópicamente, la nodulación puede deberse a proliferación o dilatación glandular, o a proliferación fibrosa o muscular del estroma. Aunque estos tres elementos intervienen en casi todos los casos, en la mayoría de ellos predomina el componente del estroma (fibroblástico). La proliferación glandular adopta la forma de conglomerados de glándulas pequeñas o grandes, o con dilataciones quísticas, revestidas por dos capas de epitelio, una interna cilíndrica y otra externa cúbica o plana, apoyadas sobre una membrana basal íntegra (Fig. 23-20). Es característica la disposición del epitelio en numerosas expansiones y repliegues papilares, más acusados que en la próstata normal. Otras dos lesiones histológicas que se encuentran con frecuencia son: 1) focos de metaplasia escamosa y 2) pequeñas áreas de infarto. Los primeros tienden a aparecer en los bordes de los infartos, formando nidos de células con metaplasia escamosa, pero dispuestas ordenadamente.

**Evolución clínica.** Los síntomas de la hiperplasia nodular, cuando aparecen, están relacionados con dos efectos secundarios: 1) la compresión de la uretra que produce dificultad para orinar, y 2) la retención de orina en la vejiga con la consiguiente distensión e hipertrofia de este órgano, infección de la orina y aparición de cistitis e infecciones renales. Los pacientes presentan polaquiuria, nicturia, dificultades para iniciar y



Figura 23-19

Hiperplasia prostática nodular. A. Nódulos bien definidos que sobresalen en la superficie de corte. La proximidad de los nódulos a la uretra justifica la obstrucción urinaria que se asocia a esta lesión. B. Imagen microscópica de toda la próstata en la que se aprecian los nódulos de las glándulas hiperplásicas a ambos lados de la uretra. (B por cortesía del Dr. Kyle Molberg, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX.)

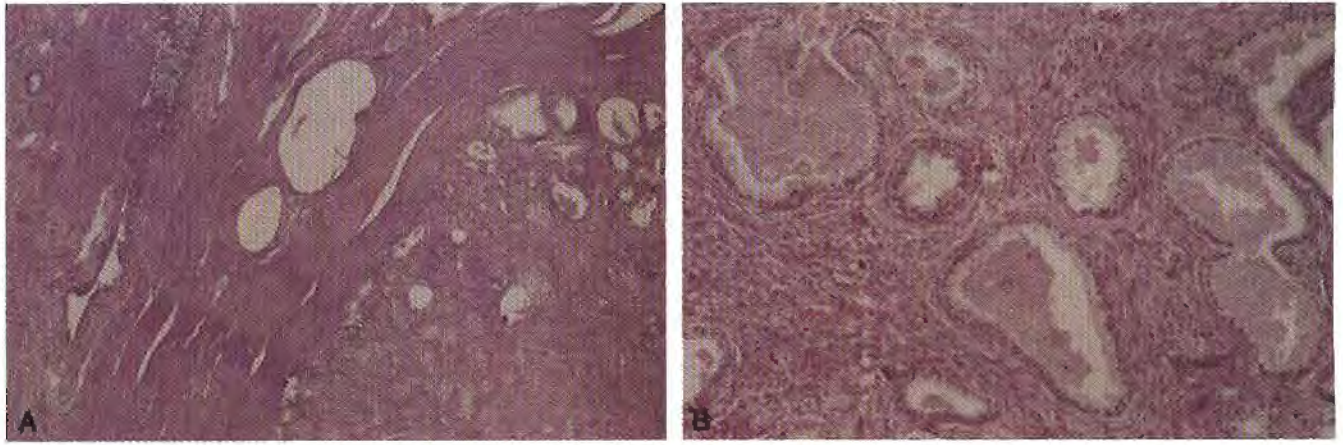


Figura 23-20

Hiperplasia nodular de la próstata. *A*, Imagen a pequeño aumento que muestra la proliferación de las glándulas, algunas con dilataciones quísticas dentro de un nódulo bien definido. *B*, Imagen a gran aumento que muestra glándulas hiperplásicas con dos capas celulares: una interna, formada por células cilíndricas, y otra externa, de células cúbicas o aplanadas. (Cortesía del Dr. Trace Worrell, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX.)

terminar la micción, goteo posmiccional de orina y disuria (micción dolorosa). En muchos casos, y por razones desconocidas, se produce una retención urinaria aguda o brusca, que persiste hasta que el paciente se somete a un cateterismo urgente. Junto con las dificultades para orinar, la hipertrofia prostática dificulta el vaciamiento completo de la vejiga. Esta incapacidad se supone debida a elevación del suelo uretral, de tal modo que cuando termina la micción, queda una considerable cantidad de orina residual en la vejiga. Esta orina estancada es un medio líquido estático que predispone a la infección. De acuerdo con esto, el cateterismo o la manipulación quirúrgica se convierten en un peligro real de introducción de microorganismos y de aparición de pielonefritis.

En la vejiga aparecen muchas alteraciones secundarias, como hipertrofia, trabeculación y formación de divertículos (Capítulo 22). Los pacientes pueden desarrollar hidronefrosis o retención aguda de la orina seguidas de infección de la vía urinaria, incluso con hiperazoemia o uremia. Finalmente, conviene señalar que, a pesar de las antiguas afirmaciones de que la hiperplasia nodular predispone al cáncer de próstata, la mayoría de los estudios rechaza esta asociación, y por tanto, se considera que la hiperplasia nodular no es una lesión precancerosa.

## Tumores

### CARCINOMA

El carcinoma de la próstata es la forma más frecuente de cáncer en los varones (seguido de cerca por el cáncer de pulmón), y la segunda causa de muerte por cáncer. Se calcula que cada año se diagnostican 300 000 casos nuevos, de los cuales 41 000 llevan con seguridad a la muerte<sup>31</sup>. Además de estas neoplasias mortales, existe otra forma anatómica del cáncer de próstata, más frecuente todavía, en la que de forma casual se descubre un foco microscópico de cáncer, bien en el examen posmortem, bien en una muestra quirúrgica extraída por algu-

na otra razón (p. ej., en una hiperplasia nodular). Un 90 % aproximadamente de estas lesiones no producen molestias en ningún momento de la vida del paciente; pero ¿cuáles de esas lesiones son las «manzanas podridas»?<sup>32</sup>.

**Incidencia.** El cáncer de próstata es una enfermedad propia de varones de más de 50 años. Sólo el 1 % de ellos se diagnostican antes de esa edad. En EE.UU., la incidencia corregida según la edad es de 69 por 100 000<sup>33</sup>. La incidencia del cáncer de próstata latente es todavía mayor, y aumenta desde un 20 %, entre los 50 y 60 años, hasta un 70 % aproximadamente, entre los 70 y 80 años. Hay algunas notables diferencias nacionales y raciales en esta enfermedad que producen cierto desconcierto. El cáncer de próstata es extraordinariamente raro en los asiáticos. La incidencia corregida por la edad (por 100 000 habitantes) es del orden de 3 a 4 en los japoneses, y de 1 solamente en los chinos de Hong Kong, en comparación con las cifras de 50 a 60 observadas entre las personas de raza blanca de EE.UU. Esta enfermedad es incluso más prevalente entre los sujetos de raza negra, que soportan la incidencia más elevada en los 24 países que disponen de datos relativamente fidedignos sobre la mortalidad<sup>34</sup>. La incidencia ajustada a la edad de las llamadas formas latentes o histológicas del cáncer de próstata es prácticamente la misma en los japoneses y en la población blanca de EE.UU., a pesar de la diferencia de más de 10 veces en la incidencia del cáncer prostático clínicamente evidente. Suponiendo que el cáncer de próstata, como otros cánceres, aparezca cuando se acumulan muchos fenómenos genéticos, estas observaciones indican que, mientras que los primeros acontecimientos moleculares que producen cánceres latentes se producen con la misma frecuencia en japoneses y estadounidenses, es menos probable que los varones de Japón sufran nuevas mutaciones, inducidas presuntamente por factores ambientales. Esta idea se apoya en el hecho de que los japoneses que emigran a EE.UU. parecen tener una incidencia más elevada de cáncer de próstata, pero sin llegar a la que tienen los estadounidenses nacidos en EE.UU.

**Etiología.** Poco se sabe sobre las causas del cáncer prostático. Se sospecha que desempeñan algún papel ciertos factores

de riesgo, como la edad, la raza, los antecedentes, los niveles hormonales e influencias ambientales. Ya se ha mencionado la asociación de esta forma de cáncer con la edad avanzada y las misteriosas diferencias que existen entre unas razas y otras. La tendencia a que la incidencia de esta enfermedad se eleve en las personas que, gozando de una incidencia baja, emigran a otro lugar, es congruente con alguna influencia desempeñada por los factores ambientales. Hay muchos factores ambientales posibles, pero ninguno ha sido demostrado como agente realmente causal. Por ejemplo, se ha inculcado al consumo excesivo de grasa. Se sostiene que la grasa dietética influye en los niveles hormonales, como la testosterona, lo que a su vez afecta al crecimiento de la próstata. Se está analizando el papel de otros componentes de la dieta, como el consumo de vitamina A y de betacarotenos<sup>35</sup>.

Al igual que en la hiperplasia nodular de la próstata, se piensa que los andrógenos desempeñan un papel en la patogenia del cáncer de próstata. A favor de esta idea está el hecho de que estos tumores pueden inhibirse con la orquiectomía. Las células epiteliales neoplásicas, al igual que sus equivalentes normales, poseen receptores para los andrógenos, lo que indica que son sensibles a estas hormonas. Sin embargo, ningún estudio ha descubierto alteraciones significativas o constantes de los niveles de testosterona ni de su metabolismo. Por ello, es más probable que el papel de las hormonas en esta neoplasia maligna sea fundamentalmente permisivo, puesto que los andrógenos son necesarios para el mantenimiento del epitelio prostático.

Se ha prestado mucha atención a la patogenia genética y molecular del cáncer de próstata. En un 10 % aproximadamente de los estadounidenses de raza blanca, el desarrollo del cáncer de próstata se ha relacionado con la herencia de una línea de células germinales que posee genes de susceptibilidad para el cáncer de próstata. En un tercio de estos casos familiares se ha localizado un gen de susceptibilidad en el cromosoma 1q24-25<sup>36</sup>. Se han iniciado las operaciones necesarias para identificar al gen responsable en dicho locus. Además, los presuntos genes de supresión tumoral que se pierden precozmente en la carcinogénesis prostática se han localizado ya en los cromosomas 8p, 10q, 12p, y 16q<sup>37</sup>. En algunos de estos lugares se han podido cartografiar los posibles genes de supresión tumoral (p. ej., E-cadherina en 16q22), pero en la mayoría de los casos no conocemos la identidad de los genes candidatos. El papel de la E-cadherina en la carcinogénesis se comenta en el Capítulo 8.

**MORFOLOGÍA.** En el 70 % aproximadamente de los casos, el carcinoma de la próstata se origina en la zona periférica de la glándula, clásicamente en una región posterior de la glándula que, a menudo, se hace palpable en el tacto rectal (Fig. 23-21). Al corte se observa característicamente que **el tejido neoplásico es arenoso y firme, pero cuando está incrustado en el parénquima glandular puede ser sumamente difícil de visualizar, y a veces es más fácil palparlo que verlo.** El cáncer de próstata se extiende localmente, por invasión directa, y a través de las vías sanguínea y linfática. Por extensión local, lo más frecuente es que afecte a las vesículas seminales y a la base de la vejiga urinaria. La diseminación



Figura 23-21

Hiperplasia nodular y carcinoma de la próstata. El tejido carcinomatoso se encuentra en la cara posterior (flechas). Compárese la localización del cáncer con la de la hiperplasia prostática visible en el otro lado de la uretra. (Cortesía del Dr. Kyle Molberg, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX.)

hematógena se produce sobre todo en los huesos, especialmente en los del esqueleto axial, pero algunas metástasis anidan ampliamente en las vísceras. La propagación visceral masiva es una excepción más que una regla. Las metástasis óseas pueden ser osteolíticas, pero las lesiones osteoblásticas son frecuentes y, si aparecen en un varón, apuntan claramente a su origen prostático. Los huesos afectados, en orden descendente de frecuencia son: la columna lumbar, porción proximal del fémur, pelvis, columna dorsal y costillas. La diseminación por vía linfática ocurre primero en los ganglios obturadores, seguidos por los ganglios vesicales, hipogástricos, ilíacos, presacros y paraaórticos. Esta propagación linfática es frecuente y suele preceder a la aparición de las metástasis óseas. Como se verá más adelante, las metástasis ganglionares del cáncer de próstata aparentemente localizado tienen unas repercusiones importantes sobre el pronóstico.

Histológicamente, la mayoría de las lesiones son adenocarcinomas que producen unos patrones glandulares bien definidos y fáciles de demostrar<sup>38</sup>. Las glándulas están revestidas por una sola capa homogénea de epitelio cúbico o cilíndrico de escasa altura. Con frecuencia falta la capa basal externa formada por las células típicas de las glándulas normales o hiperplásicas. En algunos casos, las glándulas son algo mayores y tienen un aspecto papilar o cribiforme. El citoplasma de las células tumorales no tienen características destacables, pero los núcleos son grandes, están vacuolados y contienen uno o más nucléolos grandes. La forma y tamaño de los núcleos varía algo, pero en general no hay pleomorfismo intenso. Las imágenes de mitosis son sumamente raras. Cuando estos tumores bien diferenciados aparecen en forma de masas redondas y bien delimitadas hay que distinguirlas de las causadas

por la hiperplasia nodular. En general, los ácinos malignos son más pequeños y están muy próximos, «codo con codo», con escaso estroma intermedio y revestidos por una sola capa de células (Fig. 23-22). Sin embargo, no todos los cánceres de próstata están bien diferenciados. Las células de las neoplasias poco diferenciadas tienden a crecer formando cordones, nidos o sábanas. La producción de estroma es a veces escasa, y otras bastante extensa, en cuyo caso confiere a la neoplasia una consistencia dura, como la de un escirro.

El hallazgo más fidedigno de neoplasia maligna, especialmente en un tumor bien diferenciado, es la presencia de signos evidentes de infiltración de la cápsula y de sus conductos linfáticos y sanguíneos, de infiltración perineural o de ambos hallazgos (Fig. 23-23). Los espacios perineurales, que están afectados en la mayoría de los casos, no están tapizados de epitelio, y no son vasos linfáticos, como anteriormente se pensaba.

En un 80 % de casos aproximadamente, el tejido prostático carcinomatoso extirpado contiene también lesiones supuestamente precursoras, conocidas como displasia ductal-acinar o, simplemente, **neoplasia intraepitelial prostática (NIP)**<sup>39</sup>. Estas lesiones constan de focos numerosos (a veces, uno solo) de glándulas con proliferación intraacinar de células que muestran anaplasia nuclear. Sin embargo, a diferencia del cáncer manifiesto no hay infiltración, y las células displásicas están rodeadas por una capa de células basales y una membrana basal indemne. Hay estudios en los que se ha demostrado que muchos de los cambios moleculares observados en los cánceres infiltrantes se encuentran también en las NIP. Tales son la aneuploidía y la desaparición del carácter heterocigótico en varios loci. En algunos loci (p. ej., en 8p12) se ha perdido la heterocigosidad en un 64 % de los focos de NIP y en un 91 % de los cán-

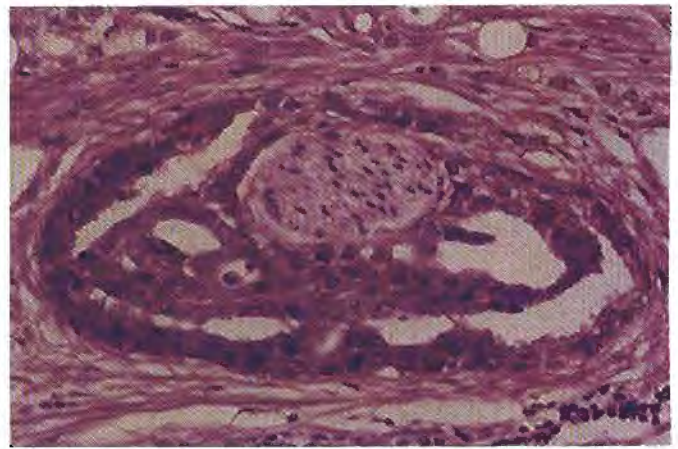


Figura 23-23

Carcinoma de la próstata mostrando la invasión perineural que producen las glándulas malignas. (Cortesía del Dr. Kyle Molberg, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX.)

ceres, frente a una pérdida del 0 % que presentan los tejidos benignos. Estos datos son un fuerte apoyo al argumento de que la NIP es una lesión intermedia entre el tejido normal y el tejido francamente neoplásico<sup>37</sup>. De acuerdo con esta idea, los estudios de seguimiento revelan que en alrededor de un tercio de los casos, la NIP evoluciona progresivamente hacia un cáncer infiltrante en un plazo de 10 años, posiblemente después de que se acumulen nuevas alteraciones genéticas.

**Grados de malignidad y estadificación.** Los carcinomas de la próstata, al igual que otras formas de cáncer, se clasifican en grados de malignidad y estadios de extensión. Se han descrito varios sistemas de gradación, de los cuales el sistema de Gleason es el más conocido<sup>38,40</sup>. En el sistema de Gleason, el cáncer de próstata se divide en cinco grados según el patrón glandular y la intensidad de la diferenciación visible a pequeño aumento. El grado 1 está formado por tumores bien diferenciados cuyas glándulas son homogéneas, de aspecto redondeado y agrupadas en nódulos bien delimitados. En cambio, los tumores de grado 5 no muestran diferenciación glandular y las células tumorales infiltran el estroma en forma de cordones, de sábanas o nidos. Los demás grados presentan rasgos intermedios. Como la mayoría de los tumores presentan más de un patrón de crecimiento, suele distinguirse entre un grado primario que corresponde al patrón dominante y un grado secundario que hace referencia al patrón subdominante. A continuación se suman las cifras correspondientes a esos dos grados y de ese modo se obtiene una puntuación o grado de Gleason. Así, por ejemplo, un tumor de grado dominante 3 y de grado secundario 4 tendría una puntuación Gleason de 7. Si un tumor tiene un solo patrón de crecimiento, se supone que los grados primario y secundario son iguales, y por tanto, su puntuación de Gleason es del doble. Es decir, según este sistema, los tumores bien diferenciados tienen una puntuación de Gleason de 2 (1 + 1), y los menos diferenciados obtienen una puntuación de 10 (5 + 5). *La clasificación en grados tiene es-*

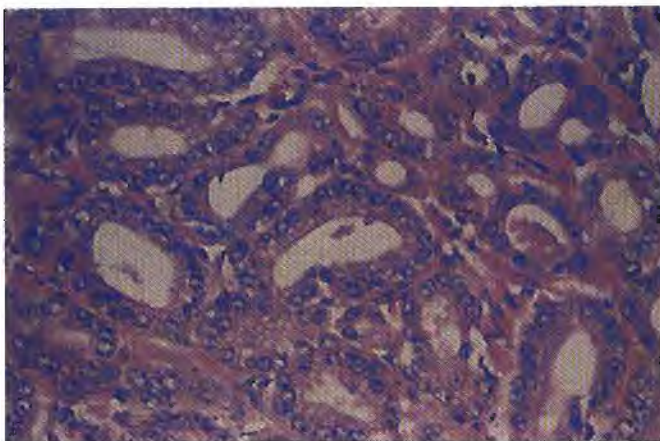


Figura 23-22

Microfotografía de un adenocarcinoma prostático bien diferenciado que muestra glándulas fuertemente adosadas unas a otras y tapizadas por una sola capa de células cuboideas. La diferenciación glandular es mucho menos evidente en algunas lesiones de alto grado de malignidad. (Cortesía del Dr. Kyle Molberg, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX.)

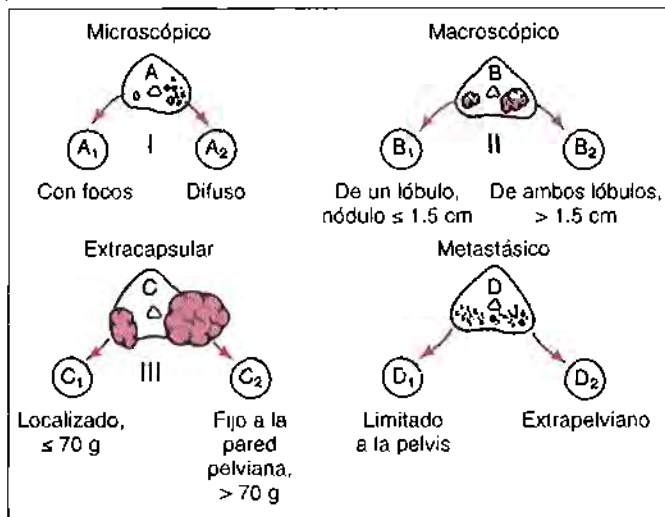


Figura 23-24

Estadificación del cáncer de próstata. Estadio A: tumor microscópico, no palpable (A<sub>1</sub>, con focos en menos del 5 % del tejido estudiado, de bajo grado; A<sub>2</sub>, con numerosas áreas [más del 5 %] o grado de Gleason mayor de 4). Estadio B: tumor macroscópico, palpable (B<sub>1</sub>, ≤ 1.5 cm de diámetro, en un sólo lóbulo; B<sub>2</sub>, > 1.5 cm de diámetro, o varios nódulos en ambos lóbulos). Estadio C: tumor con extensión extracapsular pero todavía localizado clínicamente (C<sub>1</sub>, extendido por palpación a las vesículas seminales pero sin fijación a la pared pelviana; C<sub>2</sub>, fijo a la pared de la pelvis). Estadio D: tumor con metástasis demostradas (D<sub>1</sub>, con metástasis en sólo tres o menos ganglios pelvianos; D<sub>2</sub>, con metástasis ganglionares más extensas o metástasis extrapelvianas, p. ej., en el hueso). El estadio del tumor, de los ganglios y de las metástasis (TNM) para los tumores locales está indicado con los números romanos I al IV. (Dibujo modificado de Gittes RF: Carcinoma of the prostate. N Engl J Med 324:240, 1991. Copyright © 1991 Massachusetts Medical Society. Reservados todos los derechos.)

*pecial importancia en el cáncer de próstata porque en general hay una correlación bastante buena entre el pronóstico y el grado de diferenciación.*

La estadificación del cáncer de próstata también es importante para seleccionar la pauta terapéutica adecuada y para establecer un pronóstico. En la Figura 23-24 se expone un sistema de estadificación muy usado en EE.UU.

**Evolución clínica.** Como se señaló anteriormente, la incidencia de los cánceres en estadio A aumenta con la edad y se acerca al 70 % o más en los varones mayores de 80 años. Estos cánceres microscópicos son asintomáticos y se descubren casualmente en la necropsia o en la pieza de una hiperplasia nodular extirpada quirúrgicamente. La importancia a largo plazo de estas lesiones todavía no está del todo clara. Se acepta en general que la mayoría de los pacientes que se encuentran en el estadio A1 de este cáncer no tienen signos de progresión de la enfermedad después de un seguimiento de 10 o más años. Sin embargo, un 5-25 % de los pacientes presentan extensión local o a distancia. Esto es más probable que ocurra en los pacientes jóvenes (< 60 años) que tienen mayor esperanza de vida. Algunos autores recomiendan que estos pacientes se sometan a un estudio de seguimiento riguroso, de modo que si aparecen signos de progresión de la enfermedad, se pueda detectar al cáncer precozmente, en un estadio que pueda todavía ser sometido a tratamiento quirúrgico curativo<sup>41</sup>. Los tumores en estadio A2 tienen peor pronóstico y en un 30-50 % de los casos hay que esperar que progresarán en un plazo de 5 años, siendo su mortalidad del 20 % si se dejan sin tratar.

Un 60 % aproximadamente de los pacientes con cáncer de próstata acuden al médico cuando el proceso todavía está localizado clínicamente (es decir, en estadios A o B). Un tercio de ellos tiene micrometástasis y, por tanto, se encuentran realmente en estadio D. No tienen síntomas urinarios, y el tumor se descubre por el hallazgo de un nódulo sospechoso en el tacto rectal o por una elevación del nivel sérico del antígeno prostatoespecífico (véase más adelante). La mayoría de los cánceres prostáticos surgen en una zona subcapsular, separados de la uretra, por lo que los síntomas urinarios aparecen tardíamente. La mayoría de las masas tumorales localizadas están destinadas a progresar a menos que sean eliminadas mediante la cirugía o radioterapia.

Combinando la estadificación clínica y anatomopatológica, más del 50 % de los casos de cáncer de próstata se encuentran en los estadios C o D. Estos pacientes consultan por síntomas urinarios, como dificultad para iniciar la micción, disuria, polaquiuria o hematuria. El dolor aparece tardíamente e indica afectación de los espacios capsulares perineurales. Algunos pacientes en estadio D acuden al médico por dolores de espalda causados por las metástasis vertebrales. *El hallazgo de metástasis osteoblásticas en el hueso tiene prácticamente valor diagnóstico de esta forma de cáncer en los varones (Fig. 23-25).* El pronóstico de estos casos es malo.

Un tacto rectal meticuloso es un método directo útil para descubrir precozmente el carcinoma de próstata, ya que la lo-

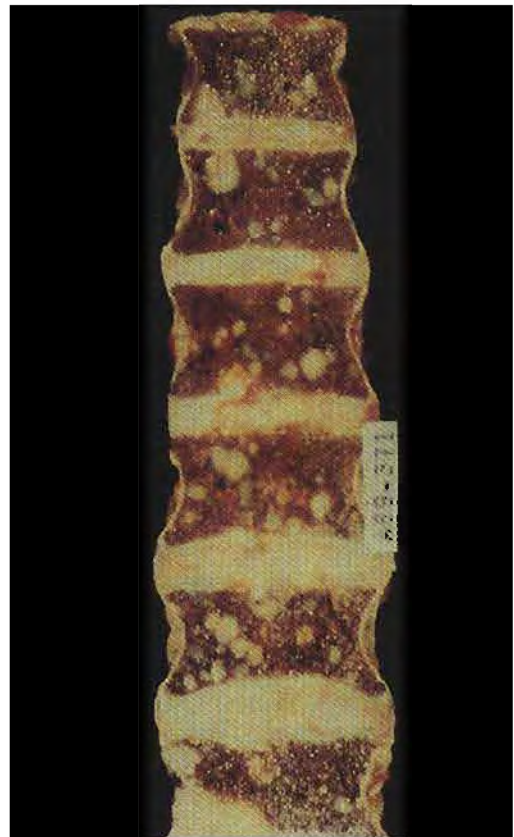


Figura 23-25

Carcinoma de próstata con metástasis osteoblásticas en los cuerpos vertebrales.

calización posterior de la mayoría de estos tumores los vuelve fácilmente palpables. La ecografía transrectal es otra valiosa técnica auxiliar para el diagnóstico precoz, ya que además permite evaluar el grado de extensión local. *Para confirmar el diagnóstico se necesita una biopsia transperineal o transrectal.* Para establecer el grado de extensión de la enfermedad se han utilizado varias técnicas. La participación de los ganglios linfáticos puede descubrirse por tomografía computarizada o por resonancia magnética. Como las micrometástasis pueden pasar desapercibidas con cualquiera de esas dos técnicas, en muchos centros se practica una linfadenectomía pelviana para determinar la estadificación del tumor. Si los ganglios pelvianos están afectados, no es obligada la cirugía curativa (prostatectomía radical). Las metástasis óseas se descubren realizando placas seriadas del esqueleto o una gammagrafía ósea, que es mucho más sensible.

Hay dos marcadores bioquímicos: la fosfatasa ácida prostática y el antígeno específico del tejido prostático (PSA), que se han utilizado para diagnosticar y orientar el enfoque terapéutico del cáncer de próstata. Ambos son elaborados por el epitelio prostático normal y neoplásico. El PSA ha sustituido en gran parte a la fosfatasa ácida prostática en la evaluación del cáncer de próstata<sup>42</sup>. El PSA, producido por el epitelio prostático, se encuentra normalmente en el semen. Es una proteasa de serina que sirve para separar y licuar el coágulo seminal que se forma tras la eyaculación. En los varones normales sólo existen cantidades mínimas de PSA circulando en el suero. Aparecen niveles elevados de PSA tanto en las formas localizadas como avanzadas del cáncer de próstata. En la mayoría de los laboratorios se emplea la cifra de 4 ng/mL como límite de separación entre lo normal y lo anormal. *Sin embargo, el PSA es un marcador específico de órgano, no específico de cáncer.* Por ello, el PSA se eleva no sólo en el cáncer, sino también en procesos no neoplásicos, como la hiperplasia nodular de la próstata y la prostatitis. Aunque las cifras de PSA sérico se elevan en menor grado en la hiperplasia nodular benigna, hay bastante superposición. Por ejemplo, un 25-30 % de los varones con hiperplasia nodular y un 80 % de los pacientes con cáncer prostático comprobado histológicamente tienen niveles séricos de PSA superiores a 4.0 ng/mL<sup>43</sup>. Además, un 20-40 % de los pacientes con cáncer de próstata circunscrito a la glándula tienen cifras de PSA de 4.0 ng/mL o menores.

En vista de esta superposición, se han propuesto algunos perfeccionamientos sutiles para evaluar e interpretar los valores del PSA. Tales son: el cociente entre PSA sérico y volumen de la próstata (densidad del PSA); las variaciones de las cifras del PSA con el paso del tiempo (velocidad del PSA), el empleo de tablas de valores del PSA de acuerdo con la edad, y el cociente entre PSA libre y el PSA unido en el suero. Muchos de estos parámetros siguen aún en estudio, pero está tomando cuerpo la idea de que la cifra de PSA libre tiene valor especial para distinguir el cáncer de próstata de otros procesos no neoplásicos<sup>43,44</sup>. Hay estudios que describen dos formas de PSA inmunorreactivo: una fracción principal unida a la  $\alpha_1$ -antiquimotripsina y una fracción libre menos importante. El porcentaje de PSA libre ( $\text{PSA libre} \div \text{PSA total} \times 100$ ) es menor en los varones con cáncer de próstata que en los afectados por enfermedades benignas de esta glándula. Además, el porcentaje de PSA parece que tiene más valor para distinguir los procesos benignos de los malignos cuando el nivel de PSA

total se halla en la «zona de nadie» de 4 a 10 ng/mL<sup>45</sup>. Mientras no se establezca con más seguridad el valor de estas sutilezas para evaluar e interpretar las cifras del PSA, la determinación de este marcador no se puede usar en el diagnóstico precoz del cáncer de próstata. Ahora bien, cuando se combina con el tacto rectal y la ecografía transrectal, la determinación de los niveles del antígeno PSA se considera útil para descubrir los cánceres que están en estadio precoz. Como es posible que muchos cánceres localizados de la próstata no progresen nunca ni se conviertan en cánceres clínicamente invasores, existen muchas incertidumbres acerca de la conducta que debe seguirse ante el hallazgo de lesiones pequeñas que se han descubierto gracias a una cifra alta de PSA. Se están dedicando muchos esfuerzos para esbozar unos criterios que permitan distinguir las lesiones localizadas que tienen más probabilidades de volverse invasoras de aquellas otras que pueden mantenerse estables e inocuas<sup>46</sup>.

Aunque los niveles de PSA distan de ser idóneos para descubrir precozmente un cáncer de próstata, es indudable que las determinaciones seriadas de este marcador son muy valiosas para evaluar la respuesta al tratamiento. Por ejemplo, una cifra elevada de PSA después de la prostatectomía radical de un cáncer localizado indica que el proceso ya estaba diseminado. La elevación de las cifras de PSA después de un primer control del cáncer anuncian la existencia de recidiva o de diseminación. La localización inmunohistoquímica del PSA también es útil para averiguar si unas metástasis son de un tumor de origen prostático.

El cáncer de próstata se trata con cirugía, radioterapia y hormonoterapia. Como es de suponer, la cirugía y la radioterapia son los métodos más adecuados para tratar a los pacientes con un tumor localizado (estadios A y B). Es de esperar que más del 90 % de los pacientes de este grupo vivan 15 años. El tratamiento hormonal es básico para combatir los carcinomas metastásicos avanzados. Como las células del cáncer de próstata son andrógeno-dependientes, la finalidad perseguida por la hormonoterapia es suprimir la testosterona para evitar que esta hormona llegue a las células neoplásicas. Esto puede conseguirse con la orquiectomía o administrando estrógenos o agonistas sintéticos de la hormona liberadora de la hormona luteinizante. Los estrógenos pueden frenar directamente la síntesis de andrógenos por el testículo, pero su acción principal parece consistir en la inhibición de la secreción de hormona luteinizante (LH) por la hipófisis, lo que, a su vez, reduce la secreción testicular de testosterona. Los análogos sintéticos de la hormona liberadora de la LH actúan de forma similar. La administración a largo plazo de esos análogos (después de un aumento inicial de la secreción de LH) inhibe la liberación de LH, consiguiendo una orquiectomía farmacológica eficaz. El tratamiento antiandrogénico induce remisiones, pero el crecimiento progresivo del tumor favorece la aparición de clones de células neoplásicas insensibles a la testosterona, por lo que a pesar de todos los tratamientos, los pacientes con formas diseminadas del cáncer de próstata tienen mal pronóstico.

## REFERENCIAS

1. Diamond DA, Ransley PG: Male epispadias. *J Urol* 154:2150, 1995.
2. Belman AB: Hypospadias update. *Urology* 49:166, 1997.
3. Davenport M: ABC of general surgery in children: problems with penis and prepuce. *BMJ* 312:299, 1996.

4. Edwards S: Balanitis and balanoposthitis: a review. *Genitourin Med* 72:155, 1996.
5. Grossman HB: Premalignant and early carcinoma of the penis and scrotum. *Urol Clin North Am* 19:221, 1992.
6. Strohmeier TG, Slamon D: Protooncogenes and tumor suppressor genes in human urologic malignancies. *J Urol* 151:1479, 1994.
7. Gerber GS: Carcinoma in situ of the penis. *J Urol* 151:1479, 1994.
8. Cupp MR, et al: The detection of human papilloma virus deoxyribonucleic acid in intraepithelial, in situ, verrucous and invasive carcinoma of the penis. *J Urol* 154:1024, 1995.
9. Micalli G, et al: Squamous cell carcinoma of the penis. *J Am Acad Dermatol* 35:432, 1996.
10. Holly EA, Palefsky JM: Factors related to risk of penile cancer: new evidence from a study of Pacific Northwest. *J Natl Cancer Inst* 85:2, 1993.
11. Burgers JK, et al: Penile cancer: clinical presentation, diagnosis and staging. *Urol Clin North Am* 19:267, 1992.
12. Rozanski TA, Bloom D: The undescended testis: theory and management. *Urol Clin North Am* 22:107, 1995.
13. Hutson J, et al: Normal testicular descent and the etiology of cryptorchidism. *Adv Anal Embryol Cell Biol* 132:1, 1996.
14. Swerdlow AJ, et al: Risk of testicular cancer in cohort of boys with cryptorchidism. *BMJ* 314:1507, 1997.
15. Davenport M: ABC of general pediatric surgery: inguinal hernia, hydrocele, and the undescended testis. *BMJ* 312:564, 1996.
16. Forman D, et al: Aetiology of testicular cancer: association with congenital abnormalities, age at puberty, infertility and exercise. *BMJ* 308:1393, 1994.
17. Beutow SA: Epidemiology of testicular cancer. *Epidemiol Rev* 17:433, 1995.
18. Klein FA, et al: Bilateral granulomatous orchitis: manifestation of idiopathic systemic granulomatosis. *J Urol* 134:762, 1985.
19. Bosl GJ, Motzer RJ: Testicular germ-cell cancer. *N Engl J Med* 337:242, 1997.
20. Czaja JT, Ulbright TM: Evidence for the transformation of seminoma to yolk sac tumor, with histogenetic considerations. *Am J Clin Pathol* 97:468, 1992.
21. Ulbright TM: Germ cell neoplasms of the testis. *Am J Surg Pathol* 17:1075, 1993.
22. Doherty AP, et al: The role of tumor markers in the diagnosis and treatment of testicular germ cell cancers. *Br J Urol* 79:247, 1997.
23. Dilworth JP, et al: Non-germ cell tumors of testis. *Urology* 37:399, 1991.
24. Meares EM: Prostatitis. *Med Clin North Am* 75:405, 1991.
25. Doble A: Chronic prostatitis. *Br J Urol* 74:537, 1994.
26. Steers WD, Zorn B: Benign prostatic hyperplasia. *Dis Mon* 41:437, 1995.
27. Arrighi HM, et al: Natural history of benign prostatic hyperplasia and risk of prostatectomy. The Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Urology* 38(suppl):4, 1991.
28. Droller MJ: Medical approaches to the management of prostate disease. *Br J Urol* 79:42, 1997.
29. Walsh PC: Treatment of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 335:586, 1996.
30. Oesterling JE: Benign prostatic hyperplasia: a review of histogenesis and natural history. *Prostate* 6(suppl) 67, 1996.
31. Boring CC, et al: Cancer statistics, 1994. *CA Cancer J Clin* 44:7, 1994.
32. Isaacs JT: Molecular markers of prostate cancer metastase. *Am J Pathol* 150:1511, 1997.
33. Dijkman GA, Debrunc FMJ: Epidemiology of prostate cancer. *Eur Urol* 30:281, 1996.
34. Meilke AW, Smith JA: Epidemiology of prostate cancer. *Urol Clin North Am* 17:709, 1990.
35. Ekman P, et al: Environmental and genetic factors: a possible link with prostate cancer. *Br J Urol* 79(suppl 2):35, 1997.
36. Smith JR, et al: Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by genome-wide search. *Science* 274:1371, 1996.
37. Bostwick DG, et al: Molecular biology of prostatic intraepithelial neoplasia. *Prostate* 29:117, 1996.
38. Mostofi FK, et al: Pathology of carcinoma of the prostate. *Cancer* 70(suppl):235, 1992.
39. Bostwick DG: Progression of prostatic intraepithelial neoplasia to early invasive cancer. *Eur Urol* 30:145, 1996.
40. Foster CS, Deshmukh N: Grading prostate cancer. In Foster CS, Bostwick DG (eds): *Pathology of Prostate*. Philadelphia, WB Saunders, 1998, p 191.
41. Whitmore W: Stage A prostate cancer. *J Urol* 136:883, 1986.
42. Arcangeli CG, et al: Prostate-specific antigen as a screening test for prostate cancer: the United States experience. *Urol Clin North Am* 24:299, 1997.
43. Catalona WJ: Clinical utility of measurements of free and total prostate-specific antigen (PSA): a review. *Prostate* 7(suppl):64, 1996.
44. Vashi AR, Oesterling JE: Percent free prostate-specific antigen: entering a new era in the detection of prostate cancer. *Mayo Clin Proc* 72:337, 1997.
45. Catalona WJ, et al: Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: A prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 279:1542, 1998.
46. Partin AW, et al: Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathologic stage of localized prostate cancer: a multiinstitutional update. *JAMA* 277:1445, 1997.

# Aparato genital femenino

Christopher P. Crum

## EMBRIOLOGÍA

## ANATOMÍA

### INFECCIONES DEL APARATO GENITAL FEMENINO

INFECCIONES CIRCUNSCRITAS AL TRAMO INFERIOR DEL APARATO GENITAL

INFECCIONES QUE AFECTAN A LOS TRAMOS INFERIOR Y SUPERIOR DEL APARATO GENITAL

## Vulva

QUISTE DE BARTHOLIN

ADENITIS VESTIBULAR

TRASTORNOS EPITELIALES NO NEOPLÁSICOS

LIQUEN ESCLEROSO

HIPERPLASIA ESCAMOSA

## TUMORES

TUMORES BENIGNOS

TUMORES PREMALIGNOS Y MALIGNOS

Enfermedad de Paget extramamaria

## Vagina

ANOMALÍAS CONGÉNITAS

LESIONES PREMALIGNAS Y MALIGNAS

NEOPLASIA INTRAEPITELIAL VAGINAL Y CARCINOMA EPIDERMÓIDE

## ADENOCARCINOMA

RABDOMIOSARCOMA EMBRIONARIO

## Cuello uterino

PROCESOS INFLAMATORIOS

CERVICITIS AGUDA Y CRÓNICA

PÓLIPOS ENDOCERVICALES

NEOPLASIA INTRAEPITELIAL Y CARCINOMA EPIDERMÓIDE

NEOPLASIA INTRAEPITELIAL DEL CUELLO UTERINO

CARCINOMA EPIDERMÓIDE

## Cuerpo del útero y endometrio

HISTOLOGÍA ENDOMETRIAL EN EL CICLO MENSTRUAL

TRASTORNOS ENDOMETRIALES FUNCIONALES

CICLO ANOVULATORIO

FASE LUTEÍNICA INSUFICIENTE

CAMBIOS ENDOMETRIALES INDUCIDOS POR LOS ANTICONCEPTIVOS ORALES

CAMBIOS EN LA MENOPAUSIA Y LA POSMENOPAUSIA

PROCESOS INFLAMATORIOS ENDOMETRITIS CRÓNICA

## ADENOMIOSIS

ENDOMETRIOSIS

PÓLIPOS ENDOMETRIALES

HIPERPLASIA ENDOMETRIAL

TUMORES MALIGNOS

CARCINOMA DE ENDOMETRIO

TUMORES MÜLLERIANOS MIXTOS Y TUMORES MESENQUIMATOSOS

TUMORES MÜLLERIANOS MIXTOS MALIGNOS

TUMORES DEL MIOMETRIO

LEIOMIOMAS

LEIOMIOSARCOMAS

TUMORES DEL ESTROMA ENDOMETRIAL

## Trompas de Falopio

PROCESOS INFLAMATORIOS

TUMORES Y QUISTES

## Ovarios

QUISTES FUNCIONALES NO NEOPLÁSICOS

QUISTES FOLICULARES Y LUTEÍNICOS

OVARIOS POLIQUÍSTICOS E HIPERTECOSIS ESTROMAL

## TUMORES DEL OVARIO

TUMORES DEL EPITELIO SUPERFICIAL (CELÓMICO)

TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES

TUMORES DE LOS CORDONES SEXUALES: ESTROMA

## Trastornos gestacionales y placentarios

TRASTORNOS DE LAS FASES INICIALES DEL EMBARAZO

ABORTO ESPONTÁNEO

EMBARAZO ECTÓPICO

TRASTORNOS DE LAS FASES TARDÍAS DEL EMBARAZO

ALTERACIONES PLACENTARIAS Y PLACENTA GEMELAR

PROCESOS INFLAMATORIOS E INFECCIONES DE LA PLACENTA

TOXEMIA DEL EMBARAZO (PREECLAMPSIA Y ECLAMPSIA)

ENFERMEDAD TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL

MOLA HIDATIDIFORME (COMPLETA Y PARCIAL)

MOLA INVASORA

CORIOCARCINOMA

TUMOR TROFOBLÁSTICO DE LOCALIZACIÓN PLACENTARIA



## NORMAL

### EMBRIOLOGÍA

La embriología del aparato genital femenino tiene interés tanto por las malformaciones de esta región como por la histogénesis de algunos tumores. Las células germinales primordiales se originan en la pared del saco vitelino hacia la cuarta semana de la gestación, y emigran a la cresta urogenital hacia la quinta a sexta semana. En ese momento, el epitelio mesodérmico de la cresta urogenital prolifera y acaba formando el epitelio y el estroma de la gónada, mientras que las células germinales, de origen endodérmico, en fase de división se incorporan a estas células epiteliales proliferantes para formar el ovario<sup>1</sup>. Si las células germinales no se desarrollan, puede producirse la ausencia de los ovarios o una insuficiencia ovárica prematura. Si se interrumpe su migración normal, es posible que las células germinales presenten una localización extragonadal en las estructuras de la línea media (retroperitoneo, mediastino e incluso en la glándula pineal) y que raras veces puedan dar lugar a tumores en estas localizaciones.

Un segundo elemento en el desarrollo del aparato genital femenino es el conducto de Müller. Hacia la sexta semana, la invaginación y ulterior fusión del epitelio del revestimiento celómico da lugar a los conductos laterales de Müller (o paramesonéfricos). Estos conductos crecen progresivamente en dirección caudal hasta alcanzar la pelvis, donde giran medialmente y se fusionan. Al seguir creciendo en dirección caudal, estos conductos fusionados entran en contacto con el seno urogenital, que acaba convirtiéndose en el vestíbulo de los genitales externos. Normalmente, las porciones no fusionadas maduran hasta formar las trompas de Falopio, la porción caudal fusionada madura hasta formar el útero y la parte superior de la vagina, mientras que el seno urogenital acaba formando la parte inferior de la vagina y el vestíbulo (Fig. 24-1). Por consiguiente, todo el revestimiento del útero y las trompas, así como la superficie del ovario, proceden del epitelio celómico (mesotelio). El hecho de que estas diversas superficies tengan un origen análogo explica las semejanzas histológicas que tienen los tumores benignos y malignos en estas regiones.



Figura 24-1

Anatomía del aparato genital femenino. Se observan el cuello uterino, útero, trompas de Falopio y ovarios normales. En el anejo izquierdo (parte derecha de la imagen) se observa un pequeño quiste paratubárico.

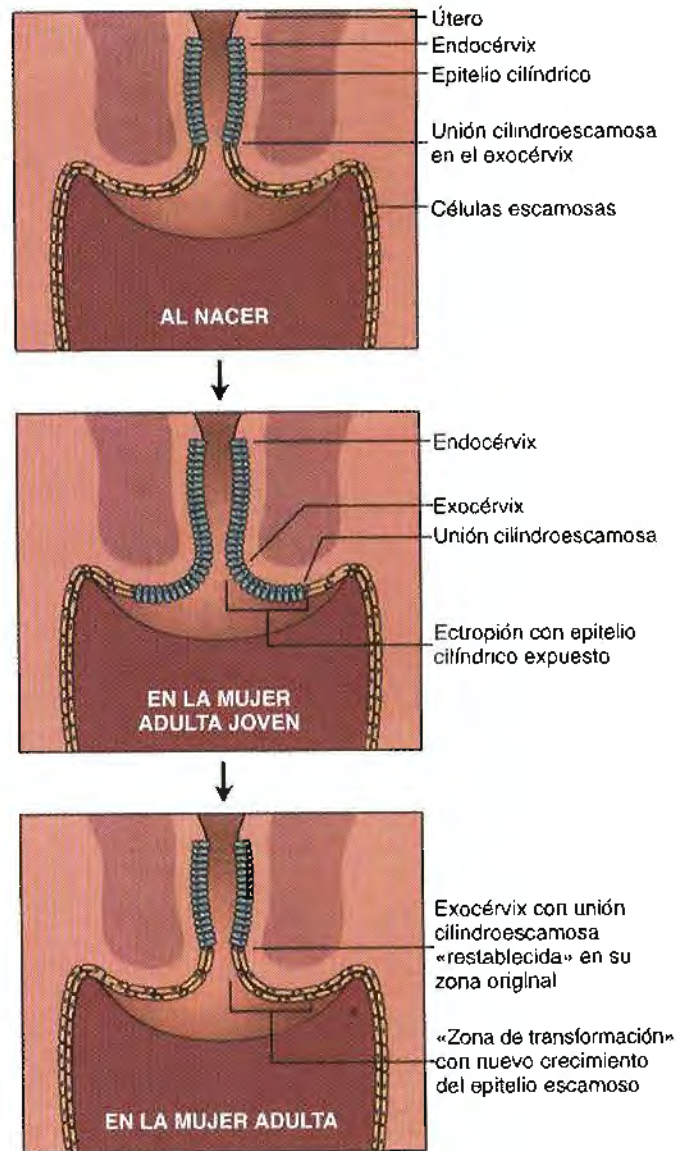


Figura 24-2

Representación esquemática del desarrollo de la zona de transformación cervical.

En los varones, la sustancia de inhibición mülleriana<sup>2</sup> elaborada por los testículos en desarrollo da lugar a la regresión de los conductos de Müller, y los conductos de Wolff bilaterales (o conductos mesonéfricos) forman el epidídimo y el conducto deferente. Normalmente, el conducto mesonéfrico regresa en la mujer, pero sus vestigios pueden persistir en la vida adulta en forma de inclusiones epiteliales adyacentes a los ovarios, las trompas y el útero. En el cuello uterino y en la vagina, estos restos pueden formar quistes, que se denominan quistes del conducto de Gartner.

### ANATOMÍA

Durante el período de reproducción activa, los ovarios miden, aproximadamente,  $4 \times 2.5 \times 1.5$  cm. El ovario consta de

dos partes, la corteza y la médula. La corteza está formada por una capa densa de células fusiformes que parecen fibroblastos gruesos sin apenas matriz intercelular, y por una capa delgada más externa de tejido conjuntivo densamente colagenizado y relativamente acelular. En la capa externa de la corteza se encuentran los folículos en distintas fases de maduración. En cada ciclo menstrual, un folículo se convierte en folículo de Graaf que está destinado a la ovulación, y después de la misma este folículo se transforma en un cuerpo lúteo. También existen cuerpos lúteos de diversas edades y *corpora albicantia* en la corteza ovárica de la mujer adulta.

La médula del ovario está formada por un tejido mesenquimal más laxo, que puede contener pequeños grupos de células redondeadas o poligonales con aspecto epitelial dispuestos alrededor de vasos y nervios. Estas células «hiliares», que se supone son vestigios residuales de la gónada en su primitiva fase «ambisexual», producen esteroides y se parecen por tanto a las células intersticiales del testículo. En raras ocasiones, estas células dan lugar a tumores masculinizantes (tumores de células hiliares).

En las trompas de Falopio, la mucosa forma muchos pliegues finos (*plica*) que, al corte, ofrecen una imagen de aspecto papilar. El epitelio de revestimiento está formado por tres clases de células: células cilíndricas ciliadas, células cilíndricas secretoras no ciliadas y las llamadas células intercalares, que pueden representar simplemente células secretoras inactivas.

El tamaño del útero varía según la edad y el número de embarazos de cada mujer. Durante la fase de vida reproductora, pesa unos 50 g y mide aproximadamente 8.0 × 6.0 × 3.0 cm. Los embarazos pueden dar lugar a un pequeño aumento residual de este tamaño (hasta 70 g de peso), pues el útero raras veces involucre del todo hasta su tamaño inicial. Después de la menopausia, el útero se atrofia y su tamaño disminuye incluso a la mitad del original.

El útero consta de tres regiones anatómicas y funcionales distintas: el cuello uterino, el segmento uterino inferior y el

cuerpo uterino. El cuello uterino se divide en la porción vaginal y el endocérnix. La porción vaginal se observa directamente en la exploración vaginal. Está tapizada por un epitelio escamoso estratificado no queratinizado, que se continúa con el de la bóveda vaginal. Este epitelio confluye centralmente en una pequeña abertura denominada orificio externo. En el cuello uterino normal de las mujeres nulíparas, este orificio está prácticamente cerrado. Inmediatamente por encima del orificio externo se localiza el endocérnix, tapizado por un epitelio cilíndrico mucosecretor que se introduce en el estroma subyacente formando las criptas (glándulas endocervicales). El punto donde confluyen el epitelio escamoso y el glandular es la unión cilindroescamosa. La posición de esta unión es variable. Aunque inicialmente está situada en el orificio cervical (Fig. 24-2, parte superior), prácticamente en todas las mujeres adultas que han tenido hijos el endocérnix aparece evertido y se hace visible la unión cilindroescamosa en la exploración vaginal (Fig. 24-2, parte media). Al combinarse el crecimiento hacia el interior de la porción escamosa del epitelio (epidernización) y una diferenciación escamosa intrínseca de las células subcilíndricas de reserva (metaplasia escamosa), esta región se convierte en un epitelio escamoso y representa la *zona de transformación* (Fig. 24-2, parte inferior). Durante la vida reproductora, la unión cilindroescamosa emigra en dirección cefálica sobre el borde de avance de la zona de transformación y puede ser invisible en la exploración vaginal después de la menopausia (Fig. 24-3). Como se verá, es en esta zona de transformación, incluida la unión cilindroescamosa, donde aparecen los carcinomas epidermoides o las lesiones precancerosas. El segmento inferior del útero, o istmo, es la porción situada entre el endocérnix y la cavidad endometrial.

Los cambios endometriales que se producen durante el ciclo menstrual están ligados a la elevación y el descenso de las hormonas ováricas, y el estudiante debe familiarizarse con las complejas, pero fascinantes, relaciones que existen entre el

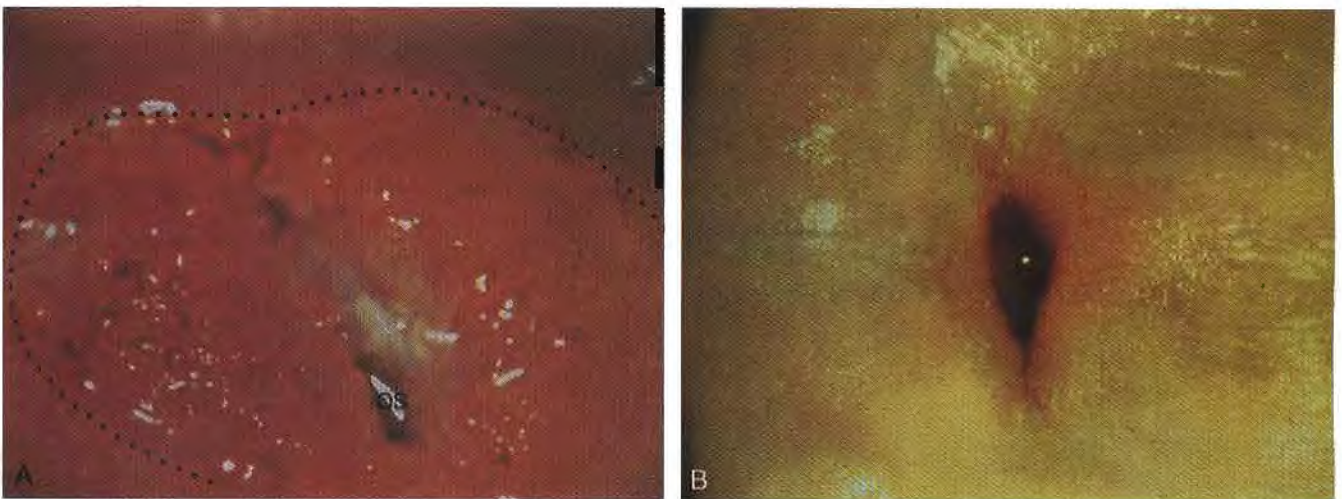


Figura 24-3

A, Fotografía colposcópica del cuello en una mujer en edad reproductora. La porción epitelial (peritérica) se une (en la línea de puntos) y finalmente sustituye al epitelio cilíndrico endocervical (color rojo con aspecto de uvas) para constituir la zona de transformación. El orificio está situado en el centro. B, Cuello uterino en la posmenopausia. La superficie epitelial es lisa y aparece completamente cubierta por epitelio escamoso. La unión cilindroescamosa no es visible y permanece en el interior del conducto endocervical. (A y B, cortesía del Dr. Alex Ferenczy, McGill University, Montreal, Quebec.)

hipotálamo, la hipófisis y los factores ováricos que se producen durante la maduración de los folículos ováricos, la ovulación y el ciclo menstrual. Baste decir en este momento que a través de las hormonas hipofisarias foliculoestimulante y luteinizante se produce el desarrollo y maduración de un óvulo, y que la elaboración de estrógenos por el folículo ovárico (cuyo tamaño aumenta progresivamente) se eleva durante las 2 primeras semanas del ciclo menstrual de 28 días. Posiblemente, los estrógenos alcanzan su nivel máximo poco antes de la ovulación, y luego descienden. Después de la ovulación, las concentraciones de estrógenos vuelven a subir y forman una meseta hacia el final de la tercera semana, si bien estos niveles nunca son tan elevados como antes de la ovulación. La concentración de esta hormona desciende luego progresivamente en los 3 a 4 días anteriores al comienzo de la menstruación. La progesterona elaborada por el cuerpo lúteo asciende durante toda la segunda mitad del ciclo menstrual y vuelve a sus niveles basales inmediatamente antes de que comience la hemorragia menstrual. Las características histológicas del ciclo endometrial normal y patológico se exponen más adelante, en la sección correspondiente al endometrio.

## ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las enfermedades del aparato genital femenino son sumamente frecuentes en la práctica clínica y anatomopatológica, y comprenden las complicaciones del embarazo, los procesos inflamatorios, los tumores y los efectos inducidos por las hormonas. En la exposición que sigue a continuación se presentan las características anatomopatológicas de la mayoría de los problemas clínicos. En los tratados recientes de anatomía patológica y de medicina obstétrica y ginecológica se encontrarán más detalles<sup>4-7</sup>. Los procesos anatomopatológicos relativos a cada parte del aparato genital femenino se expondrán por separado, pero primero se revisarán brevemente la enfer-

medad inflamatoria pélvica (EIP) y otras infecciones, debido a que pueden afectar simultáneamente a muchos segmentos del aparato genital femenino.

## INFECCIONES DEL APARATO GENITAL FEMENINO

Son muchos los microorganismos que pueden infectar el aparato genital femenino, dando lugar en conjunto a abundante sufrimiento y morbilidad (Tabla 24-1). Algunas infecciones, como las candidiasis, las tricomoniasis y las causadas por *Gardnerella*, son sumamente frecuentes y pueden causar molestias importantes aunque sin secuelas graves. Otras, como la gonorrea y las debidas a *Chlamydia*, son causa importante de esterilidad en la mujer, mientras que otras, como las infecciones por *Mycoplasma*, están implicadas en el aborto espontáneo. Los virus, principalmente los virus del papiloma humano (VPH), parecen estar implicados en la patogenia del cáncer de vulva y del cuello uterino.

Muchas de estas infecciones son de transmisión sexual, como la tricomoniasis, la gonorrea, el chancroide, el granuloma inguinal, el linfogranuloma venéreo, la sífilis y las debidas a *Mycoplasma* o *Chlamydia*, o las producidas por los virus herpéticos y del papiloma humano<sup>8</sup>. La mayoría de estos procesos se han expuesto suficientemente en el Capítulo 9. Aquí se comentarán solamente aspectos selectivos relativos al aparato genital femenino, como los patógenos circunscritos al tracto genital inferior (vulva, vagina y cuello uterino), y los que afectan a todo el aparato genital y que intervienen en la EIP. Los virus del papiloma se expondrán más adelante con los tumores.

### Infecciones circunscritas al tramo inferior del aparato genital

La infección por el virus herpes simple es frecuente y puede afectar a la vulva, la vagina y al cuello uterino<sup>8</sup>. Aproxima-

Tabla 24-1. DISTRIBUCIÓN ANATÓMICA DE LAS INFECCIONES MÁS FRECUENTES DEL APARATO GENITAL FEMENINO

Microorganismo	Fuente	Localización y manifestaciones de las infecciones				
		Vulva	Vagina	Cuello uterino	Cuerpo uterino	Anejos
Virus herpéticos	ETS	Úlceras herpéticas				
Molusco contagioso	ETS	Lesiones de molusco				
VPH	ETS	Verrugas genitales, neoplasia intraepitelial, carcinoma infiltrante				
<i>Chlamydia trachomatis</i>	ETS			Cervicitis folicular, endometritis, salpingo-ootoritis		
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	ETS	Adenitis de la glándula de Skene	Vaginitis en niñas	Cervicitis aguda	Endometritis y salpingitis aguda	
<i>Candida</i> <i>Trichomonas</i>	Endógena ETS	Vulvovaginitis		Cervicovaginitis		

VPH, virus del papiloma humano; ETS, enfermedad de transmisión sexual

damente, la mitad de las mujeres que consulta en clínicas de enfermedades de transmisión sexual tiene o ha tenido anteriormente signos de esta infección, mientras que esto sólo ocurre en un 10 % de las mujeres no seleccionadas. La frecuencia del herpes genital ha aumentado espectacularmente en los dos últimos decenios, sobre todo en adolescentes y mujeres jóvenes, y la infección por el virus del herpes simple de tipo 2 (VHS-2) es en la actualidad una de las principales enfermedades de transmisión sexual. De todas las mujeres infectadas, sólo la tercera parte tiene síntomas<sup>9</sup>. Las lesiones aparecen 3 a 7 días después de las relaciones sexuales, y consisten en pápulas rojas y dolorosas situadas en la vulva que evolucionan hasta formar vesículas, confluyendo más adelante para formar úlceras. La afectación vaginal y cervical produce leucorrea (exudación genital) intensa, y la infección inicial causa síntomas generales, como fiebre, malestar y ganglios linfáticos inguinales dolorosos. Las vesículas y las úlceras contienen gran cantidad de partículas virales, lo que explica la elevada tasa de contagios que existe mientras dura la infección activa. Las lesiones curan espontáneamente en 1 a 3 semanas pero, al igual que en las infecciones herpéticas de otras localizaciones, sigue existiendo una infección latente de los ganglios nerviosos regionales. Aproximadamente las dos terceras partes de las mujeres afectadas sufren recidivas, que son menos dolorosas. La transmisión puede producirse durante las fases activa o inactiva (latente) de la infección, aunque es mucho más probable en las portadoras asintomáticas. La consecuencia más grave de la infección por el VHS es la transmisión de la misma al recién nacido durante el parto. El riesgo es máximo si la infección está en actividad durante el parto, y sobre todo si es una infección primaria (inicial) de la madre<sup>10</sup>.

Las infecciones por hongos y levaduras (*Candida*) son frecuentes; alrededor del 10 % de las mujeres son portadoras de hongos vulvovaginales. La diabetes mellitus, los anticonceptivos orales y el embarazo pueden favorecer el desarrollo de estas infecciones, que se manifiestan en forma de pequeñas placas blancas superficiales parecidas a las lesiones moniliásicas de otras localizaciones. Se acompañan de leucorrea y prurito. El diagnóstico se realiza mediante la observación del microorganismo en las preparaciones en fresco realizadas con el material de las lesiones.

*Trichomonas vaginalis* es un protozoo grande, ovoide y flagelado que puede identificarse fácilmente en los frotis en fresco del exudado vaginal de las pacientes infectadas (Fig. 9-32 en el Capítulo 9). Las infecciones debidas a este microorganismo pueden aparecer a cualquier edad y se observan en aproximadamente un 15 % de las mujeres atendidas en las clínicas de enfermedades de transmisión sexual<sup>11</sup>. Esta infección se acompaña de exudado purulento y molestias vaginales, y es típico que las mucosas vaginal y cervical subyacentes tengan un aspecto rojo vivo característico denominado «cuello uterino en fresa». Histológicamente, la reacción inflamatoria suele estar circunscrita a la mucosa y a la lámina propia inmediatamente subyacente.

Las especies de *Mycoplasma* son responsables de algunos casos de vaginitis y cervicitis, y han sido implicadas en el aborto espontáneo y la corioamnionitis. *Gardnerella* es un pequeño bacilo gramnegativo que está involucrado en los casos de vaginitis en los que no se encuentran otros microorganismos (*Trichomonas*, hongos).

## Infecciones que afectan a los trompos inferior y superior del aparato genital

### ENFERMEDAD INFLAMATORIA PÉLVICA (EIP)

La EIP es un proceso frecuente caracterizado por dolor pelviano, hipersensibilidad exagerada al contacto y la presión de los anejos, fiebre y exudación vaginal; se debe a la infección por uno o más de los siguientes grupos de microorganismos: gonococos, clamidias y bacterias intestinales. El gonococo sigue siendo la causa más frecuente de EIP, que representa la complicación más grave de la gonorrea en la mujer (Capítulo 9). La infección por *Chlamydia* es en la actualidad otra causa bien conocida de EIP. Aparte de estas dos, las infecciones que siguen al aborto espontáneo o provocado y a los partos normales o patológicos (las llamadas infecciones puerperales) son causas importantes de EIP. Estas EIP son polimicrobianas y se deben a estafilococos, estreptococos, bacterias coliformes y *Clostridium perfringens*.

Las infecciones gonocócicas suelen comenzar en las glándulas de Bartholin y otras glándulas vestibulares, o en las glándulas periuretrales; la afectación del cuello uterino es frecuente y, habitualmente, asintomática. Desde cualquiera de estos focos, los microorganismos pueden diseminarse en sentido ascendente hasta afectar a las trompas y a la región tuboovárica. La vagina adulta es notablemente resistente al gonococo, pero en las niñas, posiblemente debido al revestimiento más delicado de la mucosa, puede aparecer una vulvovaginitis. Se cree que las infecciones bacterianas no gonocócicas que siguen al aborto provocado, a la dilatación y legrado del útero y a otras manipulaciones quirúrgicas del aparato genital femenino se propagan desde el útero en sentido ascendente a través de los vasos linfáticos o venosos y no por la superficie de las mucosas. Estas infecciones, por tanto, tienden a producir menos afectación de las mucosas, pero más reacción inflamatoria en sus capas más profundas.

**MORFOLOGÍA.** En lo relativo al gonococo, aproximadamente 2 a 7 días después de la inoculación del microorganismo aparecen alteraciones inflamatorias en las glándulas afectadas. En las zonas en las que se produce, la enfermedad gonocócica se caracteriza por una reacción supurativa aguda con inflamación confinada principalmente a la mucosa superficial y la submucosa subyacente. En los frotis de exudado inflamatorio se puede descubrir el diplococo intracelular gramnegativo, aunque la confirmación absoluta requiere el cultivo. Cuando se produce la diseminación del proceso, el endometrio suele estar respetado por razones poco claras. Una vez que alcanza las trompas, se produce una salpingitis supurativa aguda. La serosa tubárica presenta hiperemia y fibrina adherida, las fimbrias muestran una afectación similar y la luz aparece rellena de un exudado purulento que puede derramarse a través del extremo de las fimbrias. Al cabo de varios días o semanas, las fimbrias quedan cerradas o adheridas a los ovarios, dando lugar a una **salpingo-ooforitis**. Pueden aparecer acumulaciones de pus en el ovario y la trompa (**abscesos tuboováricos**) o bien en la luz tubárica (**piosalpinx**). Las adherencias de las pa-



Figura 24-4

A. Salpingo-ooforitis aguda con absceso tuboovárico. Las trompas y los ovarios se han fusionado formando una masa inflamatoria adherida al útero. Se puede comparar con la Figura 24-1. B. Salpingitis crónica con fusión de las papilas tubáricas e infiltrados inflamatorios.

Las papilas tubáricas pueden dar lugar a espacios de tipo glandular (salpingitis folicular) (Fig. 24-4). Con el transcurso del tiempo, pueden desaparecer los microorganismos infectantes, y el material purulento sufre proteólisis convirtiéndose en un fluido seroso y dando lugar a **hidrosálpinx** o hidrosálpinx folicular.

La EIP producida por estafilococos, estreptococos y los demás microorganismos del puerperio suele dar lugar a una exudación menor en la luz tubárica y a una menor afectación de la mucosa, con mayor respuesta inflamatoria en las capas profundas. La infección suele diseminarse a través de la pared hasta afectar a la serosa y, a menudo, a los ligamentos anchos, las estructuras pélvicas y el peritoneo. La bacteriemia es una complicación más frecuente de la EIP estreptocócica o estafilocócica que de la debida a infección gonocócica.

Las complicaciones de la EIP son:

- Peritonitis.
- Obstrucción intestinal secundaria a la formación de adherencias entre el intestino delgado y los órganos pelvianos.
- Bacteriemia, que puede ir seguida de endocarditis, meningitis y artritis supurada.
- Esterilidad, una de las secuelas más temidas de la EIP crónica prolongada.

En las primeras etapas, las infecciones gonocócicas se dominan fácilmente con antibióticos, aunque desgraciadamente han surgido cepas resistentes a la penicilina. Cuando la infección se acantona en supuraciones tubáricas o en abscesos tuboováricos, es difícil lograr una concentración de antibióticos suficiente dentro de estos focos supurados para tratarlos con eficacia. Las EIP postaborto o posparto también son sensibles a los antibióticos, pero son mucho más difíciles de vencer que las infecciones gonocócicas. Algunas veces es necesario extirpar los órganos quirúrgicamente.



## Vulva

Las enfermedades de la vulva constituyen en total sólo una pequeña parte de la práctica ginecológica. Muchas enfermedades cutáneas inflamatorias que afectan a las regiones pilosas de la piel de otras partes del cuerpo también pueden aparecer en la vulva, así que puede haber vulvitis en la psoriasis, el eccema y las dermatitis alérgicas. La vulva es proclive a las infecciones cutáneas porque está constantemente expuesta a secreciones y a humedad. La vulvitis inespecífica es especialmente frecuente en las discrasias sanguíneas, la uremia, la diabetes mellitus, la desnutrición y la avitaminosis. La mayoría de los quistes (quistes de inclusión epidérmica) y tumores de la piel pueden aparecer en la vulva. En este capítulo expondremos los procesos exclusivos de la vulva como el quiste de Bartholin, la adenitis vestibular, las distrofias vulvares y los tumores de la vulva.

### QUISTE DE BARTHOLIN

La infección aguda de la glándula de Bartholin produce una inflamación aguda de la glándula (adenitis) y puede cau-

sar un absceso de Bartholin. Los quistes de Bartholin son bastante frecuentes, aparecen a cualquier edad y se deben a obstrucción del conducto de Bartholin, precedida generalmente por una infección. Estos quistes pueden alcanzar un tamaño bastante grande, de hasta 3 a 5 cm de diámetro. El quiste está tapizado por el epitelio de transición del conducto normal de la glándula o por un epitelio con metaplasia escamosa. Los quistes producen dolor y molestias locales, y pueden ser extirpados o abiertos de forma permanente (marsupialización).

### ADENITIS VESTIBULAR

El vestíbulo vulvar está situado en la parte posterior del introito, a la entrada de la vagina, y alberga glándulas pequeñas (glándulas vestibulares) en la submucosa. La inflamación de estas glándulas da lugar a un proceso crónico, recidivante e intensamente doloroso que se conoce como adenitis vestibular. El proceso inflamatorio afecta a las glándulas y a la mu-

cosa, y produce pequeñas úlceras que explican la existencia de un punto sumamente doloroso situado en el vestíbulo. Se desconoce la causa de este proceso, y lo mejor es aliviarlo mediante la extirpación quirúrgica de la mucosa inflamada<sup>12</sup>.

## TRASTORNOS EPITELIALES NO NEOPLÁSICOS

Hay una serie de lesiones inflamatorias de la vulva que se caracterizan por engrosamiento de la mucosa en forma de placas opacas, blanquecinas y escamosas que producen molestias y picores (prurito) en la vulva. Debido a su color blanco, estos procesos han sido clásicamente llamados «leucoplasias» por los médicos. Éste es un término clínico descriptivo porque *las placas blancas pueden observarse en diversas lesiones benignas, premalignas y malignas*<sup>13</sup>. Por tanto, la biopsia de una «leucoplasia» puede revelar uno de los siguientes procesos: 1) vitiligo (pérdida de pigmento); 2) dermatosis inflamatorias (p. ej., psoriasis, dermatitis crónica [Capítulo 27]); 3) carcinoma *in situ*, enfermedad de Paget o incluso un carcinoma infiltrante, y 4) diversas alteraciones de etiología desconocida que escapan a una correcta clasificación. Para eliminar la confusión originada por el empleo de numerosos términos que caracterizan a las lesiones vulvares blanquecinas (p. ej., kraurosis vulvar, leucoplasia, vulvitis atrófica), la terminología clínica descriptiva ha sido eliminada del diagnósti-



Figura 24-6

Liquen escleroso. Se pueden observar las placas blanquecinas en la piel de la vulva, y la atrofia labial.

co histológico. Excluyendo las neoplasias y ciertas entidades específicas, las alteraciones inflamatorias inespecíficas de la vulva se clasifican en la actualidad según los diagnósticos dermatológicos aceptados (p. ej., liquen simple crónico) o se incluyen en dos categorías adicionales: 1) *liquen escleroso*, un proceso característico que se manifiesta por fibrosis subepitelial, y 2) *hiperplasia escamosa*, que se caracteriza por hiperplasia epitelial e hiperqueratosis. Estas dos formas pueden coexistir en distintas zonas de la misma vulva, y es frecuente que haya numerosas lesiones que hagan especialmente difícil su tratamiento<sup>14</sup> (Fig. 24-5).

### LIQUEN ESCLEROSO

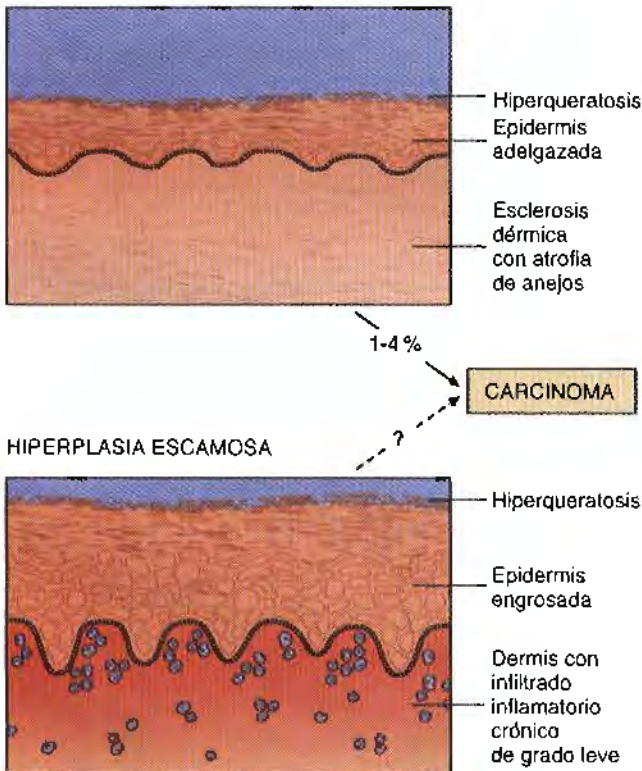


Figura 24-5

Composición esquemática del liquen escleroso (*parte superior*) y de la hiperplasia escamosa (*parte inferior*) de la mucosa vulvar.

## Liquen escleroso

El liquen escleroso produce atrofia, fibrosis y cicatrices, y también se denomina vulvitis atrófica crónica. La piel se vuelve pálido-grisácea y parecida al pergamino, los labios se atrofian y el introito se estrecha (Fig. 24-6). Histológicamente, suele haber adelgazamiento de la epidermis, con desaparición de las crestas epidérmicas y sustitución de la dermis subyacente por tejido fibroso colágeno denso (Fig. 24-7). Es frecuente que haya intensa hiperqueratosis con un infiltrado de células mononucleares alrededor de los vasos sanguíneos. Clínicamente, el liquen escleroso aparece en cualquier grupo de edad, pero es más frecuente después de la menopausia. En su patogenia se han implicado factores genéticos, autoinmunitarios y hormonales<sup>14</sup>. En todas las edades, la enfermedad tiende a desarrollarse con lentitud, de manera insidiosa y progresiva. Produce molestias considerables y predispone a las infecciones agudas, pero suele tener poca repercusión general. El liquen escleroso no se considera una lesión premaligna, pero aumenta ligeramente el riesgo de un carcinoma ulterior. Sólo en un pequeño porcentaje de pacientes (alrededor del 1 al 4 %) se ha observado la aparición de un carcinoma<sup>15</sup>.

## Hiperplasia escamosa

Denominada previamente distrofia hiperplásica, esta lesión indica una hiperplasia del epitelio escamoso de la vulva, acom-

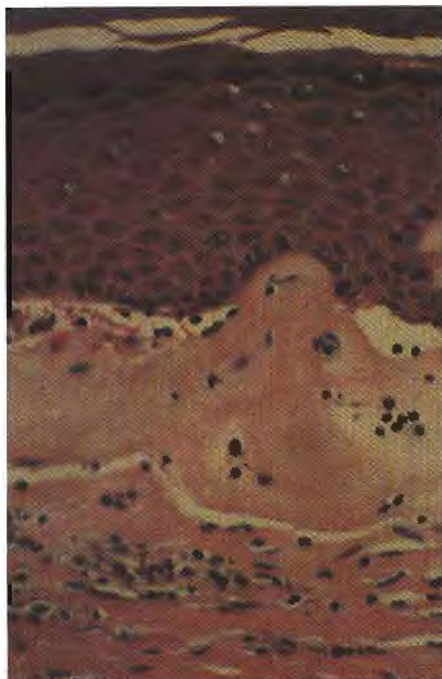


Figura 24-7

La característica histológica del liquen escleroso es una densa banda de colágeno hialino bajo el epitelio.

pañada frecuentemente de hiperqueratosis. El epitelio está engrosado y puede mostrar un incremento de la actividad mitótica tanto en la capa basal como en las células del estrato de Malpighi (Fig. 24-8), además de una infiltración leucocitaria variable en la dermis. De forma análoga al liquen escleroso, la hiperplasia escamosa se asocia en ocasiones al carcinoma. Sin embargo, no se la considera una lesión significativamente pre-

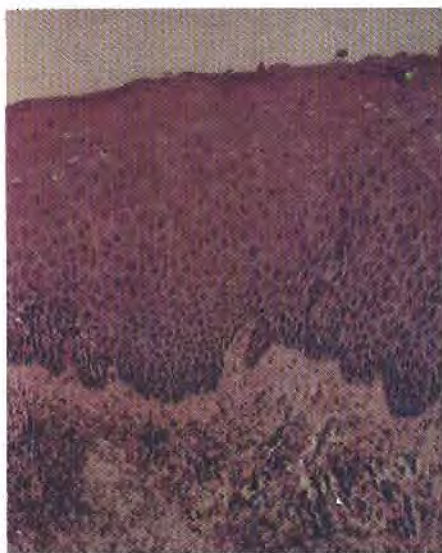


Figura 24-8

Hiperplasia escamosa. Hiperplasia epitelial e inflamación crónica en la dermis.

cursora del cáncer salvo que coexista con atipia epitelial, en cuyo caso se incluye dentro de las lesiones precancerosas (neoplasia intracépitelial vulvar).

La patogenia de la hiperplasia escamosa se desconoce. Debido a que puede presentarse en forma de placas blancas vulvares, desde el punto de vista clínico puede ser indistinguible de trastornos más graves. Por tanto, está indicada la biopsia en todas las lesiones, incluso en aquellas en las que la sospecha sea remota.

## TUMORES

Los tumores de la vulva son las lesiones más importantes que afectan a esta región. Se han registrado muchas clases de tumores, benignos y malignos, como fibromas, neurofibromas, angiomas, tumores de las glándulas sudoríparas, carcinomas, melanomas malignos y diversos tipos de sarcomas. Todos ellos son poco frecuentes y la mayoría son análogos histológicamente a los tumores similares que aparecen en otras partes del cuerpo. Por ello, nos ocuparemos de los tumores más frecuentes y de otras lesiones proliferativas exclusivas de la vulva.

### Tumores benignos

#### HIDRADENOMA PAPILAR

Al igual que la mama, la vulva contiene glándulas apocrinas sudoríparas modificadas. Efectivamente, en la vulva puede haber tejido sumamente parecido al tejido mamario («mama ectópica») y pueden formarse dos tumores que están representados también en la mama. Uno de ellos, el hidradenoma papilar, tiene un aspecto idéntico a los papilomas intraductales de la mama. El otro, la enfermedad de Paget, se expone más adelante. El hidradenoma se presenta como un nódulo bien delimitado, localizado con más frecuencia en los labios mayores o en los pliegues interlabiales, y puede confundirse clínicamente con un carcinoma por su tendencia a ulcerarse. Histológicamente, los hidradenomas están formados por conductos tubulares revestidos por una capa única o doble de células cilíndricas no ciliadas, y una capa de «células mioepiteliales» aplanadas debajo del epitelio. Estos elementos mioepiteliales son característicos de las glándulas salivales y de los tumores de esas glándulas.

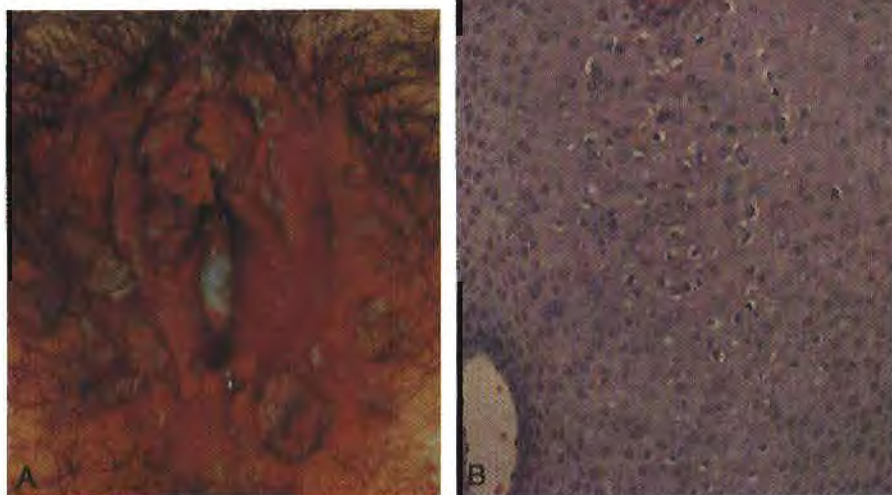
#### CONDILOMA ACUMINADO

Las lesiones benignas o de aspecto verrucoso de la vulva aparecen en tres formas. 1) La más frecuente, con diferencia, es el condiloma acuminado, una lesión escamosa inducida por el virus del papiloma y que se denomina también verruga venérea. 2) Una lesión que consiste en pólipos mucosos, que son proliferaciones benignas del estroma cubiertas por epitelio escamoso. 3) Una lesión elevada, el condiloma plano sífilítico, que se describe en el Capítulo 9.

Los condilomas acuminados son tumores benignos de transmisión sexual que tienen macroscópicamente un aspecto

Figura 24-9

A. Numerosos condilomas vulvares que rodean el introito. (Cortesía del Dr. Alex Ferenczy, McGill University, Montreal, Quebec.) B. Aspecto histológico del condiloma acuminado con acantosis, hiperqueratosis y vacuolización citoplásmica (coilocitosis, en el centro).



verrucoso peculiar (Fig. 24-9A). Aunque pueden ser solitarios, es muy frecuente que sean múltiples; a menudo confluyen y afectan a las regiones perineal, vulvar y perianal, así como a la vagina y, con menos frecuencia, al cuello uterino. Estas lesiones son idénticas a las observadas en el pene y alrededor del ano en los varones (Capítulo 23). Histológicamente, están formadas por una proliferación ramificada, de aspecto arborescente, del epitelio escamoso estratificado que asienta sobre un estroma fibroso (Fig. 24-9B). Hay acantosis, paraqueratosis, hiperqueratosis y, más específicamente, atipias nucleares y vacuolización perinuclear (llamada *coilocitosis*) en las células superficiales. Los condilomas están producidos por el VPH, especialmente los tipos 6 y 11<sup>18</sup>, que se asocian a las verrugas benignas y se multiplican en el epitelio escamoso. El ciclo vital del virus se efectúa en el epitelio, concretamente en las células superficiales maduras. Esta dependencia del crecimiento del virus con respecto a la maduración escamosa es característica del virus del papiloma humano y produce una lesión citológica peculiar en las células maduras, la *atipia coilocitósica* (atipia nuclear y vacuolización perinuclear), que se considera un efecto «citopático» del virus. Salvo en los individuos inmunodeprimidos, es frecuente que los condilomas acuminados regresen espontáneamente y no se les considera lesiones precancerosas. Sin embargo, son un marcador de enfermedad de transmisión sexual<sup>18</sup>.

## Tumores premalignos y malignos

### CARCINOMA Y NEOPLASIA INTRAEPITELIAL VULVAR

El carcinoma de la vulva es una neoplasia maligna poco frecuente (unas ocho veces menos frecuente que el cáncer de

cuello uterino), que constituye alrededor del 3 % de todos los cánceres genitales de la mujer; aproximadamente, dos tercios de los carcinomas de la vulva aparecen en mujeres de más de 60 años<sup>19</sup>. Un 85 % de estas neoplasias malignas son carcinomas epidermoides, y el resto son carcinomas basocelulares, melanomas o adenocarcinomas. Respecto a la etiología, la patogénesis y las manifestaciones clínicas, los carcinomas epidermoides de la vulva pueden dividirse en dos grandes grupos.

El primero se asocia al virus del papiloma humano, puede ser multicéntrico y, a menudo, coincide o va precedido de una lesión precancerosa bien definida denominada neoplasia intraepitelial vulvar (NIV), también conocida como carcinoma *in situ* o enfermedad de Bowen<sup>20</sup>. La NIV se caracteriza por atipia nuclear de las células epiteliales, aumento del número de mitosis y ausencia de diferenciación en superficie (Fig. 24-10). Es análoga a las lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado del cuello uterino (véase bajo el epígrafe Cuello uterino). Estas lesiones suelen tener el aspecto de placas blancas o pigmentadas situadas en la vulva; en el varón se observan lesiones idénticas. La NIV se está observando cada vez con más frecuencia en mujeres menores de 40 años. Se asocia o no a un carcinoma infiltrante, la NIV suele ser multicéntrica, y en un 10 al 30 % de los casos se acompaña de otra neoplasia epidermoide primaria de la vagina o el cuello uterino. Esta asociación indica un agente etiológico común. En efecto, el 90 % de los casos de NIV y muchos cánceres asociados contienen DNA del VPH, concretamente de los tipos 16, 18 y otros tipos (de alto riesgo) asociados a cánceres<sup>20</sup>. Se ha descrito la regresión espontánea de las lesiones de la NIV; el riesgo de evolución a un cáncer infiltrante aumenta con la edad (más de 45 años) y en las mujeres inmunodeprimidas<sup>20</sup>.

El segundo grupo de carcinomas epidermoides se asocia a la hiperplasia de células escamosas y al liquen escleroso. La etiología de este grupo de carcinomas es dudosa y pocas veces se asocian al VPH. Una posibilidad es que las alteraciones ge-





Figura 24-10

Aspecto histológico de la neoplasia intraepitelial vulvar con atipia celular difusa, disposición alterada de la arquitectura de los núcleos y aumento del índice mitótico.

néticas se originen en el liquen escleroso o la hiperplasia y que lleven a la infiltración de manera directa o a través de un paso intermedio con aparición de atipia en la hiperplasia o en el liquen escleroso (NIV diferenciada)<sup>21</sup>. Estos tumores también se han asociado a mutaciones en el gen *p53* y parecen presentar un pronóstico significativamente peor que el de los tumores con positividad para el VPH<sup>22</sup>. Diversas alteraciones cromosómicas aparecen relacionadas con el carcinoma vulvar infiltrante, algunas de las cuales pueden ser específicas para los tumores con positividad para el VPH<sup>23</sup>.

**MORFOLOGÍA.** Los carcinomas epidermoides de la vulva comienzan por pequeñas áreas de engrosamiento epitelial que se parecen a una leucoplasia, pero con el paso del tiempo, evolucionan hasta formar tumores firmes, indurados y **exofíticos**, o lesiones endofíticas ulceradas. Aunque los carcinomas vulvares están en el exterior y son obviamente visibles para la paciente y el médico, muchas personas los interpretan erróneamente como dermatitis, eczema o leucoplasia durante mucho tiempo. Las manifestaciones clínicas que producen son principalmente dolor, molestias locales, picores y exudación, porque la infección superficial secundaria es frecuente.

Histológicamente, los tumores que se asocian al virus del papiloma humano o a la NIV presentan con frecuencia un patrón infiltrante cohesivo, que se parece al de la neoplasia intraepitelial. Estos patrones de «tipo intraepitelial» pueden ser bien (verrugoso) o poco diferenciados (basaloide)<sup>20,24</sup> (Fig. 24-11A). Los tumores con negatividad para el VPH, que en ocasiones se originan a partir de un liquen escleroso o de hiperplasia escamosa, muestran característicamente un patrón infiltrante con queratinización prominente (Fig. 24-11B).

El riesgo de diseminación metastásica depende del tamaño del tumor, de la profundidad de la infiltración y de la participación de los vasos linfáticos. Los ganglios afectados suelen ser los inguinales, pelvianos, ilíacos y periaórticos. Al final, la diseminación linfohematógena afecta a los pulmones, el hígado y otros órganos internos. Las pacientes con lesiones menores de 2 cm de diámetro tienen un 60 a 80 % de supervivencia a los 5 años después del tratamiento, que consiste en vulvectomía y linfadenectomía realizadas en un tiempo; las lesiones de mayor tamaño con afectación de los ganglios linfáticos conllevan una supervivencia inferior al 10 % a los 5 años.

Una forma infrecuente del carcinoma epidermoide es el **carcinoma verrugoso**, que puede parecerse a los condilomas acuminados y se manifiesta por

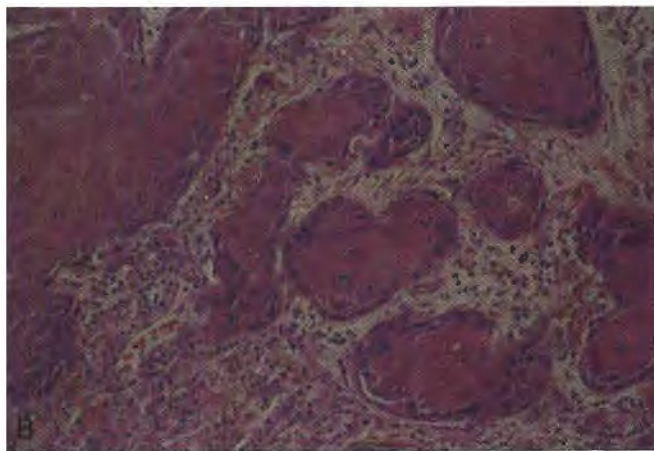
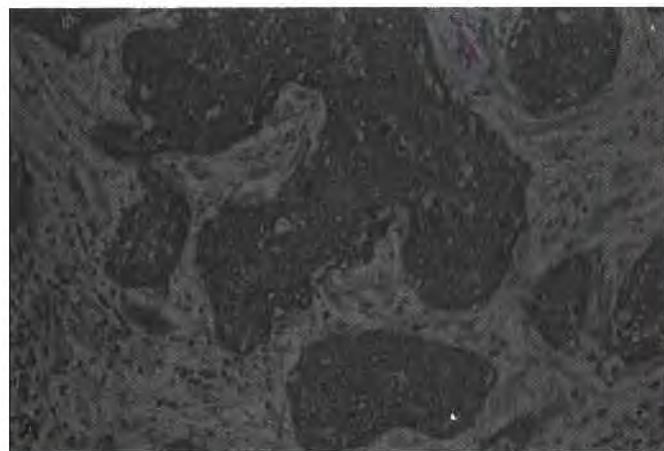


Figura 24-11

A. Carcinoma vulvar poco diferenciado asociado al virus del papiloma humano (VPH). B. Carcinoma vulvar queratinizante bien diferenciado, característicamente negativo para el VPH.

una gran tumoración fungosa. La infiltración local confirma la naturaleza maligna de la lesión, pero las metástasis son raras y el tumor se puede curar mediante una extirpación amplia.

## ENFERMEDAD DE PAGET EXTRAMAMARIA

Esta curiosa y rara lesión de la vulva y, a veces, de la región perianal se parece por sus manifestaciones a la enfermedad de Paget de la mama<sup>15</sup> (Capítulo 25). Como tal neoplasia vulvar, se manifiesta por un área de aspecto geográfico, bien delimitada, roja, pruriginosa y costrosa, que suele aparecer en los labios mayores. Puede acompañarse de tumoración o engrosamiento submucoso palpable. El dato microscópico que tiene mayor valor diagnóstico en esta lesión es la presencia de grandes células tumorales anaplásicas aisladas o en pequeños grupos situadas en la epidermis o en los anejos cutáneos. Estas células se caracterizan por su clara separación («halo») de las células epiteliales circundantes (Fig. 24-12) y por un citoplasma finamente granuloso que contiene mucopolisacáridos que se tiñen positivamente con el PAS, el azul alcian o el mucicarmín. Ultraestructuralmente, las células de Paget muestran diferenciación apocrina, ecrina y queratínocítica, y posiblemente proceden de las células progenitoras epiteliales primitivas.

A diferencia de la enfermedad de Paget del pezón, en la que el 100 % de las pacientes muestran un carcinoma ductal en la mama subyacente, las lesiones vulvares se limitan más frecuentemente a la epidermis cutánea, a los folículos pilosos y a las glándulas sudoríparas adyacentes. El pronóstico de la enfermedad de Paget es malo en los casos, poco frecuentes, asociados a un carcinoma, pero la enfermedad de Paget intraepidérmica puede durar muchos años, incluso decenios, sin que se produzca infiltración. Sin embargo, como las células de Paget suelen extenderse a los anejos cutáneos y pueden crecer más allá de los límites de la lesión apreciable a simple vista, tienden a la recidiva.

## MELANOMA MALIGNO

Los melanomas de la vulva son raros, y representan menos del 5 % de todos los cánceres vulvares y el 2 % de todos los

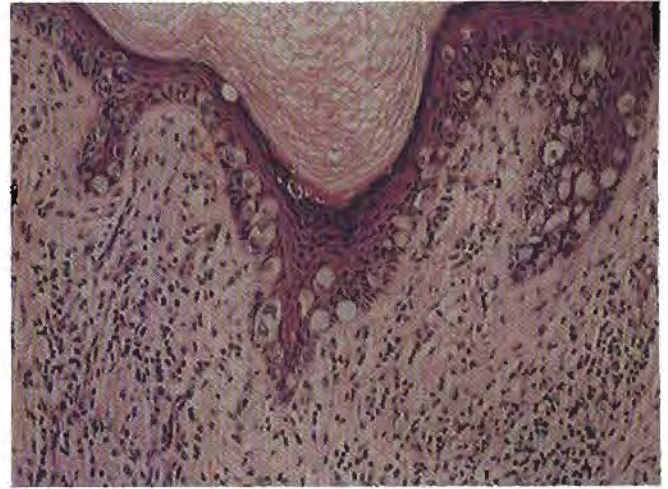


Figura 24-12

Enfermedad de Paget de la vulva con presencia de grandes células tumorales claras en el espesor del epitelio escamoso.

melanomas en la mujer. Su incidencia máxima se produce en los decenios sexto y séptimo de la vida, y tienden a presentar las mismas características biológicas e histológicas que los melanomas de otras localizaciones; también son capaces de una diseminación metastásica extensa. En conjunto, la supervivencia es inferior al 32 %, lo que posiblemente se debe a retrasos en el diagnóstico y al mal pronóstico de los melanomas mucosos en general. El pronóstico depende principalmente de la profundidad de la infiltración, teniendo más del 60 % de mortalidad las lesiones que han profundizado más de 1 mm<sup>25</sup>. Como al principio está confinado al epitelio, el melanoma puede parecerse a la enfermedad de Paget, tanto macroscópicamente como histológicamente. A menudo, se puede distinguir por su reactividad uniforme, usando técnicas de inmunoperoxidasa, con los anticuerpos para la proteína S100 y por su falta de reactividad con anticuerpos frente al antígeno carcinoembrionario (CEA); además, carecen de mucopolisacáridos.



## Vagina

La vagina es una parte del aparato genital femenino que destaca por su ausencia de enfermedades primarias. En las mujeres adultas, las infecciones suelen afectar a la vulva y a las estructuras perivulvares, y se extienden al cuello uterino sin afectar significativamente a la vagina. La principal lesión primaria grave de esta estructura es el carcinoma primario, poco frecuente. El resto de los procesos patológicos pueden mencionarse por tanto brevemente.

## ANOMALÍAS CONGÉNITAS

La atresia y la ausencia completa de la vagina son extraordinariamente infrecuentes. La segunda no suele aparecer más que cuando hay malformaciones importantes de todo el aparato genital. La vagina tabicada o doble también es una anomalía rara, que se debe a la falta de fusión completa de los conductos de Müller y se acompaña de un útero doble (útero didelfo).

Los quistes del conducto de Gartner son lesiones relativamente frecuentes que se encuentran a lo largo de las paredes laterales de la vagina y derivan de restos del conducto de Wolff. Son quistes de 1 a 2 cm llenos de líquido y que asientan en la submucosa. Otros quistes son los quistes mucosos, que aparecen en la porción proximal de la vagina, proceden del epitelio mülleriano y suelen mostrar metaplasia escamosa. Otra lesión derivada del conducto de Müller (la endometriosis, que se describirá más adelante) puede aparecer en la vagina y simular una neoplasia.

## LESIONES PREMALIGNAS Y MALIGNAS

La mayoría de los tumores benignos de la vagina se observan en la edad reproductora de la mujer, y son tumores de músculo esquelético (rabiomomas) o del estroma (pólipos estromales). Estos últimos pueden mostrar atipias celulares, pero son lesiones benignas, localizadas y que curan espontáneamente. Otros tumores son los leiomiomas, los hemangiomas y los tumores mixtos, que son infrecuentes. Los tumores malignos de importancia clínica, en términos de frecuencia y de comportamiento biológico, son el carcinoma y el rabiomiosarcoma embrionario (sarcoma botrioides).

### Neoplasia intraepitelial vaginal y carcinoma epidermoide

El carcinoma primario de la vagina es un cáncer sumamente raro (alrededor de 0.6 casos anuales por cada 100 000 mujeres) y representa aproximadamente el 1% de las neoplasias malignas del aparato genital femenino; de ellos, el 95% son carcinomas epidermoides. La mayor parte se asocia al VPH. El principal factor de riesgo es un carcinoma previo del cuello uterino o de la vulva; el 1-2% de las pacientes con un carcinoma cervical infiltrante acaba padeciendo un carcinoma epidermoide de la vagina.

**MORFOLOGÍA.** Este tumor afecta con mayor frecuencia a la parte posterosuperior de la vagina, especialmente a la unión de la pared posterior con el ectocérvix. Comienza como un foco de engrosamiento epitelial, que a menudo se asocia a una neoplasia vaginal intraepitelial, evolucionando hasta formar una masa en forma de placa que se extiende centrifugamente e invade, por contigüidad, el cuello uterino y las estructuras perivaginales. Las lesiones situadas en los dos tercios inferiores metastatizan en los ganglios inguinales, mientras que las lesiones altas tienden a afectar a los ganglios regionales ilíacos.

Estas lesiones llaman por vez primera la atención de la paciente por la aparición de un manchado irregular o de un abundante exudado vaginal (leucorrea). Otras veces permanecen totalmente silentes y sólo se manifiestan clínicamente por la aparición de fistulas urinarias o rectales.

### Adenocarcinoma

Los adenocarcinomas son infrecuentes, pero han sido objeto de atención por la creciente frecuencia de los adenocarci-

nomas de células claras en las mujeres jóvenes cuyas madres fueron tratadas con dietilstilbestrol (DES) durante el embarazo (por amenaza de aborto)<sup>26</sup>. Afortunadamente, menos del 0.14% de estas mujeres jóvenes expuestas al DES desarrolla un adenocarcinoma. Estos tumores suelen descubrirse hacia los 15 a 20 años de edad y suelen estar formados por células vacuoladas que contienen glucógeno; de ahí el término de carcinoma de «células claras» (Fig. 24-13).

**MORFOLOGÍA.** Los tumores se localizan con mayor frecuencia en la pared anterior de la vagina, generalmente en el tercio superior, y su tamaño varía entre 0.2 y 10 cm de diámetro. Estos cánceres pueden también originarse en el cuello uterino. Un probable precursor del tumor es la *adenosis vaginal*, un proceso en el cual el epitelio cilíndrico de tipo mülleriano aparece por debajo del epitelio escamoso o lo sustituye<sup>27</sup>. La adenosis aparece clínicamente como focos granulares rojos que contrastan con el color rosa pálido opaco de la mucosa vaginal normal. Microscópicamente, el epitelio glandular puede ser mucosecretor, semejante a la mucosa endocervical, o del tipo llamado tubuloendometrial, que suele contener cilios. La adenosis vaginal se ha descrito en el 35-90% de la descendencia de las madres tratadas con estrógenos, pero (como ya se indicó anteriormente) la transformación maligna es sumamente rara.

El cáncer de vagina (epidermoide y adenocarcinoma) es, debido a su crecimiento infiltrante e insidioso, difícil de curar. Por ello es obligado su diagnóstico precoz mediante una cuidadosa vigilancia de las mujeres expuestas al DES. La cirugía y la radiación han eliminado satisfactoriamente los tumores relacionados con el DES en hasta un 80% de las pacientes. Los carcinomas del cuello uterino que se extienden a la vagina son mucho más frecuentes que las neoplasias primarias de la vagina. Por consiguiente, antes de hacer el diagnóstico de un carcinoma vaginal primario, debe excluirse un tumor cervical preexistente.

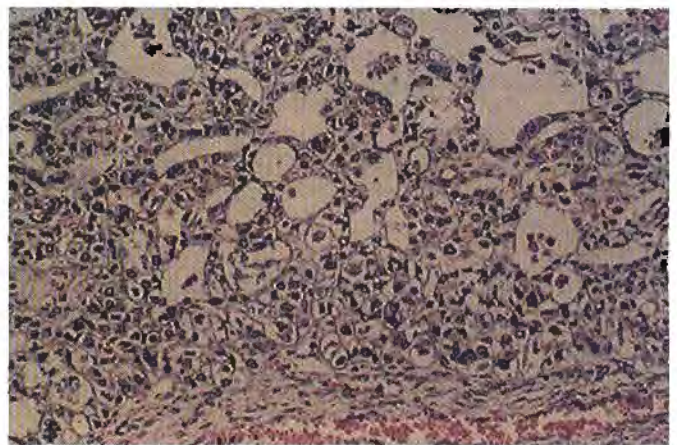


Figura 24-13

Adenocarcinoma de células claras con células tumorales vacuoladas que aparecen en grupos y formando estructuras glandulares.

## Rabdomiosarcoma embrionario

Denominado también *sarcoma botrioides*, es un tumor vaginal curioso, pero muy poco frecuente, que se observa la mayoría de las veces en lactantes y niñas menores de 5 años. El tumor está formado principalmente por rabiomioblastos embrionarios malignos y es por tanto una variedad de rabdomiosarcoma<sup>28</sup>.

**MORFOLOGÍA.** Estos tumores tienden a crecer como masas redondeadas, voluminosas y polipoides que a veces rellenan la vagina y sobresalen fuera de ella; su aspecto y consistencia se parecen a los de un racimo de uvas (de ahí la denominación de «botrioides», como uvas) (Fig. 24-14). Histológicamente, las células tumorales son pequeñas y tienen un núcleo ovalado, con pequeñas proyecciones del citoplasma en uno de los extremos, por lo que se parecen a una raqueta de tenis. En raras ocasiones, pueden verse estriaciones dentro del citoplasma. Por debajo del epitelio vaginal, las células tumorales se agrupan en una capa llamada de cambio, pero en las regiones profundas se las encuentra dentro de un estroma laxo fibrinomioide que aparece edematoso y que puede contener abundantes células inflamatorias. Por esta razón, los tumores pueden confundirse con pólipos inflamatorios benignos, produciendo retrasos lamentables en el diagnóstico y el tratamiento. Estos tumores tienden a producir infiltración local y a causar la muerte, penetrando en la cavidad peritoneal u obstruyendo el tracto urinario.



Figura 24-14

Sarcoma botrioides (rabdomiosarcoma embrionario) de la vagina que aparece como una masa polipoides que protruye desde la propia vagina. (Cortesía del Dr. Michael Donovan, Children's Hospital, Boston.)

La cirugía conservadora combinada con la quimioterapia parece ofrecer los mejores resultados en los casos diagnosticados con la suficiente antelación<sup>29</sup>.



## Cuello uterino

El cuello del útero es tanto un centinela para las infecciones potencialmente graves de la parte superior del aparato genital como un órgano diana para los carcinógenos virales o químicos, que pueden dar lugar a carcinomas infiltrantes. Lo primero constituye una de las manifestaciones clínicas más habituales en la práctica ginecológica y es frecuente que resulte molesto tanto para la paciente como para el médico. Sin embargo, la potencial amenaza del cáncer es esencial para los programas de detección selectiva con frotis de Papanicolaou y para la interpretación histológica de las biopsias por parte del anatomopatólogo. En todo el mundo, el carcinoma del cuello uterino es responsable de alrededor del 5 % de todas las muertes por cáncer en la mujer.

### PROCESOS INFLAMATORIOS

#### Cervicitis aguda y crónica

Al aparecer la menarquía, la producción de estrógenos por el ovario estimula la maduración (captación de glucógeno) de

la mucosa escamosa vaginal y cervical. Cuando estas células se desprenden, el glucógeno se convierte en un sustrato para los agentes aerobios y anaerobios vaginales endógenos, los estreptococos, enterococos, *Escherichia coli* y estafilococos. El crecimiento de las bacterias hace descender el pH vaginal. El endocervix expuesto es sensible a estos cambios del medio químico y de la flora bacteriana, y responde sufriendo la transformación del epitelio cilíndrico en epitelio escamoso, como se señaló anteriormente. Este proceso y la citada transformación también son estimuladas por los traumatismos y otras infecciones que aparecen en los años de la reproducción. Cuando el epitelio escamoso crece en exceso, hace desaparecer las papilas cilíndricas superficiales, tapa y obstruye los orificios de las criptas, lo que origina la acumulación de moco en las criptas (glándulas) más profundas y la formación de quistes mucosos (de Naboth). Este proceso se asocia invariablemente a un infiltrado inflamatorio, formado por una mezcla de leucocitos polimorfonucleares y células mononucleares y, cuando la inflamación es intensa, puede acompañarse de la pérdida del revestimiento epitelial (erosión o ulceración) y de signos de reparación del epitelio (atipia reparadora o displasia

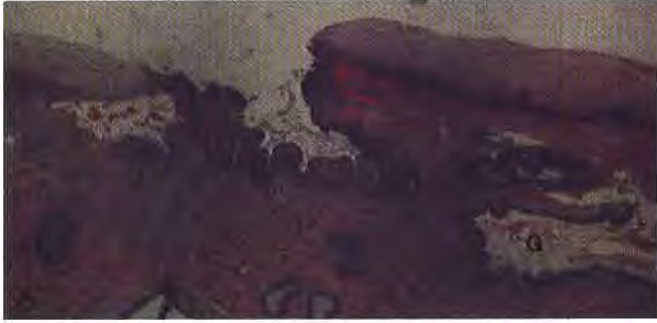


Figura 24-15

A. Imagen histológica a bajo aumento de un foco de cervicitis crónica y de la zona de transformación cervical. El epitelio escamoso maduro (epidermidalización) ha sustituido al epitelio cilíndrico de la superficie y recubre las glándulas (G). En la submucosa existe un infiltrado inflamatorio. B. Metaplasia escamosa inmadura en una glándula endocervical. Las capas de células escamosas inmaduras desplazan a las células cilíndricas hacia la luz glandular.

de reparación). Todos estos elementos componen y caracterizan a lo que se conoce como *cervicitis crónica* (Fig. 24-15).

Se puede observar cierto grado de inflamación cervical prácticamente en todas las mujeres adultas multíparas y en muchas nulíparas, siendo escasas sus consecuencias clínicas. El principal problema está en la posible presencia de microorganismos con importancia clínica. Las infecciones específicas debidas a gonococos, clamidias, micoplasmas y virus herpéticos (la mayoría del tipo 2) pueden causar una cervicitis aguda o crónica significativa, que debe ser diagnosticada por su importancia en las enfermedades del tramo superior del aparato genital, en las complicaciones del embarazo o en la transmisión sexual.

**MORFOLOGÍA.** El sustrato anatomopatológico de la cervicitis aguda y crónica consiste en espongiosis (edema intercelular) epitelial, edema de la submucosa y una mezcla de alteraciones epiteliales y del estroma. En la cervicitis aguda, hay células inflamatorias de fase aguda, erosiones y cambios reactivos y reparadores del epitelio. La cervicitis crónica cursa con inflamación, habitualmente por mononucleares, con linfocitos, macrófagos y células plasmáticas. También puede existir necrosis y tejido de granulación. Aunque la inflamación por sí sola no es específica, algunas formas se asocian a ciertos microorganismos. El virus herpético es el que más se asocia a úlceras del epitelio (a menudo con inclusiones intranucleares en las células epiteliales) y a un infiltrado linfocitario, y *C. trachomatis* se acompaña de la presencia de centros germinales linfoides y de un intenso infiltrado plasmocitario<sup>30</sup> (Fig. 24-16). La espongiosis epitelial se asocia a la infección por *T. vaginalis*<sup>31</sup>.

Todas las lesiones mencionadas anteriormente son más acusadas en las pacientes que presentan manifestaciones clínicas (cervicitis mucopurulenta) o en aquellas en las que pueden aislarse microorganismos específicos. Sin embargo, estas lesiones pueden observarse en mujeres asintomáticas o con cul-

tivos negativos, subrayando la importancia de los cultivos, del estudio clínico y del examen de los frotis de Papanicolaou. Los cambios reparadores intensos imitan a las lesiones precancerosas porque las células que experimentan la reparación tienen agotado su contenido normal de glucógeno y pueden mostrar atipias nucleares.

## Pólipos endocervicales

Los pólipos endocervicales son tumoraciones inflamatorias relativamente inofensivas que aparecen en un 2-5 % de las mujeres adultas. Quizá la mayor importancia de los pólipos resida en que producen un «manchado» vaginal irregular o un sangrado que despierta la sospecha de alguna lesión más

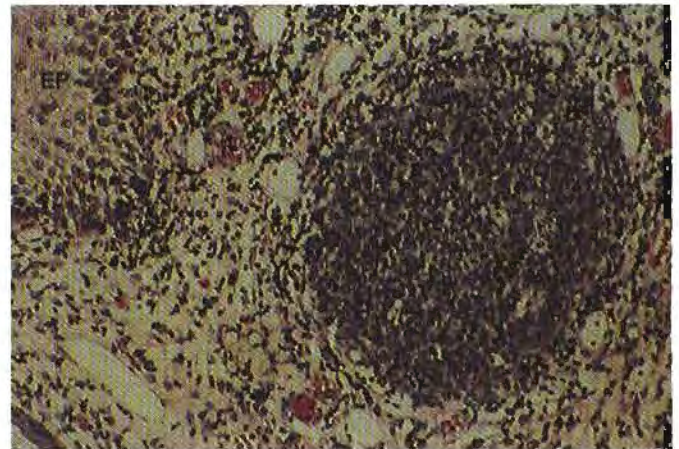


Figura 24-16

Cervicitis crónica grave con folículos linfoides prominentes (cervicitis folicular), asociada típicamente con infección por *Chlamydia*. El epitelio (EP) se observa en la parte superior izquierda.

grave. La mayoría de los pólipos se forma en el conducto endocervical y varían desde pequeñas formaciones sésiles hasta grandes masas de 5 cm que pueden asomar por el orificio del cuello uterino. Todos son blandos, casi mucoides, y están formados por un estroma laxo fibromixomatoso que contiene glándulas endocervicales dilatadas secretoras de moco y frecuentemente acompañadas de inflamación y metaplasia escamosa (Fig. 24-17). En casi todos los casos, un legrado simple o la extirpación quirúrgica permiten la curación.

## NEOPLASIA INTRAEPITELIAL Y CARCINOMA EPIDERMÓIDE

En ninguna variedad de cáncer se comprueban mejor los notables efectos de la prevención, del diagnóstico precoz y del tratamiento curativo sobre la tasa de mortalidad que en el cáncer de cuello uterino. Hace 50 años, el carcinoma de cuello uterino era la primera causa de muerte por cáncer en las mujeres de Estados Unidos, pero en la actualidad esa tasa ha disminuido considerablemente hasta figurar ahora como la octava causa de muerte por cáncer, siendo responsable de aproximadamente 4500 fallecimientos anuales (detrás de los tumores de pulmón, mama, colon, páncreas, ovario, ganglios linfáticos y sangre). En fuerte contraste con esta disminución de la mortalidad, la frecuencia con que se diagnostican procesos cancerosos precoces y precancerosos es muy elevada. Gran parte de estos logros espectaculares dependen de la eficacia de la prueba citológica de Papanicolaou, que permite hacer el diagnóstico de las lesiones cervicales precancerosas, y de la facilidad de acceso al cuello uterino a través de la colposcopia y la biopsia. Se calcula que cada año aparecen 13 000 nuevos casos de cáncer infiltrante y casi 1 millón de procesos precancerosos (lesiones epidermoides intraepiteliales). Por tanto, es evidente que las técnicas de detección selectiva mediante frotis de Papanicolaou han incrementado la detección de los carcinomas potencialmente curables, así como la detección y erradicación de lesiones preinfiltrantes, algunas de las cuales evolucionarían hacia carcinomas si no se descubrieran previamente.



Figura 24-17

Pólipo endocervical constituido por un estroma fibroso denso cubierto por epitelio cilíndrico endocervical.

**Patogenia.** Para comprender la patogenia del cáncer de cuello uterino es importante conocer los elementos que intervienen en su desarrollo, y que han sido identificados en una serie de estudios clínicos, epidemiológicos, anatomopatológicos y moleculares. Hace tiempo que los estudios epidemiológicos hicieron intervenir en la patogenia a un agente de transmisión sexual, basándose concretamente en los factores de riesgo del cáncer de cuello uterino, que son:

- La edad temprana del primer coito.
- Las parejas sexuales numerosas.
- Una pareja masculina con muchas parejas sexuales previas.

Todos los demás factores de riesgo están supeditados a estas tres influencias, sobre todo al elevado número de parejas sexuales. Los posibles factores de riesgo que siguen siendo poco conocidos son el empleo de anticonceptivos orales, el tabaquismo, el número de partos habidos, los antecedentes familiares, las infecciones genitales asociadas y la falta de circuncisión en la pareja sexual masculina<sup>32,33</sup>.

Respecto a los agentes de transmisión sexual, actualmente se considera al VPH como un factor importante en la oncogénesis del cuello uterino. Como señalamos previamente, este virus es el agente causal de los condilomas acuminados de la vulva que se transmiten por contacto sexual, y ha sido aislado en los carcinomas epidermoides vulvares y vaginales; además, se sospecha que es un agente carcinógeno en otros tumores epidermoides y en lesiones proliferativas de la piel y las mucosas, como se describe con detalle en el Capítulo 8<sup>34</sup>.

Existen cada vez más pruebas de la relación del VPH con el cáncer en general y con el cáncer de cuello uterino en especial. En primer lugar, el DNA del VPH se ha detectado mediante técnicas de hibridación en aproximadamente un 85 % de los cánceres de cuello uterino y en aproximadamente un 90 % de las lesiones precancerosas y de los condilomas cervicales<sup>34</sup>. En segundo lugar, determinados tipos de VPH se asocian al cáncer de cuello uterino (los de alto riesgo) mientras que otros se asocian a los condilomas (los de bajo riesgo): los virus de bajo riesgo son los tipos 6, 11, 42 y 44, y los de alto riesgo son los tipos 16, 18, 31 y otros (Fig. 24-18A)<sup>35</sup>. En tercer lugar, los estudios *in vitro* indican que los tipos de alto riesgo del VPH poseen la capacidad de producir la transformación maligna en cultivos celulares (Capítulo 8), y esta capacidad está vinculada a ciertos oncogenes virales (los genes *E6* y *E7*), que difieren en sus secuencias entre los tipos de VPH de alto riesgo y de bajo riesgo. La incorporación de estos ácidos nucleicos a un cultivo de queratinocitos produce alteraciones morfológicas casi idénticas a las de los cambios precancerosos y, en determinadas circunstancias, estas células pueden dar lugar a tumores epidermoides si se inyectan a ratones. En cuarto lugar, el estado físico del virus es distinto en los cánceres, estando unido de forma covalente (integrado) al DNA del genoma del huésped. Esto está en abierto contraste con el DNA viral (episómico) que se encuentra en estado libre en los condilomas y en la mayoría de las lesiones precancerosas<sup>34,36</sup>. En quinto lugar, la oncoproteína *E6* que se encuentra en los tipos 16 y 18 del virus del papiloma humano (pero no en el tipo 11 de bajo riesgo) se une al gen supresor tumoral *p53* y acelera su degradación proteolítica; la proteína *E7* se une al gen del retinoblastoma (*RB*) y desplaza los factores de transcripción normalmente secuestrados por el *RB*. Ambas propiedades influyen en la regulación del ciclo ce-

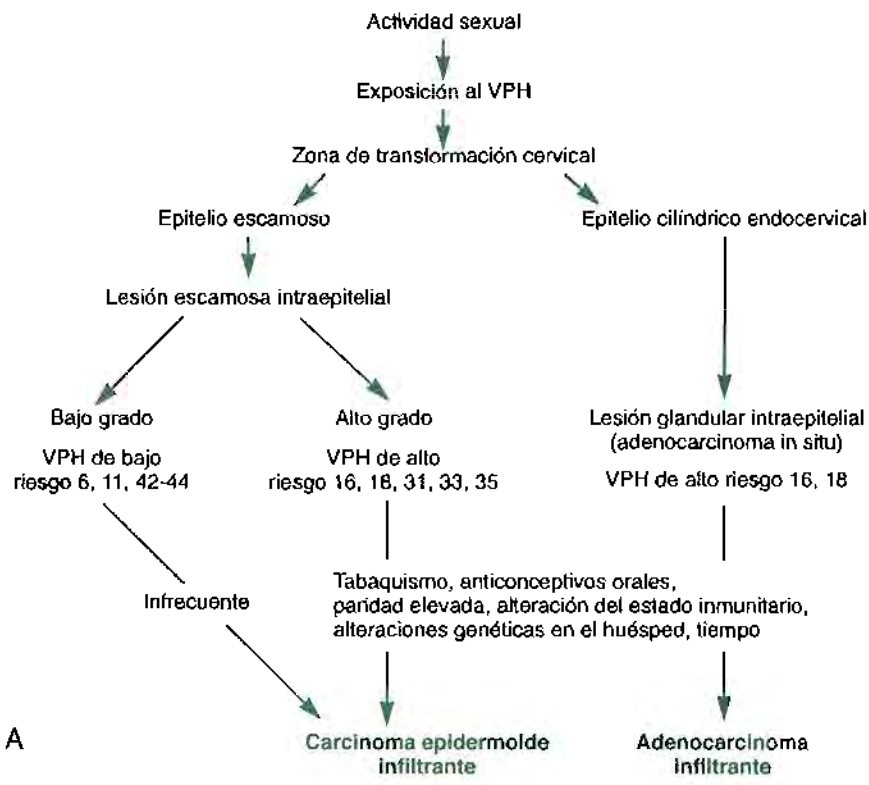
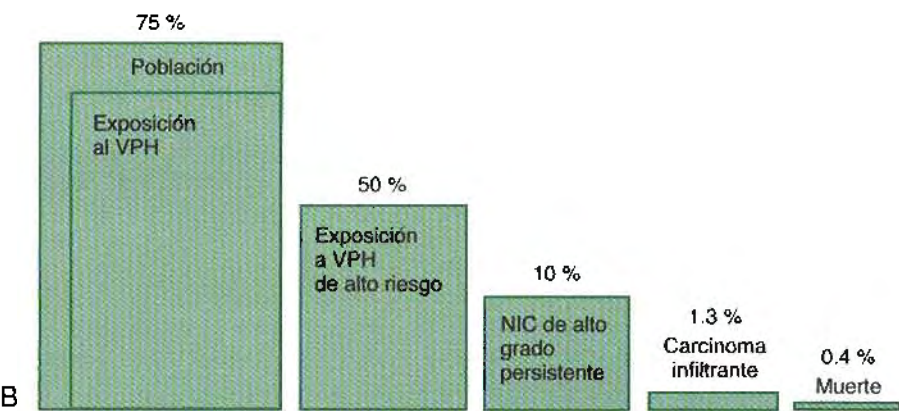


Figura 24-18

A, Pasos en la patogenia de la neoplasia cervical. Los procesos que influyen en la progresión aparecen en la parte central inferior del esquema. B, Riesgos aproximados durante toda la vida de adquirir la infección por VPH (a la izquierda) y de fallecer por cáncer de cuello uterino (a la derecha). Los pasos intermedios incluyen los riesgos de infección por tipos de VPH de alto riesgo, la aparición de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) avanzada y la evolución a carcinoma infiltrante.

A



B

lular (Capítulos 4 y 8). En sexto lugar, ciertas anomalías cromosómicas, incluida la amplificación de 3q, se han asociado a cánceres que contienen VPH específicos (VPH-16)<sup>37</sup>.

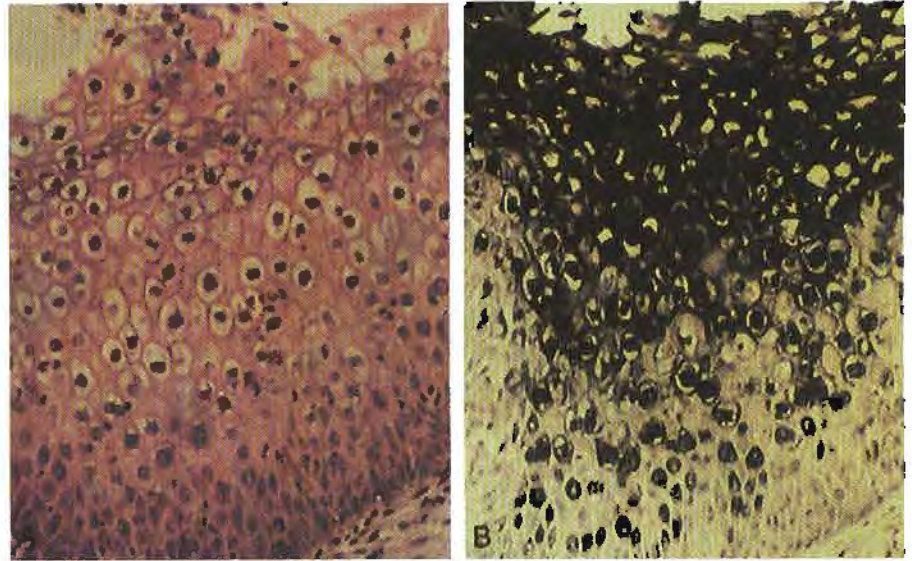
Estos argumentos no atribuyen al VPH un papel exclusivo. Un elevado porcentaje de mujeres jóvenes está infectado con uno o más tipos del virus del papiloma humano durante los años de la reproducción y sólo en algunas aparece un cáncer. Otros agentes cocarcinógenos, el estado inmunitario de cada paciente, la nutrición y otros muchos factores influyen en que la infección por el VPH permanezca en forma subclínica (latente), se convierta en una lesión precancerosa o avance hasta acabar produciendo un cáncer. Además, algunos cánceres del cuello uterino se asocian a mutaciones en el gen p53, lo que implica otros modos de desarrollo del cáncer, como las mutaciones en los genes del huésped<sup>38</sup>. En la Figura 24-18 se intenta explicar el papel del VPH en la carcinogénesis del cuello uterino y sus repercusiones sobre la población de Estados Unidos.

### Neoplasia intraepitelial del cuello uterino

La razón de que el frotis de Papanicolaou sea una prueba de detección tan eficaz en la profilaxis del cáncer del cuello uterino es que la mayoría de los tumores van precedidos de una lesión precancerosa. Esta lesión puede existir en la fase no infiltrante nada menos que durante 20 años, y pueden estar desprendiéndose células anormales que, a veces, se descubrirán en el examen citológico<sup>39</sup>. Estas lesiones precancerosas se deben contemplar teniendo en cuenta que: 1) las lesiones precancerosas constituyen un espectro continuo de cambios morfológicos cuyas fronteras están bastante mal delimitadas; 2) dichas lesiones no siempre evolucionan hacia la formación de un cáncer y pueden regresar espontáneamente, y el riesgo de que persistan o que evolucionen hacia un cáncer aumenta a medida que aumenta la gravedad de la lesión precancerosa, y 3) se asocian al VPH, y los tipos de «alto riesgo» del VPH se

Figura 24-19

A, Aspecto histológico de un condiloma cervical con atipia coilocítica prominente en las células epiteliales de la parte superior, demostrada por los marcados halos perinucleares. B, Hibridación *in situ* de ácidos nucleicos en la misma lesión para la demostración de los ácidos nucleicos del VPH. La coloración azul indica DNA del VPH, característicamente más abundante en los coilocitos.



encuentran cada vez con mayor frecuencia en las lesiones precursoras de grado más elevado<sup>40, 41</sup>.

Las lesiones precancerosas del cuello uterino se han clasificado de diversas maneras. El sistema más antiguo es el de la displasia-carcinoma *in situ*, además de la displasia leve en un extremo, y la displasia grave/carcinoma *in situ* en el otro. Otro es la clasificación de la neoplasia intraepitelial del cuello uterino (NIC), en la que las displasias leves se denominan NIC de grado I y las lesiones de carcinoma *in situ* se denominan NIC III<sup>40</sup>. Incluso hay otro sistema en el que estas entidades se reducen a dos, que se denominan lesiones intraepiteliales de bajo grado y de alto grado<sup>40</sup>. Como estos sistemas describen lesiones no infiltrantes de una biología indeterminada cuyo tratamiento suele ser sencillo, ninguna de estas clasificaciones es indispensable para el enfoque clínico ni impide que sean revisadas. En este capítulo, las lesiones se mencionarán utilizando la terminología de NIC<sup>40</sup>.

**MORFOLOGÍA.** En las Figuras 24-19 y 24-20 se ilustra un espectro de alteraciones morfológicas que van desde lo normal hasta la lesión precancerosa de grado más intenso.

En el extremo inferior del espectro de los cambios morfológicos están las lesiones que son histológicamente indistinguibles de los condilomas acuminados y que pueden tener aspecto elevado (acuminado) o maculoso (condiloma plano) (Figs. 24-19A y 24-20). Estas lesiones muestran atipia coilocítica (efecto citopático del virus) con escasas alteraciones en las otras células del epitelio y que entran dentro de los límites de la NIC I. Suelen contener abundante DNA de VPH (Fig. 24-19B). Estos cambios guardan relación intensa (aunque inconstante) con los tipos de bajo

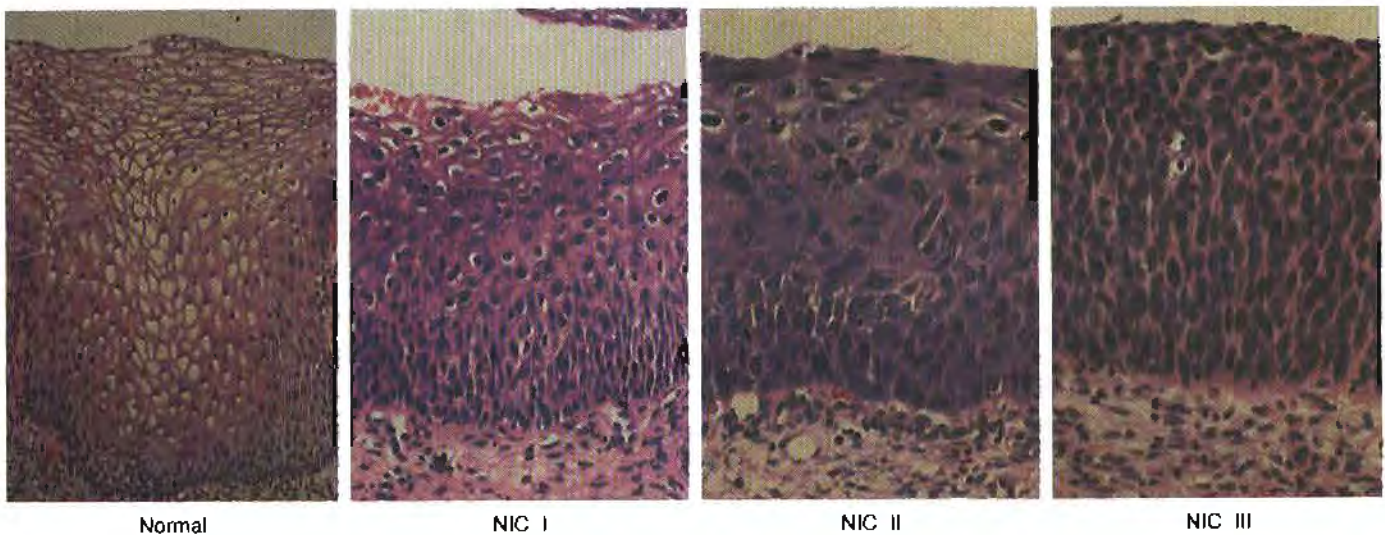


Figura 24-20

Espectro de la neoplasia intraepitelial del cuello uterino: epitelio escamoso normal para comparación; NIC I con atipia coilocítica; NIC II con atipia progresiva en todas las capas del epitelio; NIC III (carcinoma *in situ*), con atipia difusa y pérdida de la maduración.



riesgo del virus del papiloma humano y con poblaciones celulares genéticamente diploides o poliploides.

El siguiente cambio en el espectro consiste en la aparición de células atípicas en las capas inferiores del epitelio escamoso, pero con una diferenciación persistente (pero anormal) hacia las capas de células espinosas y queratinizadas. Las células atípicas muestran: alteraciones del cociente núcleo-citoplasma; variaciones en el tamaño de los núcleos (anisocariosis); pérdida de la polaridad; aumento de las figuras mitóticas, con mitosis anormales; e hiperchromasia; en otras palabras, adquieren algunas de las características de las células malignas. Estas lesiones entran dentro de los límites de la NIC II. Estos hallazgos se han asociado a poblaciones de células aneuploides y guardan mucha relación con los tipos de alto riesgo del virus del papiloma humano, reflejando probablemente los cambios precoces asociados a los oncogenes virales de estos virus. A

medida que el espectro avanza, hay una pérdida progresiva de la diferenciación que afecta a más y más capas del epitelio, hasta que éste queda sustituido totalmente por células atípicas inmaduras, que no muestran ninguna diferenciación en superficie (NIC III) (Fig. 24-20)<sup>41, 42</sup>. En la Figura 24-21, se muestran, en un frotis de Papanicolaou, los cambios celulares que corresponden a este espectro histológico.

La NIC comienza casi siempre en la unión cilindroescamosa, en la zona de transformación. Las lesiones NIC de menor grado, como los condilomas, lo más probable es que no avancen, mientras que las lesiones que contienen grados más intensos de atipia celular son de mayor riesgo. No todas las lesiones comienzan como condilomas o como NIC I, sino que pueden iniciarse en cualquier punto del espectro, dependiendo del tipo de VPH asociado y de otros factores del huésped. Las tasas de evolución desfavorable no son, en modo alguno, homogéneas y, aunque el tipo de VPH es un posible factor de

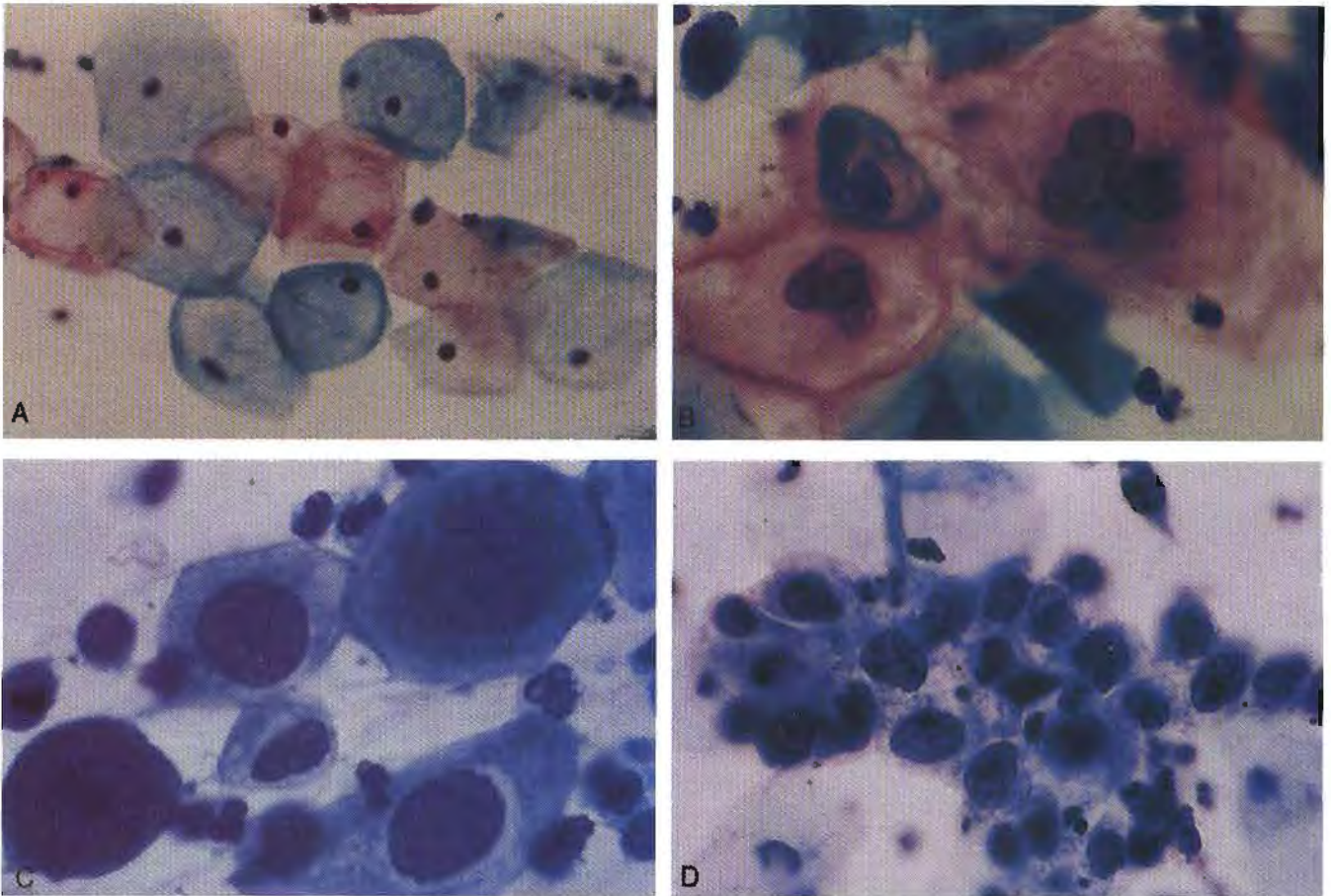


Figura 24-21

Características citológicas de la neoplasia intraepitelial de cuello uterino en los frotis teñidos con la tinción de Papanicolaou. A, Células epiteliales escamosas superficiales normales exfoliadas. B, NIC I. C, NIC II. D, NIC III. Se puede observar la disminución del tamaño del citoplasma y el aumento del cociente entre el núcleo y el citoplasma, que se producen a medida que aumenta el grado de la lesión. Este hecho refleja la pérdida progresiva de la diferenciación celular en la superficie de las lesiones desde las que se desprenden estas células (véase la Figura 24-20). (Cortesía del Dr. Edmund S. Cibas, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston.)

predicción del comportamiento de una lesión, es difícil adelantar el pronóstico en un paciente determinado. Estos hallazgos subrayan que el riesgo de cáncer sólo en parte se adquiere a través de un tipo del VPH y que depende también de otros carcinógenos o alteraciones genéticas que influyen o hacen que se modifique la evolución de una lesión precancerosa. Desde el punto de vista pronóstico, las lesiones que han evolucionado por completo (NIC III) son las de mayor riesgo. La NIC III se asocia más frecuentemente al cáncer infiltrante cuando este último se identifica. La evolución hacia un carcinoma infiltrante, cuando ocurre, puede tardar en producirse desde unos meses hasta más de 20 años<sup>43</sup>.

## Carcinoma epidermoide

El carcinoma epidermoide puede aparecer a cualquier edad desde el segundo decenio de la vida hasta la vejez. La incidencia máxima está observándose a una edad cada vez menor: 40 a 45 años, en el cáncer infiltrante, y alrededor de los 30 años, en las lesiones precancerosas de alto grado. Esto corresponde a la combinación de un comienzo más precoz de la vida sexual activa (es decir, de la adquisición más temprana de la infección por el virus del papiloma humano) y de unos programas de detección selectiva mediante los frotis de Papanicolaou que se cumplen también más activamente en Estados Unidos, y que detectan los cánceres o las lesiones precancerosas a una edad más temprana en la vida de las personas.

**MORFOLOGÍA.** El carcinoma cervical infiltrante se manifiesta a través de tres patrones distintivos: **fungoso (o exofítico), ulcerado e infiltrante**. La variedad más frecuente es la fungosa, que produce una masa neoplásica evidente que sobresale por encima de la mucosa (Fig. 24-22A). El carcinoma cervical avanzado se extiende directamente por contigüidad para afectar a todas las estructuras vecinas, como el peritoneo, vejiga urinaria, uréteres, recto y vagina. También se afectan los ganglios linfáticos

locales y a distancia. Las metástasis a distancia aparecen en el hígado, pulmones, médula ósea y otras estructuras.

Histológicamente, alrededor del 95 % de los carcinomas epidermoides están formados por células relativamente **grandes**, unas veces queratinizadas (bien diferenciadas) y otras **no queratinizadas** (moderadamente diferenciadas). Un pequeño subgrupo de tumores (menos del 5 %) son carcinomas epidermoides de células pequeñas poco diferenciadas o, más rara vez, carcinomas indiferenciados de células pequeñas (**carcinomas neuroendocrinos o de células «en avena»**). Estos últimos se parecen mucho a los carcinomas pulmonares de células pequeñas y presentan un pronóstico muy malo, debido a su diseminación precoz a través de los vasos linfáticos y a su diseminación sistémica. Estos tumores también se asocian con frecuencia a un tipo específico de VPH de alto riesgo, el tipo 18<sup>44</sup>.

Los estadios del cáncer cervical son los siguientes:

**Estadio 0.** Carcinoma *in situ* (NIC III).

**Estadio I.** Carcinoma confinado al cuello uterino.

**Ia.** Carcinoma preclínico, es decir, diagnosticado únicamente mediante microscopia, pero que muestra:

**Ia1.** Infiltración microscópica mínima del estroma (carcinoma mínimamente infiltrante) (Fig. 24-22 B).

**Ia2.** Infiltración microscópica de la estroma menor de 5 mm de profundidad (carcinoma microinfiltrante).

**Ib.** Carcinoma histológicamente infiltrante del cuello con un estadio superior al Ia2.

**Estadio II.** El carcinoma se extiende más allá del cuello uterino pero no alcanza la pared pélvica. El carcinoma afecta a la vagina, pero no alcanza su tercio inferior.

**Estadio III.** El carcinoma se extiende hasta la pared pélvica. En la exploración rectal no existe espacio libre de tumor entre el propio tumor y la pared pélvica. El tumor afecta al tercio inferior de la vagina.

**Estadio IV.** El carcinoma se extiende más allá de la pelvis verdadera o infiltra la mucosa de la vejiga o

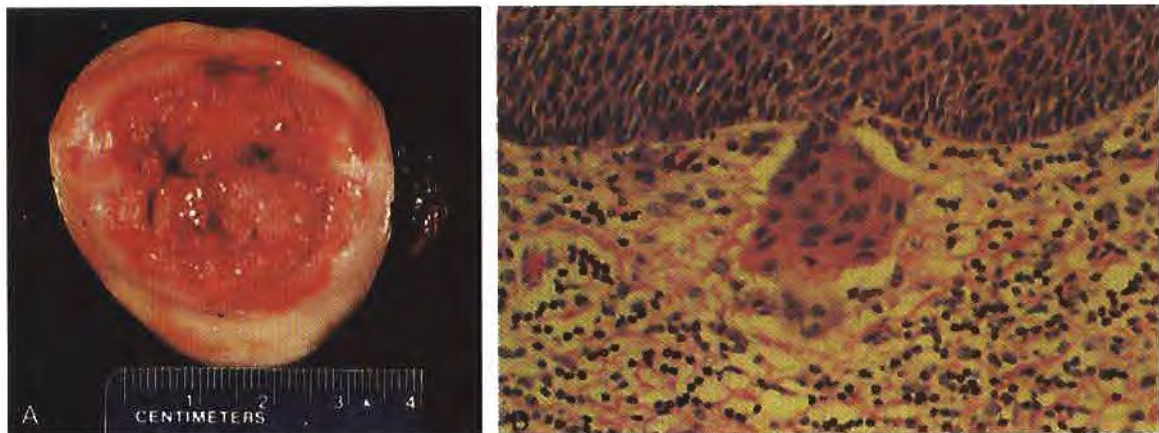


Figura 24-22

Espectro del carcinoma infiltrante del cuello uterino. A, Carcinoma del cuello bien avanzado. B, Infiltración precoz del estroma en una neoplasia intraepitelial del cuello uterino.

el recto. Obviamente, este estudio incluye los casos con diseminación metastásica.

El 10 al 25% de los carcinomas cervicales son **adenocarcinomas, carcinomas adenoescamosos, carcinomas indiferenciados** u otros tipos histológicos infrecuentes. Supuestamente, los adenocarcinomas se originan en las glándulas endocervicales. Su aspecto macroscópico y su evolución son similares a las de los carcinomas epidermoides, y con frecuencia se asocian al VPH tipo 18, aunque afectan a un grupo de edad ligeramente mayor<sup>46</sup>. Los carcinomas adenoescamosos presentan patrones glandulares y escamosos mixtos, y parecen originarse a partir de las células de reserva en la capa basal del epitelio endocervical. Suelen presentar un pronóstico menos favorable que el del carcinoma epidermoide en estadio similar. Los adenocarcinomas de células claras del cuello uterino en mujeres con exposición al DES son similares a los que se observan en la vagina y que han sido descritos previamente.

**Evolución clínica.** Se desprende de lo anteriormente expuesto que el cáncer del cuello uterino y sus lesiones precursoras evolucionan lentamente en el transcurso de muchos años. En este intervalo, el único signo de enfermedad puede ser la descamación de células anómalas del cuello uterino. Por estas razones, se acepta habitualmente que los frotis de Papanicolaou deben realizarse en todas las mujeres después de que inician su vida sexual activa. La disminución en la frecuencia de fallecimientos por cáncer cervical sería teóricamente mayor si todas las mujeres fueran estudiadas mediante pruebas de exploración selectiva y si se incrementase al máximo la precisión en la detección de alteraciones en los frotis de Papanicolaou.

El examen citológico descubre simplemente la posible presencia de una lesión cervical precancerosa o de un cáncer; no hace un diagnóstico absoluto del mismo, pues es imprescindible el estudio histológico de muestras de biopsia adecuadas. La identificación de las alteraciones es más fácil mediante el examen colposcópico del cuello uterino, en el que las lesiones de NIC se caracterizan por la presencia de placas blancas en el cuello uterino después de aplicar ácido acético sobre el mismo<sup>39</sup>. Además, pueden apreciarse unas imágenes punteadas o un peculiar mosaico vascular. Los dibujos vasculares muy anormales acompañan con regularidad al cáncer infiltrante del cuello uterino. En último término, cuando estos tumores se manifiestan clínicamente suelen producir hemorragia vaginal irregular, leucorrea, dolor o sangrado con el coito, y disuria.

Las formas de tratamiento para la neoplasia epidermoide del cuello uterino dependen del estadio del tumor; el tratamiento de las lesiones precursoras comprende el seguimiento mediante frotis de Papanicolaou (para las lesiones de grado leve), la crioterapia, el láser y la escisión con asa de alambre y la biopsia en cono. Los cánceres infiltrantes suelen obligar a la histerectomía y las lesiones avanzadas a la radiación. Aproximadamente 1 de cada 500 pacientes con un NIC III tratado desarrolla finalmente un cáncer infiltrante. El pronóstico y la supervivencia de los carcinomas infiltrantes depende en gran medida del estadio en que el cáncer se descubre por primera vez.

Con los recursos terapéuticos actuales, la supervivencia a los 5 años está en torno al 80 ó 90 % en el estadio I, al 75 % en el estadio II, al 35 % en el estadio III, y al 10 a 15 % en los cánceres del estadio IV. La mayor parte de las pacientes con un cáncer en estadio IV muere como consecuencia de la extensión local del tumor (p. ej., dentro y alrededor de la vejiga urinaria y de los uréteres, con obstrucción ureteral, pielonefritis e hiperazotemia) más que por las metástasis a distancia.



## Cuerpo del útero y endometrio

El útero, estimulado constantemente por las hormonas, desprovisto mensualmente de su mucosa endometrial, y habitado periódicamente por un feto, está sujeto a una serie de procesos patológicos, los más frecuentes de los cuales se deben a desequilibrios endocrinos, a complicaciones del embarazo y a proliferaciones neoplásicas. Junto con las lesiones que afectan al cuello, las lesiones del cuerpo del útero y del endometrio justifican el gran número de consultas ginecológicas.

### HISTOLOGÍA ENDOMETRIAL EN EL CICLO MENSTRUAL

El establecimiento de la fecha del ciclo menstrual según el aspecto histológico del endometrio es útil clínicamente para evaluar el estado hormonal, documentar la ovulación y deter-

minar las causas de hemorragia endometrial e infertilidad. Podemos empezar con la descamación de la mitad o los dos tercios superiores del endometrio durante el período menstrual (Fig. 24-23). El tercio basal no responde a los esteroides ováricos y queda retenido al finalizar el flujo menstrual. Desde el tercio basal de esta fase proliferativa preovulatoria del ciclo se produce un crecimiento extremadamente rápido de las glándulas y el estroma (fase proliferativa). Las glándulas son estructuras tubulares rectas revestidas por células cilíndricas pseudoestratificadas, regulares y altas. Las imágenes de mitosis son numerosas y no existen signos de secreción de moco ni de vacuolización (Fig. 24-24A). El estroma endometrial está constituido por células fusiformes muy agrupadas que presentan escaso citoplasma y abundante actividad mitótica.

En el momento de la ovulación, el endometrio reduce su crecimiento e interrumpe su actividad mitótica durante los

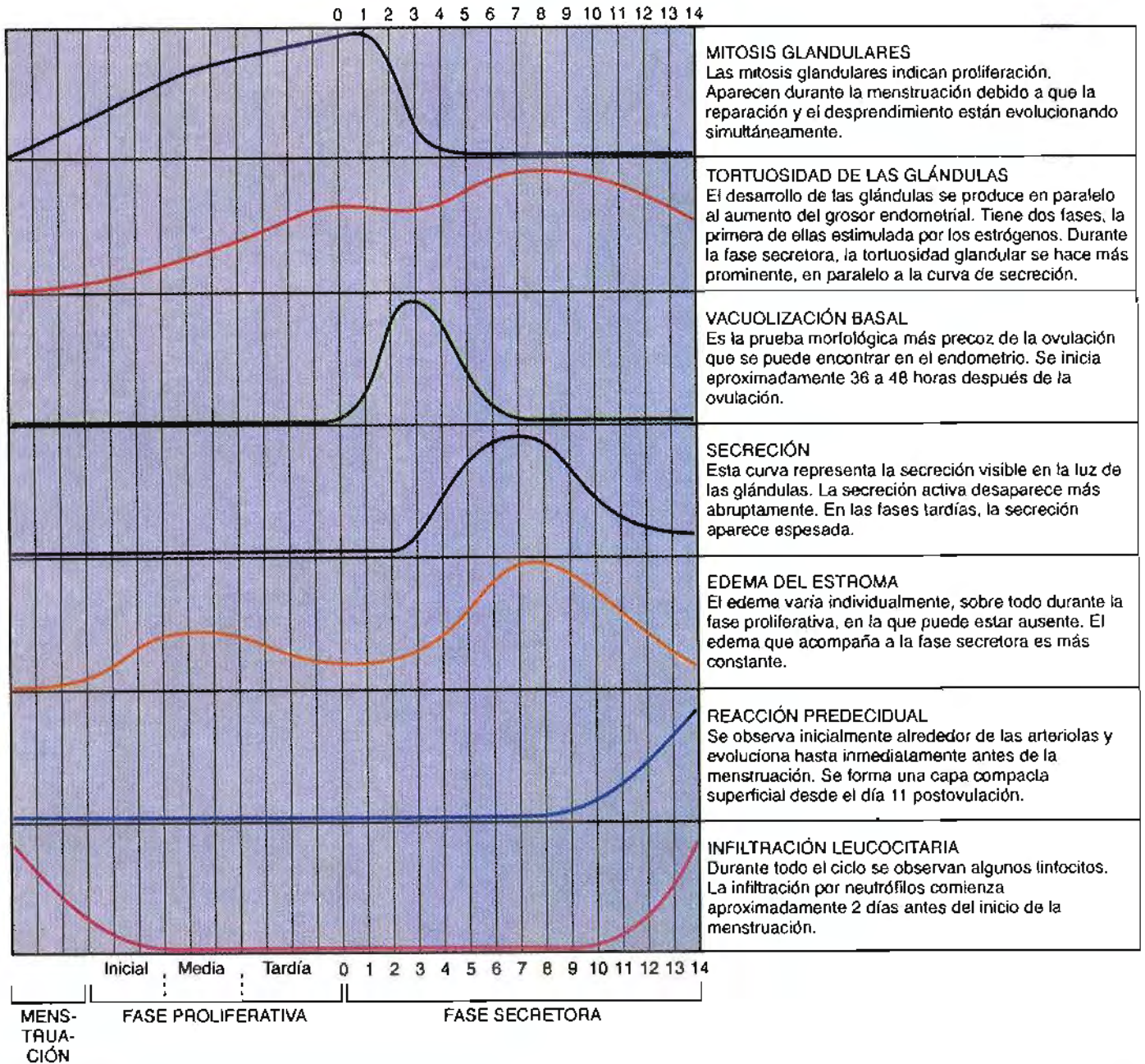


Figura 24-23

Cambios cuantitativos aproximados en los siete criterios histológicos que han demostrado ser más útiles para establecer la fecha del ciclo menstrual en la que se encuentra el endometrio humano. (Modificado de Noyes RW: Normal phases of the endometrium. En Norris HJ, et al (eds.): The Uterus. Baltimore, Williams and Wilkins, 1973.)

días inmediatamente posteriores a la ovulación. El endometrio postovulatorio se caracteriza inicialmente por la presencia de vacuolas de secreción basales bajo el núcleo de las células epiteliales glandulares (figa 24-24B). Esta actividad secretora es más llamativa durante la tercera semana del ciclo menstrual, cuando las vacuolas basales se desplazan hasta quedar por encima de los núcleos. Hacia la cuarta semana, aparecen secreciones en la luz de las glándulas. Cuando la secreción es máxima, entre los días 18 y 24, las glándulas se dilatan. Durante la

cuarta semana, las glándulas son tortuosas y presentan un aspecto aserrado cuando el corte pasa por su eje longitudinal (Fig. 24-5). Este aspecto aserrado o en «dientes de sierra» queda acentuado por el agotamiento secretor y la disminución de tamaño de las glándulas.

Los cambios del estroma en la fase secretora tardía son importantes para establecer la fecha en la que se encuentra el endometrio, y consisten en la aparición de arteriolas espirales prominentes durante los días 21 a 22. Se produce un aumento

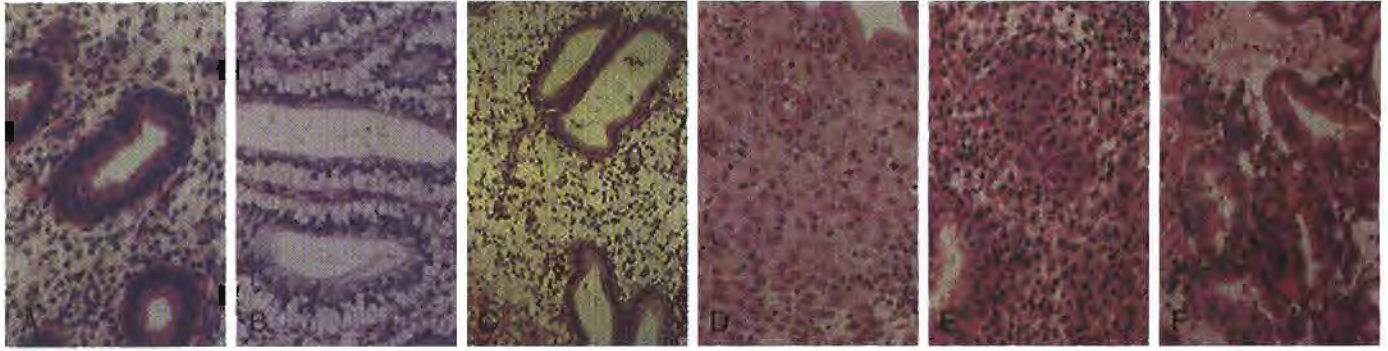


Figura 24-24

Características histológicas del ciclo menstrual, incluyendo la fase proliferativa con mitosis (A), la fase secretora inicial con vacuolas subnucleares (B) seguida del agotamiento secretor (C), cambios preciduales (D), granulocitos del estroma (E) y fragmentación del estroma al inicio de la menstruación (F) (véase el texto).

considerable en la matriz extracelular y gran cantidad de edema entre las células estromales (Fig. 24-24C), que se continúa durante los días 23 a 24 con hipertrofia de las células del estroma, acumulación de eosinofilia citoplásmica (cambio precidual) y reaparición de las mitosis en el estroma (Fig. 24-24D). Los cambios preciduales se diseminan por toda la capa funcional (la parte superior que responde a hormonas) durante los días 24 a 28, y se acompañan de neutrófilos dispersos y algunos linfocitos (Fig. 24-24E), que no implican inflamación. A continuación, se produce la desintegración de la capa funcional con salida de sangre al estroma, lo que señala el inicio de la descamación menstrual (Fig. 24-24F).

La fase proliferativa cursa con actividad mitótica en las células glandulares y del estroma; la ovulación se confirma por la presencia de vacuolización basal prominente en las células del epitelio glandular, el agotamiento secretor o la aparición de cambios preciduales. Obviamente, la ovulación no se puede confirmar durante la fase proliferativa ni en las fases tardías de la descamación endometrial, cuando sólo existe capa basal.

## TRASTORNOS ENDOMETRIALES FUNCIONALES (HEMORRAGIA UTERINA DISFUNCIONAL)

Durante la etapa de reproducción activa, el endometrio está involucrado constantemente en la dinámica de su desprendimiento y regeneración. Este proceso está regulado por la elevación y el descenso de las hormonas hipofisarias y ováricas, y la regulación depende de que en el momento oportuno se produzca la debida liberación de las hormonas y de las cantidades absolutas y relativas de las mismas. Las alteraciones de esta delicada sintonización pueden conllevar una serie de trastornos, como la atrofia, los cambios proliferativos o secretores anormales, y la hiperplasia<sup>46</sup>.

Con mucha diferencia, el problema más frecuente es que se produzca una hemorragia durante los períodos menstruales o entre ellos. Hay muchas causas de hemorragia uterina anormal, y varían según los distintos grupos de edad de la mujer (Tabla 24-2). En algunos casos, la hemorragia se debe a una

lesión orgánica bien definida, como un leiomioma submucoso, un pólipo endometrial o un adenocarcinoma; pero el mayor grupo lo constituyen las llamadas hemorragias uterinas disfuncionales. Éstas se definen como hemorragias anormales debidas a la existencia de un trastorno funcional y no a una lesión orgánica del endometrio o del útero<sup>46</sup>.

## Ciclo anovulatorio

En la mayoría de los casos, la hemorragia disfuncional se produce por la aparición de un ciclo anovulatorio, que se debe a un estímulo estrogénico excesivo y prolongado sin que ocurra la fase progestacional que normalmente sigue a la ovulación. Con menos frecuencia, la falta de ovulación se debe a: 1) un trastorno endocrino, como enfermedad del tiroides, de la suprarrenal o un tumor hipofisario; 2) una lesión primaria del ovario, como los tumores funcionantes del ovario (tumores de células de la granulosa-teca) o los ovarios poliquísticos (véase la sección correspondiente a los ovarios), o 3) un trastorno

Tabla 24-2. CAUSAS DE HEMORRAGIA UTERINA ANÓMALA SEGÚN EL GRUPO DE EDAD

Grupo de edad	Causas
Prepuberal	Pubertad precoz (hipotalámica, hipofisaria u ovárica)
Adolescencia	Ciclo anovulatorio
Edad reproductora	Complicaciones del embarazo (aborto, enfermedad trofoblástica, embarazo ectópico) Lesiones orgánicas (leiomioma, adenomiosis, pólipos, hiperplasia endometrial, carcinomas) Ciclo anovulatorio Hemorragia ovulatoria disfuncional (p. ej., fase lútea insuficiente)
Perimenopáusica	Ciclo anovulatorio Descamación irregular Lesiones orgánicas (carcinoma, hiperplasia, pólipos)
Posmenopáusica	Lesiones orgánicas (carcinoma, hiperplasia, pólipos) Atrofia endometrial

metabólico generalizado, como obesidad excesiva, desnutrición intensa y cualquier enfermedad sistémica crónica. Sin embargo, en la mayor parte de las pacientes, los ciclos anovulatorios son inexplicables, y se producen probablemente por desequilibrios hormonales sutiles. Los ciclos anovulatorios son más frecuentes en los períodos de la menarquía y la perimenopausia.

La ausencia de ovulación da lugar a una estimulación prolongada y excesiva del endometrio por los estrógenos. En tales circunstancias, las glándulas endometriales sufren ligeros cambios estructurales, como la dilatación quística (endometrio proliferativo persistente). También puede producirse el desprendimiento del estroma fuera del momento normalmente programado (desprendimiento «menstrual anovulatorio») y sin signos de actividad endometrial (Fig. 24-25). Otras consecuencias más graves de la falta de ovulación se estudian bajo el epígrafe Hiperplasia endometrial.

### Fase luteínica insuficiente

Esta denominación se refiere a la aparición de una función insuficiente del cuerpo lúteo y a la escasa producción de progesterona, junto con un ciclo ovulatorio anormal. Clínicamente, este proceso suele manifestarse por esterilidad y hemorragias más intensas, unas veces, y por amenorrea, otras. La biopsia endometrial efectuada en una fecha que, según los cálculos, es posterior a la ovulación muestra un endometrio secretor que, sin embargo, no presenta los cambios secretorios que le corresponden por la fecha.

### Cambios endometriales inducidos por los anticonceptivos orales

Como se podría esperar, el consumo de anticonceptivos orales a base de esteroides sintéticos u obtenidos del ovario produce una serie de cambios endometriales, según el esteroide utilizado y su dosis. Una forma frecuente de respuesta es el

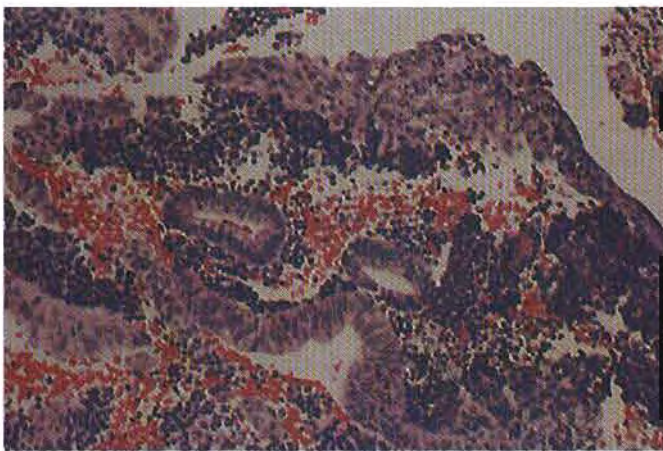


Figura 24-25

Endometrio anovulatorio con fragmentación del estroma. Se puede observar la fragmentación estromal entre las glándulas de tipo proliferativo.

aspecto discordante entre las glándulas y el estroma<sup>47</sup>, generalmente con glándulas inactivas en medio de un estroma que muestra células grandes con citoplasma abundante, que recuerdan a la decidua del embarazo. Cuando se interrumpe el tratamiento, el endometrio vuelve a normalizarse. Todos estos cambios se han reducido al mínimo con los nuevos anticonceptivos que son eficaces en dosis bajas.

### Cambios en la menopausia y la posmenopausia

Como la menopausia se caracteriza por ciclos anovulatorios, pueden aparecer transitoriamente alteraciones estructurales de las glándulas endometriales, seguidas de insuficiencia ovárica y de atrofia del endometrio. Como se verá más adelante, un elemento integrante de los ciclos anovulatorios y de la producción ininterrumpida de estrógenos son las hiperplasias leves acompañadas de dilatación quística de las glándulas. Si esto va seguido de atrofia completa del ovario y de pérdida de la estimulación, la dilatación quística puede permanecer mientras el estroma del ovario y el epitelio de las glándulas sufren atrofia. En este caso, se produce la llamada atrofia quística. Estos cambios quísticos no deben confundirse con la hiperplasia quística, que es más activa y que muestra signos de proliferación del estroma y de las glándulas.

### PROCESOS INFLAMATORIOS

El endometrio y el miometrio son bastante resistentes a las infecciones, sobre todo porque el endocervix normal forma una barrera que se opone a la propagación de las infecciones en dirección ascendente. De ahí que, aunque la inflamación crónica del cuello uterino sea un hallazgo esperado, y a menudo insignificante, se convierta en un problema cuando aparece en el endometrio fuera de la fase menstrual. La endometritis aguda es poco frecuente y se limita a las infecciones bacterianas que surgen después de un parto o un aborto. La retención de los productos de la concepción es el factor predisponente habitual, y los agentes causales son los estreptococos hemolíticos del grupo A, a los estafilococos y a otras bacterias. La reacción inflamatoria se limita principalmente al intersticio y es completamente inespecífica. La eliminación de los fragmentos retenidos de la gestación por medio de un legrado va seguida de una rápida remisión de la infección.

### Endometritis crónica

La inflamación crónica del endometrio se observa en los siguientes contextos: 1) en las pacientes que padecen EIP crónica; 2) en la cavidad endometrial del posparto o el postaborto, como consecuencia, en general, de restos del embarazo retenidos; 3) en las pacientes con dispositivos anticonceptivos intrauterinos (DIU), y 4) en la tuberculosis, bien sea por una diseminación miliar o, más frecuentemente, como consecuencia del drenaje de los exudados de una salpingitis tuber-

culosa. Esto último es considerablemente raro en los países occidentales. En todos estos casos, la endometritis crónica representa una enfermedad secundaria, y en esas circunstancias tiene una causa discernible.

En un 15 % de los casos aproximadamente, esa causa primaria no es evidente, aunque hay células plasmáticas visibles (que no se encuentran en el endometrio normal) junto con macrófagos y linfocitos (Fig. 24-26). Algunas mujeres que presentan esta endometritis crónica inespecífica tienen molestias ginecológicas como hemorragias anormales, dolor, exudación y esterilidad. Puede estar implicada *Chlamydia*, y su presencia se asocia frecuentemente a infiltrados celulares inflamatorios de tipo agudo (leucocitos polimorfonucleares) y crónico (p. ej., linfocitos y células plasmáticas). Los microorganismos causales pueden cultivarse o no<sup>30,31,48</sup>. Es importante saber que está indicado administrar antibióticos porque pueden evitarse otras secuelas (p. ej., salpingitis).

## ADENOMIOSIS

La interfase endometriometrial suele estar bien delimitada. Sin embargo, algunas glándulas del endometrio pueden extenderse por debajo de esta interfase, formando nidos profundos dentro del miometrio y produciendo un proceso que se conoce como adenomiosis. Su causa se desconoce; aparece aproximadamente en un 15 a 20 % de los úteros. La adenomiosis produce expansión (aumento de tamaño) de la pared uterina y puede verse en el examen macroscópico como pequeños quistes muy numerosos. Microscópicamente, se observan nidos irregulares de estroma endometrial, con glándulas o sin ellas, distribuidos en el miometrio y separados de la capa basal por al menos una distancia de 2 a 3 mm. En algunas pacientes, la consecuencia más importante de la adenomiosis está relacionada con el desprendimiento del endometrio durante el ciclo menstrual (Fig. 24-27). La hemorragia en el interior de estos pequeños nidos adenomiosícos produce menorragias, dismenorrea en forma de cólicos, dispareunia y dolores pelvianos, especialmente durante el período premenstrual.

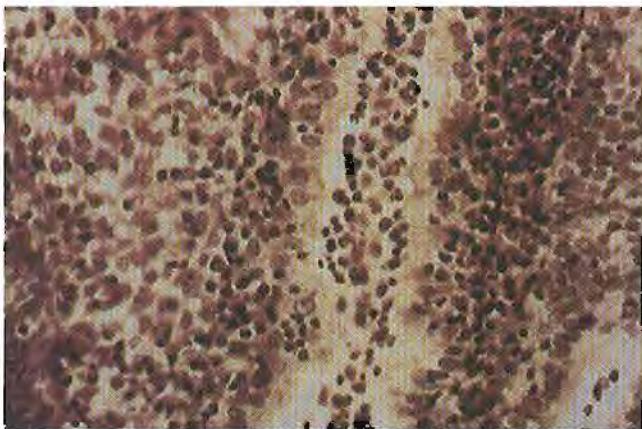


Figura 24-26

Endometritis crónica con infiltrados inflamatorios y leucocitos en la luz glandular.



Figura 24-27

Adenomiosis. Una variante infrecuente con nidos de endometrio funcionando que dan lugar a focos de quistes hemorrágicos en el interior de la pared uterina.

## ENDOMETRIOSIS

La endometriosis es el término que se utiliza para describir la presencia de estroma o de glándulas endometriales en localizaciones anormales, fuera del útero. Aparece en los siguientes sitios, por orden descendente de frecuencia: 1) ovarios; 2) ligamentos del útero; 3) tabique rectovaginal; 4) peritono pelviano; 5) cicatrices de laparotomía, y 6) raras veces, en el ombligo, vagina, vulva o apéndice.

La endometriosis es un proceso clínico importante; suele causar infertilidad, dismenorrea, dolor pélvico y otros problemas. Este trastorno es principalmente una enfermedad de las mujeres en edad de reproducción, con mayor frecuencia en el tercer y cuarto decenios, y afecta aproximadamente al 10 % de las mujeres.

Se han propuesto tres posibles explicaciones para el origen de estas lesiones dispersas, que no son mutuamente excluyentes (Fig. 24-28).

1. Teoría de la regurgitación: la menstruación retrógrada a través de los trompas se produce de manera regular incluso en mujeres normales, y podría dar lugar a la diseminación del tejido endometrial en la cavidad peritoneal.
2. La teoría metastásica: el endometrio se podría originar directamente del epitelio celómico que, en última instancia, es el origen de la propia mucosa endometrial.
3. La teoría de la diseminación vascular o linfática: esta teoría podría explicar la presencia de lesiones de endometriosis en los pulmones o los ganglios linfáticos, un fenómeno que no es explicable por las dos primeras teorías.

También se han postulado factores genéticos, hormonales e inmunitarios para explicar la mayor susceptibilidad de algunas mujeres a la endometriosis. Teniendo en cuenta el hallazgo de citocromo P450 aromatasas en el tejido endometriósico, pero no en el endometrio normal, se ha sugerido que el tejido de la

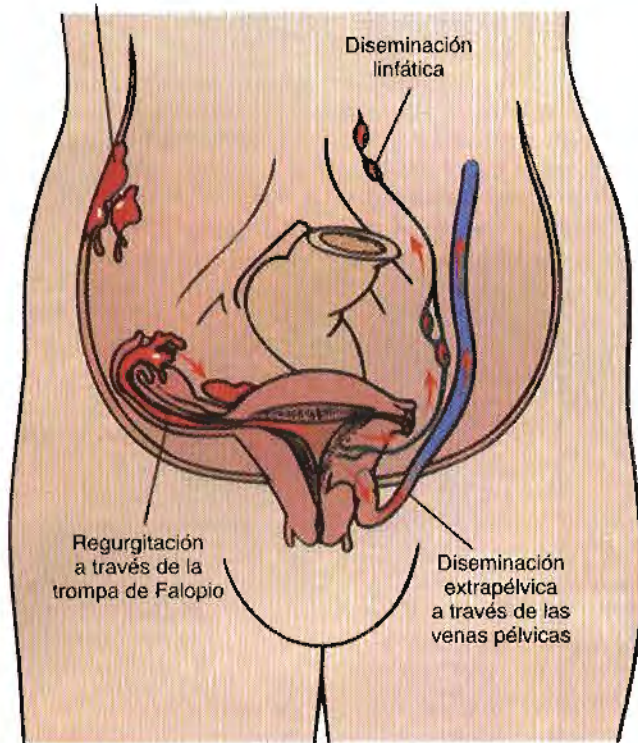
Diferenciación metaplásica  
del epitelio celómico

Figura 24-28

Posibles orígenes de los implantes de la endometriosis.

endometriosis posee por sí mismo la capacidad de sintetizar sus propios estrógenos mediante esta enzima<sup>49</sup>. En éste y otros estudios se sugieren diferencias bioquímicas importantes entre el tejido endometriósico y el endometrio uterino normal.

**MORFOLOGÍA.** Los focos de endometrio están casi constantemente bajo la influencia de las hormonas ováricas y sujetos, por tanto, a los cambios menstruales cíclicos, como es la hemorragia periódica. Esto da origen a la aparición de nódulos de color rojo azulado o pardo amarillento en las superficies serosas del lugar afectada o inmediatamente por debajo de los mismos. Cuando la enfermedad es extensa, la organización de las hemorragias produce grandes adherencias fibrosas entre las trompas, los ovarios y otras estructuras, y desaparición del saco de Douglas. Los ovarios pueden aparecer intensamente deformados por grandes espacios quísticos (de 3 a 5 cm de diámetro) que están llenos de restos sanguíneos de color marrón y que forman los llamados «quistes de chocolate» (Fig. 24-29A).

El diagnóstico histológico de la endometriosis suele ser fácil de establecer, pero puede ser difícil en casos de larga duración, en los que el tejido endometrial está diseminado o borrado por el tejido fibroso. El diagnóstico histológico de la endometriosis exige el hallazgo de dos de los tres datos siguientes: glándulas endometriales, estroma y pigmento de hemosiderina (Fig. 24-29B).

**Evolución clínica.** Los signos y síntomas suelen consistir en intensa dismenorrea, dispareunia y dolores pelvianos debidos a las hemorragias que aparecen en la pelvis y a las adherencias perituterinas. El dolor al defecar indica afectación de la pared rectal, y la disuria refleja la afectación de la serosa de la vejiga urinaria. Pueden aparecer trastornos intestinales cuando se afecta el intestino delgado. Las irregularidades menstruales son frecuentes, y la esterilidad es la primera manifestación en un 30 a 40 % de las mujeres. Raras veces, pueden aparecer tumores malignos en las lesiones de endometriosis.

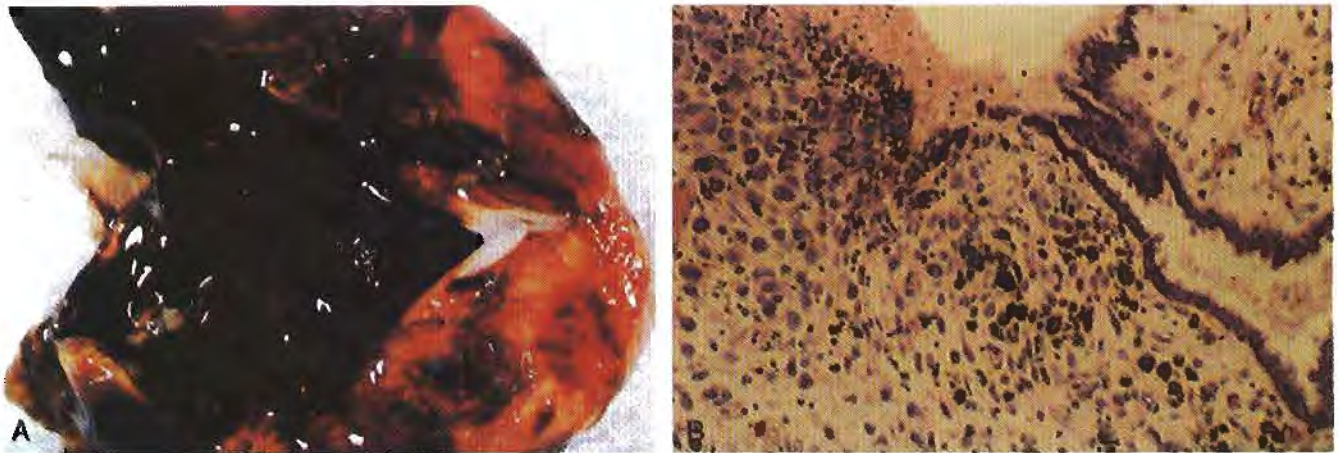


Figura 24-29

Endometriosis. A. Este ovario ha sido cortado para demostrar la presencia de un gran quiste endometriósico que contiene material necrótico de color marrón formado por sangre degenerada (quiste de chocolate). B. Revestimiento de un quiste endometriósico en una mujer embarazada. A la derecha se observa una glándula endometrial; a la izquierda, el estroma endometrial con células grandes características de transformación decidual. En el centro se observan numerosos macrófagos que contienen hemosiderina.



## PÓLIPOS ENDOMETRIALES

Los pólipos endometriales son masas sésiles de tamaño variable que sobresalen en la cavidad endometrial. Pueden ser únicos o múltiples, y suelen tener de 0.5 a 3 cm de diámetro, aunque a veces son grandes y pediculados. Los pólipos pueden ser asintomáticos o pueden causar hemorragias anormales si se ulceran o sufren necrosis. Histológicamente, los hay de dos tipos: 1) los formados por un endometrio funcional, que sufre cambios cíclicos paralelos a los del endometrio, y 2) los constituidos por endometrio hiperplásico, que son más frecuentes y suelen ser de la variedad quística. A veces, estos pólipos aparecen asociados a una hiperplasia endometrial generalizada y su crecimiento es sensible al efecto de los estrógenos, pero no muestran respuesta a la progesterona (Fig. 24-30). En los pólipos endometriales puede aparecer, raramente, un adenocarcinoma. Se han observado también pólipos endometriales asociados a la administración de tamoxifeno, un antiestrógeno muy usado en el tratamiento del cáncer de mama<sup>50</sup>. Los estudios citogenéticos indican que las células del estroma de los pólipos endometriales pertenecen al mismo clon con ordenaciones cromosómicas (6p21), indicando que las alteraciones genéticas pueden intervenir en su aparición<sup>51</sup>.

## HIPERPLASIA ENDOMETRIAL

La hiperplasia endometrial es otra causa de hemorragia patológica, que se distingue de la anovulación típica por la

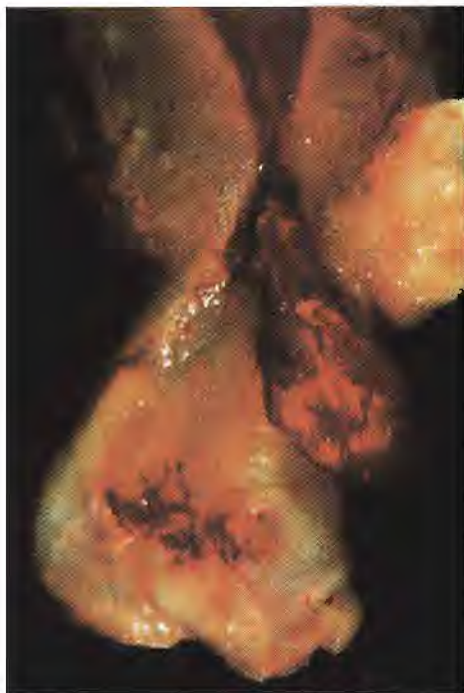


Figura 24-30

Pólipo endometrial que se proyecta mediante un fino tallo en la zona de unión del endometrio (a la izquierda) y el endocérvis (a la derecha).

intensidad de las alteraciones del epitelio glandular que se observan en el endometrio. La hiperplasia endometrial merece atención especial por su relación con el carcinoma endometrial. Hace más de 40 años que Hertig y Sommers<sup>52</sup> defendieron una evolución progresiva de los cambios endometriales, que desde la hiperplasia y pasando por una serie de cambios del endometrio, produce finalmente, en algunos casos, un carcinoma del endometrio. Desde entonces, numerosos estudios han confirmado en gran parte el potencial maligno de algunas hiperplasias endometriales y la idea de que la atipia glandular es un espectro continuo que culmina, en algunos casos, en el carcinoma<sup>51</sup>.

Como ya se ha mencionado previamente, la hiperplasia endometrial está relacionada con un nivel anormalmente alto y prolongado de estimulación estrogénica, acompañado de disminución o ausencia de la actividad progestacional. Por tanto, la hiperplasia aparece más a menudo alrededor de la menopausia o asociada a una anovulación persistente en mujeres más jóvenes. Las afecciones que dan lugar a esa hiperplasia son: la enfermedad poliquística del ovario (incluido el síndrome de Stein-Leventhal), los tumores ováricos funcionantes de células de la granulosa, la función cortical excesiva (hiperplasia del estroma cortical) y la administración prolongada de estrógenos (tratamiento estrogénico sustitutivo). Éstas son las mismas influencias que, según algunos autores, tienen importancia patogénica en una parte de los carcinomas endometriales, como se expondrá más adelante.

**MORFOLOGÍA.** La hiperplasia endometrial ofrece un espectro continuo de alteraciones de la arquitectura de las glándulas, de la citología y del modelo de crecimiento epitelial, y su importancia aumenta en función de la intensidad de estos cambios.

Las **hiperplasias de bajo grado** son la hiperplasia simple y la hiperplasia compleja. La **hiperplasia simple**, conocida también como hiperplasia leve o quística, se caracteriza por la presencia de alteraciones de intensidad variable en la arquitectura de las glándulas, que producen irregularidades en la morfología de las glándulas junto con alteraciones quísticas. El patrón de crecimiento epitelial y la citología son análogos a los del endometrio proliferativo, aunque las mitosis no son tan pronunciadas (Fig. 24-31A). El estroma que se encuentra entre las glándulas también suele estar aumentado. Estas lesiones raras veces evolucionan hacia un adenocarcinoma; la hiperplasia quística evoluciona muchas veces hacia la atrofia quística, en la que la atrofia afecta al epitelio y al estroma. La **hiperplasia compleja**, también denominada hiperplasia adenomatosa sin atipia, muestra un aumento del número y tamaño de las glándulas endometriales, además de glándulas apiñadas de tamaños desiguales y de formas irregulares. Estas glándulas sufren «gemación», es decir, evaginaciones digitiformes que penetran en el estroma endometrial adyacente. El epitelio de revestimiento puede ofrecer un aspecto más estratificado que la hiperplasia simple, pero su contorno es regular y sin que la atipia citológica sea llamativa (Fig. 24-31B). Cuando falta la atipia celular, menos del 5 % de estas lesiones evolucionan a un carcinoma.

Las **hiperplasias de alto grado** suelen denominarse **hiperplasia atípica** o hiperplasia adenomatosa

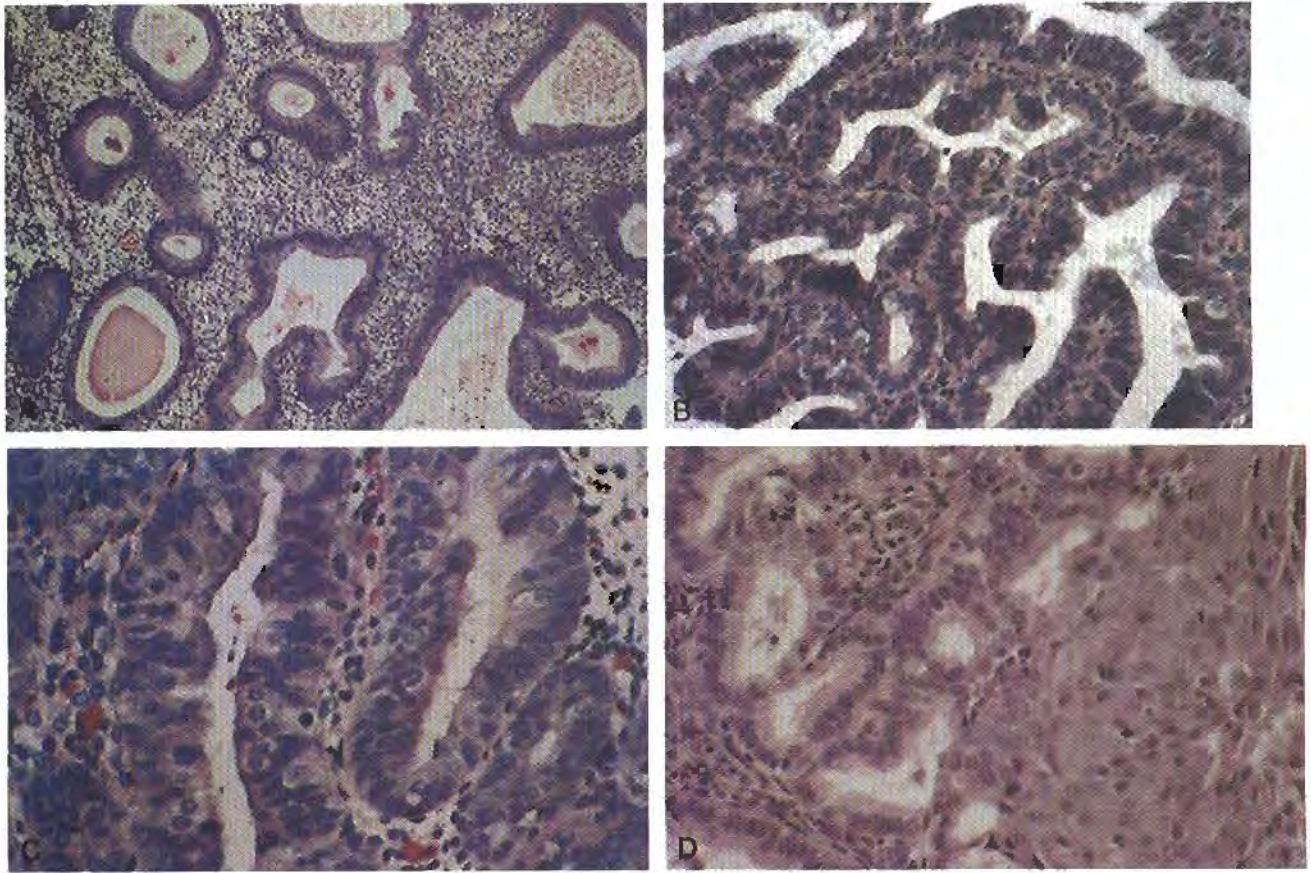


Figura 24-31

Hiperplasias de bajo grado del endometrio: A, Simple (quistica); B, Compleja. Ambas lesiones presentan una estratificación o atipia epitelial mínima. C, Hiperplasia de alto grado (atípica) con estratificación epitelial y atipia celular. D, Hiperplasia endometrial con metaplasia escamosa.

con atipia. Además del mayor agrupamiento de las glándulas y de su mayor complejidad, el revestimiento epitelial es irregular y se caracteriza por su estratificación y por sus imágenes festoneadas con forma de penachos. Lo más importante es que hay atipia celular con citomegalia, pérdida de la polaridad celular, hiperchromatismo, prominencia de los núcleos y alteración del cociente núcleo-citoplasma (Fig. 24-31C). Son frecuentes las figuras mitóticas. Se pueden anticipar que en las formas más intensas, la atipia citológica y estructural pueden asemejarse a las de un adenocarcinoma, y que sin histerectomía es imposible hacer una distinción exacta entre la hiperplasia atípica y el cáncer. En un estudio, el 23 % de las pacientes con hiperplasia atípica presentó finalmente un adenocarcinoma<sup>53</sup>. En otro estudio en el que las hiperplasias fueron tratadas únicamente con progesterona, el 50 % de las hiperplasias persistió a pesar del tratamiento, el 25 % recidivó, y el otro 25 % evolucionó hacia un carcinoma<sup>54</sup>.

Muchas hiperplasias endometriales presentan alteraciones de la diferenciación celular (metaplasia), como la presencia de metaplasia escamosa, de células ciliadas y mucinosas (Fig. 24-31D). La interpretación de la hiperplasia endometrial puede ser muy

subjetiva y, por tanto, es difícil establecer una clasificación precisa. Debido a ello, en cualquier evaluación de una lesión hiperplásica es importante que el anatomopatólogo señale el grado de atipia de una manera claramente comprensible para el médico. La selección de la terminología diagnóstica puede significar la diferencia entre un tratamiento cíclico con progesterona, por un lado, y un tratamiento continuo con dosis elevadas de progesterona o bien histerectomía (o ambos), por otro lado.

## TUMORES MALIGNOS

### Carcinoma de endometrio

El carcinoma endometrial es el cáncer infiltrante más frecuente del aparato genital femenino y representa el 7 % de todos los cánceres infiltrantes de la mujer, excluido el cáncer de piel. Anteriormente, era mucho menos frecuente que el cáncer de cuello uterino, pero el diagnóstico más precoz y la extirpación de las NIC, por un lado, y el aumento de la incidencia de los carcinomas endometriales en grupos de edad más jóvenes, por otro, han hecho que la proporción entre ambos tumores se invierta. Hay actualmente 34 000 nuevos cánceres endome-

triales al año, frente a los 13 000 nuevos cánceres infiltrantes del cuello uterino. A pesar de su elevada frecuencia, los cánceres endometriales suelen aparecer en las mujeres posmenopáusicas y producen hemorragias (posmenopáusicas) anormales. Esto favorece el diagnóstico precoz y la curación en fases más tempranas.

**Incidencia y patogenia.** El carcinoma del endometrio es poco frecuente en las mujeres menores de 40 años de edad. Su incidencia es máxima en las mujeres de 55 a 65 años. Se observa mayor frecuencia de esta neoplasia en: 1) la obesidad; 2) la diabetes (se observa tolerancia anormal a la glucosa en más del 60 %); 3) hipertensión arterial, y 4) esterilidad (a menudo, las mujeres que presentan cáncer de endometrio son nulíparas o han tenido un solo parto, y refieren una historia de irregularidades menstruales compatibles con ciclos anovulatorios). Raras veces se observa un carcinoma endometrial y un cáncer de mama en la misma paciente<sup>55</sup>.

En términos de posible patogenia, pueden identificarse dos grupos de cáncer endometrial en general. El primero y mejor estudiado aparece sobre un fondo de estimulación estrogénica prolongada y de hiperplasia endometrial<sup>56</sup>. Ambos procesos, la hiperplasia y el cáncer, parecen estar relacionados. En primer lugar, ambos están también relacionados con la obesidad y los ciclos anovulatorios. En segundo lugar, las mujeres con tumores ováricos secretores de estrógenos están más expuestas a sufrir un cáncer endometrial. En tercer lugar, el cáncer endometrial es sumamente raro en las mujeres con agenesia ovárica y en las que fueron castradas en las edades tempranas de la vida. En cuarto lugar, el tratamiento sustitutivo con estrógenos se asocia a aumento del riesgo en las mujeres, y la administración prolongada de DES a los animales de experimentación

puede producir pólipos, hiperplasia y carcinoma endometriales. Por último, en las mujeres posmenopáusicas hay una mayor síntesis de estrógenos en la grasa corporal a partir de los precursores suprarrenales y ováricos de los andrógenos, un hallazgo que puede explicar, en gran parte, por qué hay más riesgo de cáncer endometrial acompañando al aumento de edad y a la obesidad. Los carcinomas endometriales que se asocian a los factores de riesgo que se acaban de mencionar tienden a ser más diferenciados y a imitar, por su aspecto histológico, a las glándulas endometriales normales (*endometrioides*). Este grupo de tumores se asocia generalmente a un pronóstico más favorable<sup>56</sup>.

Un segundo subgrupo de pacientes con cáncer endometrial presenta con menor frecuencia los estigmas del hiperestrinismo o de una hiperplasia previa, y adquiere la enfermedad a una edad, en promedio, algo más avanzada. En este grupo los tumores son, en general, menos diferenciados, y comprenden tumores que parecen subtipos de los carcinomas del ovario (*carcinomas serosos*). En conjunto, estos tumores tienen peor pronóstico que los relacionados con los estrógenos. Algunos tumores endometrioides se han asociado a inestabilidad de microsátelites, y los subtipos serosos están relacionados con una expresión excesiva de *p53*<sup>57,58</sup>.

**MORFOLOGÍA.** El carcinoma de endometrio aparece, macroscópicamente, como un tumor polipoide localizado o como un tumor difuso que afecta a toda la superficie endometrial (Fig. 24-32A). Su diseminación se produce en general después de infiltrar el miometrio, desde donde se extiende hasta las es-

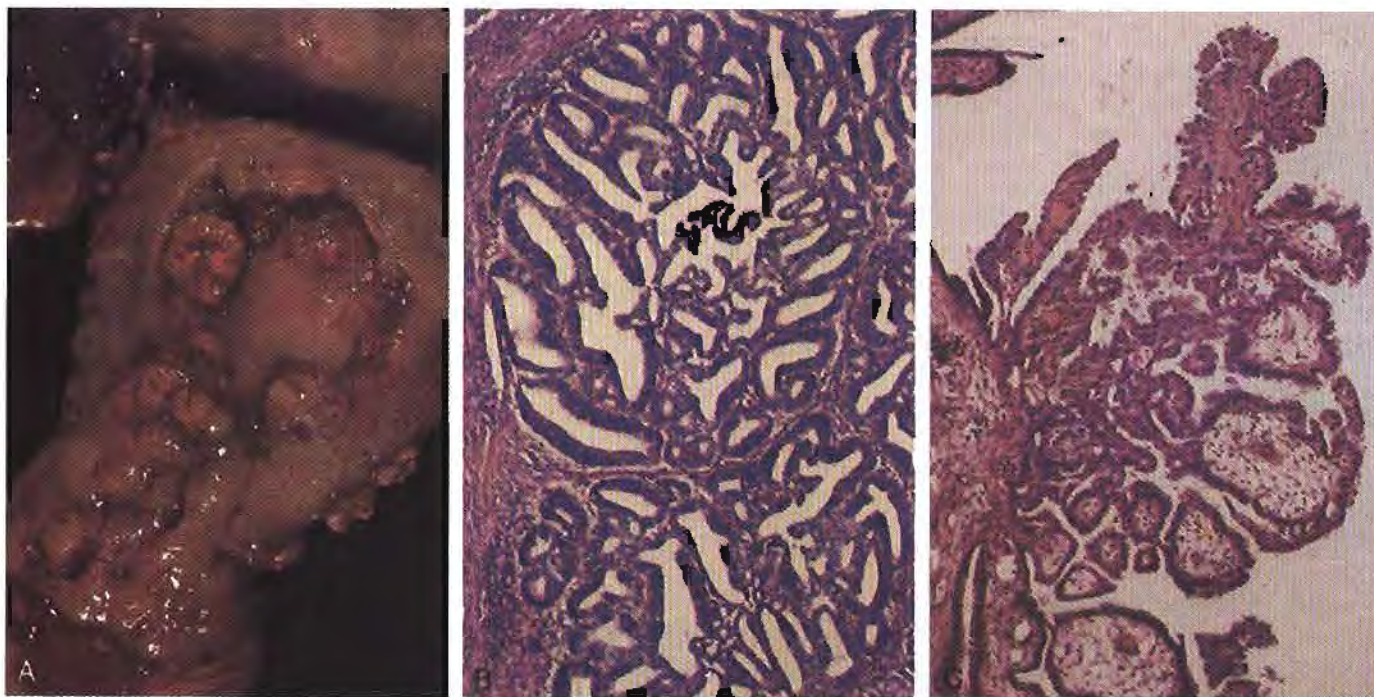


Figura 24-32

A. Adenocarcinoma endometrial con una masa protruyente en el fondo del útero. B. Adenocarcinoma endometrial bien diferenciado. Las glándulas se identifican con más dificultad debido a que el epitelio se dispone con un patrón confluyente sin estroma interpuesto. C. Carcinoma papilar seroso del endometrio.

estructuras periuterinas por contigüidad directa. La diseminación a los ligamentos anchos puede originar una masa clínicamente palpable. Por último, se produce la invasión de los ganglios linfáticos regionales y, en fases tardías, el tumor puede ser transportado por la sangre hasta los pulmones, el hígado, los huesos y otros órganos. En ciertas variedades, concretamente en el carcinoma papilar seroso, la afectación relativamente superficial del endometrio puede acompañarse de una extensa diseminación peritoneal del tumor, apuntando a otras vías de propagación distintas a la de la invasión directa (es decir, las vías tubérica o linfática).

Histológicamente, la mayoría de los carcinomas endometriales (alrededor del 85 %) son **adenocarcinomas**, que se caracterizan por unas estructuras glandulares mejor o peor definidas revestidas por células epiteliales cilíndricas estratificadas con características malignas (Fig. 24-32B). Clásicamente, se distinguen: los tumores bien diferenciados (grado 1), que forman estructuras glandulares fácilmente reconocibles; los moderadamente diferenciados (grado 2), que muestran glándulas bien formadas mezcladas con áreas sólidas de células malignas; y los poco o mal diferenciados (grado 3), caracterizados por áreas sólidas de células con glándulas fácilmente visibles y con mayor grado de atipias nucleares y de actividad mitótica.

Los tumores bien diferenciados son aquéllos que presentan diferenciación endometriode. Entre el 2 y el 20 % de los carcinomas endometriodes contiene focos de diferenciación escamosa. Los elementos escamosos son con mayor frecuencia histológicamente benignos (lo que se denomina **adenocarcinoma con metaplasia escamosa** o, más tradicionalmente, **adenoacantoma**) cuando acompañan a adenocarcinomas bien diferenciados. Con menor frecuencia, los carcinomas endometriodes moderadamente o mal diferenciados contienen elementos escamosos que presentan un aspecto francamente maligno. Estos tumores también han sido denominados **carcinomas adenoescamosos** cuando más del 10 % de la superficie tumoral es de tipo escamoso<sup>59</sup>.

Aunque la clasificación como un adenocarcinoma mal diferenciado requiere normalmente una pérdida de la diferenciación glandular y la presencia de áreas sólidas, hay dos tipos histológicos que se comportan como tumores mal diferenciados, independientemente de su grado de diferenciación, y que son el **carcinoma papilar seroso** y el **carcinoma de células claras** (Fig. 24-32C). Los carcinomas serosos, sobre todo, son una forma muy agresiva de cáncer uterino<sup>60</sup>.

La clasificación en estadios del adenocarcinoma endometrial es la siguiente<sup>61</sup>:

**Estadio I.** Carcinoma circunscrito al cuerpo uterino propiamente dicho.

**Estadio II.** Carcinomas que afectan al cuerpo y al cuello del útero.

**Estadio III.** Carcinoma que se extiende fuera del útero pero no fuera de la pelvis verdadera.

**Estadio IV.** Carcinoma extendido fuera de la pelvis o que afecta claramente a la mucosa de la vejiga o el recto.

También pueden distinguirse varios estadios según el tipo histológico del adenocarcinoma, como sigue:

**G1.** Adenocarcinoma bien diferenciado.

**G2.** Adenocarcinoma bien diferenciado con zonas parcialmente sólidas.

**G3.** Carcinoma indiferenciado parcial o totalmente sólido, incluidos los carcinomas serosos y los de células claras.

**Evolución clínica.** El carcinoma de endometrio puede ser asintomático en algunos períodos de tiempo, pero lo habitual es que produzca hemorragias vaginales irregulares con leucorrea excesiva. En las primeras fases, puede no dar lugar a aumento alguno del tamaño del útero. Las posibilidades de identificar al tumor mediante frotis de Papanicolaou son variables y es más probable en los carcinomas serosos, de los cuales se desprenden racimos de células disgregadas. Finalmente, el diagnóstico tiene que ser confirmado mediante legrado y estudio histológico del tejido.

Como se podría prever, el pronóstico depende principalmente del estadio clínico del proceso en el momento de descubrirse, así como de su grado de extensión y tipo histológico. En Estados Unidos, la mayor parte de las mujeres (alrededor del 80 %) presenta clínicamente una enfermedad en estadio I, y desde el punto de vista histológico presenta un tumor bien o moderadamente diferenciado. La cirugía, sola o combinada con la radioterapia, logra una supervivencia de casi el 90 % a los 5 años cuando se trata de un tumor en estadio I. Esta cifra desciende al 30 a 50 % en los tumores en estadio II y a menos del 20 % en las otras fases más avanzadas de la enfermedad.

## TUMORES MÜLLERIANOS MIXTOS Y TUMORES MESENQUIMATOSOS

En conjunto, los sarcomas constituyen un 5 % o menos de los tumores del útero; los tumores mesodérmicos mixtos, los leiomiomas y los sarcomas del estroma endometrial son las variedades más frecuentes.

### Tumores müllerianos mixtos malignos (carcinosarcomas)

Los tumores müllerianos mixtos malignos son adenocarcinomas endometriales en los que se ha producido una diferenciación mesenquimatosa maligna (del estroma)<sup>62</sup>. Se les denomina tumores mixtos porque están formados por elementos malignos glandulares y del estroma (sarcomatosos), y los del estroma tienden a diferenciarse en diversos componentes mesodérmicos malignos de naturaleza muscular, cartilaginosa o incluso osteoide. Posiblemente, ambos elementos proceden inicialmente de la misma célula, una idea que se apoya en el hecho de que las células del estroma se tiñen a menudo con los marcadores de las células epiteliales. Los carcinosarcomas aparecen en mujeres posmenopáusicas y se

manifiestan de forma parecida al adenocarcinoma, con hemorragias después de la menopausia. Muchas pacientes afectadas relatan el antecedente de haber recibido radioterapia con anterioridad.

**MORFOLOGÍA.** Estos tumores tienen un aspecto macroscópico más carnoso que los adenocarcinomas, pueden ser voluminosos y de forma polipoide y, a veces, sobresalen a través del orificio del cuello. En el estudio histológico, los tumores consisten en un adenocarcinoma mezclado con elementos del estroma (sarcomatosos); otras veces, el tumor puede mostrar dos componentes distintos y separados, uno epitelial y otro mesenquimatoso. Los componentes sarcomatosos pueden ser similares a tejidos extrauterinos (es decir, células musculares estriadas, cartilago, tejido adiposo y hueso).

El pronóstico está condicionado principalmente por la profundidad de la infiltración y por el estadio. Al igual que el carcinoma endometrial, el pronóstico puede depender también del grado de malignidad y del tipo de adenocarcinoma, siendo peor en la forma de diferenciación serosa. Llama la atención que los tumores müllerianos mixtos suelen metastatizar como adenocarcinomas. Estos tumores son muy malignos y la tasa de supervivencia a los 5 años es del 25 al 30 %<sup>62</sup>.

## TUMORES DEL MIOMETRIO

### Leiomiomas

Los leiomiomas son los tumores más frecuentes en la mujer y en términos coloquiales se les conoce como fibromas. Estos tumores se encuentran al menos en un 25 % de las mujeres en edad de reproducción activa y son más frecuentes en las de raza negra. Estos tumores responden a los estrógenos; regresan o incluso se calcifican después de la castración o la menopausia y sufren un rápido aumento de tamaño durante el embarazo. Su causa se desconoce, aunque, de la misma forma que en los pólipos endometriales, las anomalías cromosómicas pueden desempeñar un papel en su patogenia<sup>63</sup>.

**MORFOLOGÍA.** Los leiomiomas son tumores bien delimitados, redondeados, duros y de color blanco-grisáceo cuyo tamaño varía desde nódulos pequeños escasamente visibles hasta tumores masivos que ocupan la pelvis. Excepto en casos infrecuentes, se observan en el miometrio del cuerpo uterino. Sólo de manera infrecuente afectan a los ligamentos uterinos, el segmento uterino inferior o el cuello uterino. Pueden aparecer en el interior del miometrio (**intramurales**), inmediatamente por debajo del endometrio (**submucosos**) (Fig. 24-33A), o bajo la serosa (**subserosos**).

Independientemente de su tamaño, el aspecto arremolinado característico de los haces de músculo liso en la superficie de corte hace que estas lesiones sean fácilmente identificables en el estudio macroscópico. Los tumores de mayor tamaño pueden presentar áreas de reblandecimiento con color amarillento-marrón o rojo (degeneración roja).

En el estudio histológico, el leiomioma está constituido por haces arremolinados de células musculares lisas que imitan la arquitectura del miometrio no afectado (Fig. 24-33B). Habitualmente, las células musculares individuales tienen un tamaño y forma uniformes, y presentan un núcleo ovalado y alargado con prolongaciones citoplásmicas delgadas y bipolares. Las imágenes de mitosis son escasas. Entre las variantes benignas de leiomioma se encuentran los tumores atípicos o bizarros (simplicísticos) con atipia nuclear y células gigantes, así como los leiomiomas celulares. Un dato importante es que ambas formas contienen un índice mitótico bajo. Una variante extremadamente infrecuente, el leiomioma metastatizante benigno, es un tumor uterino que se extiende a través de los vasos y que alcanza órganos distantes, con mayor frecuencia el pulmón.

Los leiomiomas del útero, incluso los de gran tamaño, pueden ser asintomáticos. Los síntomas más importantes son los producidos por los leiomiomas submucosos, como hemorragias anormales, compresión de la vejiga (polaquiuria), dolores bruscos (si se rompen los vasos nutricios) y disminución de la fecundidad. Los miomas de las mujeres embarazadas aumentan la frecuencia de abortos espontáneos, de presentaciones fetales anómalas, inercia e inactividad uterina durante el parto y hemorragias posparto. La transformación maligna (leiomiomasarcoma) dentro de un leiomioma es sumamente rara.

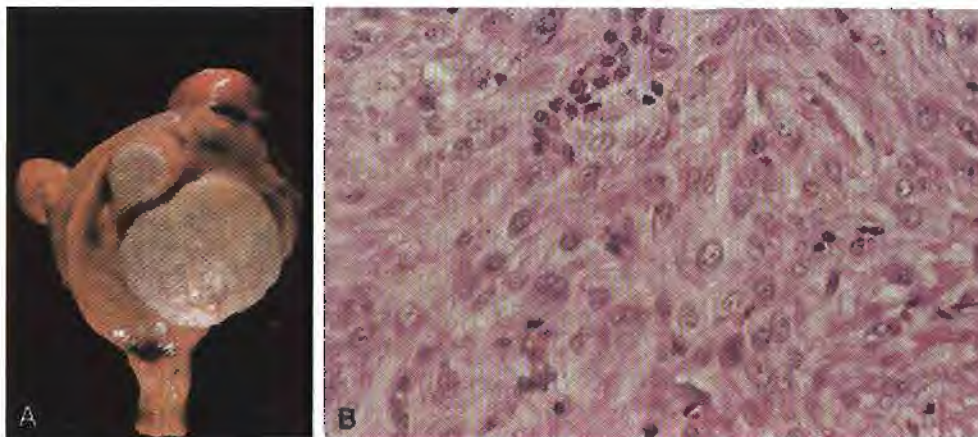


Figura 24-33

A, Leiomiomas del miometrio. El útero se ha abierto para mostrar los tumores que protruyen en la cavidad endometrial y que muestran un aspecto firme y blanquecino al corte. B, Leiomioma con células musculares lisas fusiformes, regulares y bien diferenciadas.

## Leiomiomas

Estas neoplasias malignas poco frecuentes aparecen *de novo* directamente en el miometrio o en el estroma endometrial, con diferenciación hacia músculo liso. Su posible origen a partir de un leiomioma previo es un tema discutido, y la mayor parte de los autores cree que esta posibilidad es sumamente rara.

**MORFOLOGÍA.** Los leiomiomas crecen dentro del útero de dos formas algo distintas: como masas carnosas y voluminosas que infiltran la pared uterina, o como masas polipoides que sobresalen en la luz del útero (Fig. 24-34A). Histológicamente, presentan diversos grados de atipia, desde tumores extremadamente bien diferenciados hasta los tumores anaplásicos que tienen las alteraciones citológicas propias de los sarcomas de crecimiento acelerado (Fig. 24-34B). La distinción entre leiomiomas y leiomiomas se basa en la combinación del grado de atipia nuclear, del índice mitótico y de la necrosis de carácter zonal. Con pocas excepciones, los tumores malignos, con atipia celular o sin ella, tienen 10 o más mitosis por cada 10 campos microscópicos de gran aumento (X400). Si el tumor tiene atipias nucleares o células grandes (epitelioides), cinco mitosis por cada 10 campos de gran aumento son suficientes para justificar el diagnóstico de malignidad<sup>64, 65</sup>. Entre las excepciones, que son infrecuentes, están los leiomiomas con actividad mitótica que se observan en algunas mujeres muy jóvenes o en embarazadas,

debiéndose tener mucho cuidado para no interpretar estas neoplasias como malignas. Un pequeño porcentaje de tumores de músculo liso puede ser imposible de clasificar y se denomina tumores de músculo liso con «potencial maligno incierto»<sup>65</sup>.

Los leiomiomas tienen la misma frecuencia antes y después de la menopausia, siendo su incidencia máxima entre los 40 y 60 años. Estos tumores tienen una asombrosa tendencia a recidivar después de extirparlos, y más de la mitad de los casos acaban metastatizando por vía sanguínea en órganos distantes, como los pulmones, el esqueleto y el cerebro. También se ha observado su diseminación por toda la cavidad abdominal. La supervivencia a los 5 años es de alrededor del 40 %. Las formas bien diferenciadas tienen mejor pronóstico que las lesiones anaplásicas, cuya tasa de supervivencia a los 5 años es muy baja, del 10 al 15 %, aproximadamente.

## Tumores del estroma endometrial

En el estroma endometrial se forman a veces neoplasias cuyos elementos pueden parecerse mucho o recordar solamente a las células normales del estroma. Como la mayoría de las neoplasias, pueden estar bien o mal diferenciadas. Las neoplasias del estroma se clasifican en tres grupos: 1) nódulos del estroma benignos; 2) sarcomas del estroma de bajo grado de malignidad, o miosis del estroma endolinfática, y 3) sarcomas del estroma endometrial.

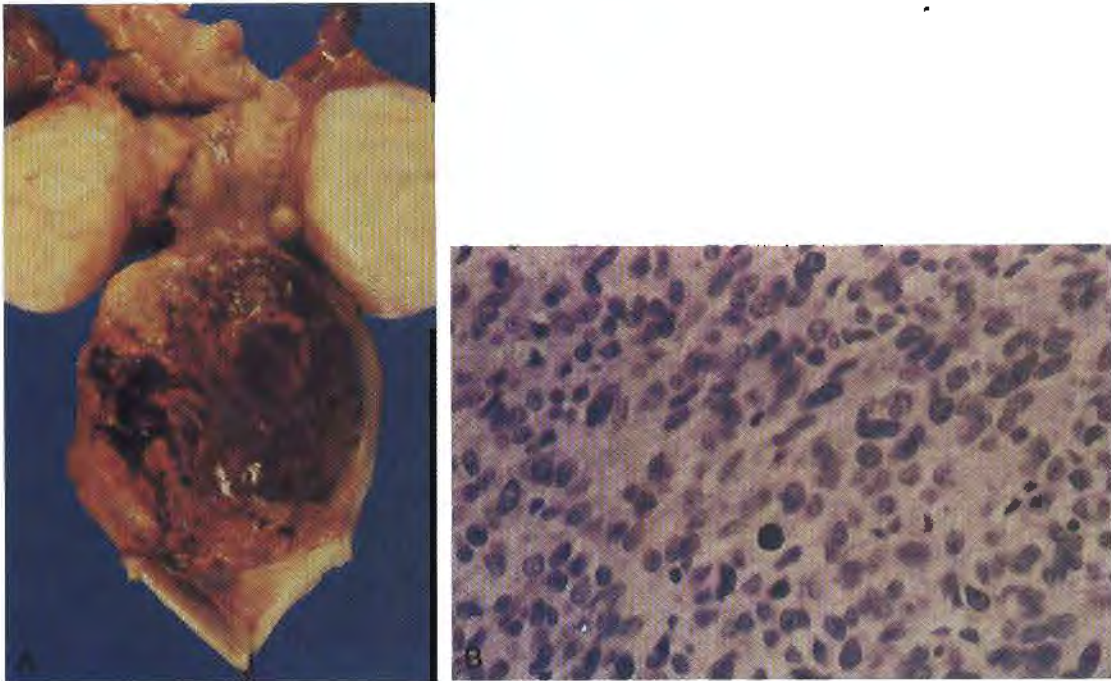


Figura 24-34

Leiomiomas. A, Una gran masa tumoral hemorrágica distiende la parte inferior del cuerpo uterino y aparece rodeada por dos leiomiomas. B, Las células tumorales son irregulares y presentan núcleos hiper cromáticos.

El *nódulo del estroma* es un conglomerado bien circunscrito de células del estroma endometrial localizado en el miometrio y con pocas consecuencias. El *sarcoma del estroma de bajo grado* está formado por un estroma endometrial bien diferenciado situado entre los haces musculares del miometrio y se distingue de los nódulos del estroma porque penetra en los vasos linfáticos, de ahí el nombre de *miosis del estroma endolinfática*. La mitad de estos tumores aproximadamente recidiva algunas veces al cabo de 10 a 15 años; la aparición de metástasis a distancia y la muerte por las metástasis tumorales

se produce en un 15 %, aproximadamente, de los casos. El *sarcoma del estroma endometrial* es la variante francamente maligna de los tumores del estroma. Estos tumores infiltran el estroma, tienen bordes mal delimitados y sus células muestran diversos grados de atipia, existiendo tumores muy indiferenciados con células tumorales gigantes, pleomórficas y con numerosas mitosis. Al igual que en todos los sarcomas, estos cánceres invaden los vasos y son capaces de producir metástasis diseminadas. Las tasas de supervivencia a los 5 años son, en promedio, del 50 %.



## Trompas de Falopio

Los procesos patológicos más frecuentes de estas estructuras son las inflamaciones, seguidas en orden de frecuencia por el embarazo tubárico (ectópico) (véase más adelante en este capítulo) y la endometriosis.

### PROCESOS INFLAMATORIOS

La *salpingitis purulenta* puede ser causada por cualquiera de los microorganismos piógenos, siendo frecuente que intervenga más de uno. Los gonococos siguen siendo la causa de más del 60 % de las salpingitis supuradas, mientras que las clamidias son otro factor menos frecuente. Estas infecciones tubáricas forman parte de la EIP descrita anteriormente en este capítulo.

La *salpingitis tuberculosa* es sumamente rara en Estados Unidos y es probable que no represente más del 1-2 % de todas las formas de salpingitis. Sin embargo, es más frecuente en otras partes del mundo, donde la tuberculosis tiene mayor prevalencia, y es una causa importante de esterilidad en esas regiones.

### TUMORES Y QUISTES

Las lesiones primarias más frecuentes de la trompa de Falopio (excluida la endometriosis) son unos quistes diminutos,

translúcidos, de 0.1 a 2 cm, llenos de un líquido seroso claro, y que se llaman quistes paratubáricos. Las variedades más grandes de estos quistes se encuentran cerca de las fimbrias del extremo final de las trompas o en los ligamentos anchos, y se llaman *hidátides de Morgagni*. Se supone que estos quistes se forman a partir de los conductos de Müller y tienen poca más que importancia académica.

Los tumores de la trompa de Falopio son poco frecuentes. Entre los tumores benignos están los *tumores adenomatoides* (mesoteliomas), que aparecen en la subserosa de la trompa o, a veces, en el mesosálpinx. Estos pequeños nódulos son totalmente similares a los ya descritos en relación con los testículos o los epidídimos (Capítulo 23) y su naturaleza es benigna. El *adenocarcinoma* de las trompas de Falopio es raro y tiene una arquitectura papilar con diferenciación tubárica (papilar serosa). Como estos tumores pocas veces se diagnostican cuando todavía están circunscritos a las trompas, tienen mal pronóstico. Para distinguir un cáncer primario de la trompa de una metástasis de origen ovárico o endometrial, la masa tumoral debe estar situada en la trompa, afectar a su luz y originarse en la mucosa.



## Ovarios

Las lesiones que más a menudo se encuentran en el ovario son los quistes benignos o funcionantes y los tumores. Las inflamaciones intrínsecas del ovario (ooforitis) son poco frecuentes, y acompañan habitualmente a la inflamación de las trompas. Raras veces se observa un proceso inflamatorio primario que afecta a los ovarios (ooforitis autoinmunitaria) y que produce esterilidad.

### QUISTES FUNCIONALES NO NEOPLÁSICOS

#### Quistes foliculares y luteínicos

Los quistes foliculares del ovario son tan frecuentes que prácticamente son fisiológicos. Se forman a partir de los fo-

lículos de Graaf o de los folículos que se han roto y que se cierran inmediatamente después.

**MORFOLOGÍA.** Estos quistes suelen ser múltiples. Su tamaño es variable y puede alcanzar los 2 cm de diámetro, están llenos de un líquido seroso claro y aparecen revestidos por una membrana grisácea y brillante. En ocasiones, superan los 2 cm de diámetro (quistes foliculares) y se diagnostican mediante palpación o ecografía, y pueden causar dolor pélvico. Las células de revestimiento de la granulosa se pueden identificar histológicamente cuando la presión intraluminal no ha sido excesiva. Las células de la teca externa presentan un citoplasma abundante y un aspecto pálido (luteinizadas). Como se expondrá más adelante, cuando esta alteración es intensa (hipertecosis), puede acabar produciendo una mayor elaboración de estrógenos y alteraciones del endometrio. Un proceso fisiológico llamativa que acompaña al embarazo es la hiperplasia teca-luteínica del embarazo, en la que la teca prolifera y puede formar pequeños nódulos en la corteza del ovario.

Los **quistes luteínicos** de la granulosa (cuerpos lúteos quísticos) se encuentran normalmente en el ovario. Estos quistes están tapizados por un borde de tejido luteínico amarillo y brillante que contiene células de la granulosa luteinizadas. En ocasiones, estos quistes se rompen y producen una reacción peritoneal. Más adelante, la combinación de hemorragias antiguas y fibrosis puede hacer difícil su diferenciación de los quistes endometriósicos.

## Ovarios poliquísticos e hipertecosis del estroma

En la enfermedad poliquística del ovario, la principal alteración anatomopatológica es la presencia de numerosos folículos quísticos o quistes foliculares. Cuando esto se asocia a oligomenorrea, se ha aplicado la denominación de *síndrome de Stein-Leventhal*. En estas pacientes, falta persistentemente la ovulación, y se observa obesidad (40 %), hirsutismo (50 %) y, raras veces, virilización<sup>66</sup>.

**MORFOLOGÍA.** Los ovarios suelen tener un tamaño doble de la normal, son de color blanco-grisáceo, tienen una corteza externa lisa y están tachonados por quistes subcorticales de 0,5 a 1,5 cm de diámetro. Histológicamente, la corteza muestra un engrosamiento superficial por debajo del cual se encuentran innumerables quistes foliculares con hiperplasia de la teca interna (hipertecosis folicular) (Fig. 24-35). La ausencia de cuerpos lúteos es un hecho frecuente, pero inconstante.

El fenómeno iniciador de la enfermedad poliquística del ovario no se conoce, pero teóricamente un aumento de la secreción de LH estimula a las células teca-luteínicas de los folículos, lo que origina una excesiva producción de andrógenos (androstenediona), que se convierte en estrona. Durante años,



Figura 24-35

Enfermedad del ovario poliquístico. A, La corteza ovárica revela la presencia de numerosos quistes simples. B, En la superficie de corte de la corteza se observan varios folículos quísticos subcorticales.

estas alteraciones endocrinas se atribuyeron a un trastorno funcional primario del ovario, ya que las grandes resecciones en cuña de los ovarios lograban algunas veces que se recuperara la fecundidad. En la actualidad, se supone que en la enfermedad poliquística del ovario existe una mala regulación de diversas enzimas implicadas en la biosíntesis de los andrógenos, como la insulina, los factores de crecimiento y las hormonas luteinizantes. También se han propuesto defectos genéticos<sup>67</sup>.

La *hipertecosis del estroma*, también llamada hiperplasia cortical del estroma, es un proceso del estroma ovárico que se observa habitualmente en mujeres posmenopáusicas, pero que puede combinarse con la enfermedad poliquística del ovario en mujeres más jóvenes. Se caracteriza por un aumento uniforme del tamaño del ovario (hasta 7 cm) que al corte muestra un aspecto entre blanco y bronceado. Suele haber afectación bilateral, y microscópicamente existe un estroma hiper celular con luteinización de las células del estroma, que se observan como nidos separados con citoplasma vacuolado. Las manifestaciones clínicas y los efectos sobre el endometrio son análogos a los de la enfermedad poliquística del ovario, aunque puede haber una notable virilización<sup>66</sup>.

## TUMORES DEL OVARIO

Los tumores del ovario son una de las neoplasias habituales de la mujer<sup>68,69</sup>. Entre los cánceres del aparato genital femenino, la incidencia del cáncer de ovario sólo es superada por la de los carcinomas del cuello uterino y del endometrio. El cáncer de ovario constituye el 6 % de todos los cánceres de la mujer y es la quinta forma de cáncer más frecuente en las mujeres de Estados Unidos (excluido el cáncer de piel). Además, como muchas de estas neoplasias ováricas no pueden descubrirse cuando empiezan a desarrollarse, representan un número desproporcionado de cánceres mortales en la mujer, siendo responsables de casi la mitad de las muertes por cáncer del aparato genital femenino. Hay muchas clases de tumores del ovario, tanto benignos como malignos. Alrededor del 80 % son benignos, y la mayoría de ellos aparecen en mujeres jóvenes, de edades comprendidas entre los 20 y los 45 años. Los tumores malignos abundan más en las mujeres de más edad, entre los 40 y los 65 años.

Los factores de riesgo para el cáncer de ovario están mucho peor definidos que los de otros cánceres genitales<sup>70</sup>, pero existe unanimidad sobre dos de ellos: la nuliparidad y los antecedentes familiares. Es más elevada la frecuencia de estos carcinomas en las mujeres solteras y en las casadas que han te-



nido pocos hijos. La disgenesia gonadal en las niñas se asocia a mayor riesgo para el cáncer de ovario. El riesgo de aparición de un cáncer de ovario en las mujeres de 40 a 59 años de edad que han tomado anticonceptivos orales es bajo<sup>71</sup>. El factor de riesgo más misterioso es el genético y el de los genes candidatos del huésped, que pueden estar alterados en las familias susceptibles (es decir, los genes del cáncer de ovario). Algunos de ellos se están estudiando y se exponen en el Capítulo 25. Las mutaciones en los genes *BRCA1*<sup>72</sup> y *BRCA2*<sup>73</sup> incrementan la susceptibilidad para el cáncer ovárico. Las mutaciones en el gen *BRCA1* se observan en aproximadamente el 5 % de las pacientes menores de 70 años con cáncer ovárico. La mayor parte de estos tumores son cistoadenocarcinomas serosos. Un 30 %, aproximadamente, de los cánceres de ovario expresan niveles elevados del oncogén *HER2/neu*, que tiene correlación con un pronóstico malo. En un 50 % de los carcinomas de ovario se encuentran mutaciones del gen supresor tumoral *p53* en el huésped<sup>74</sup>.

La clasificación de los tumores del ovario que se recoge en la Tabla 24-3 y en la Figura 24-36 es una versión simplificada de la clasificación histológica de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que divide a las neoplasias ováricas según el tejido de origen más probable. Actualmente, se cree que los tumores del ovario provienen, en último término, de uno de los tres elementos siguientes del ovario: 1) del epitelio celómico superficial que, embriológicamente, origina el epitelio de los conductos de Müller, es decir, las trompas de Falopio (células serosas cilíndricas ciliadas), el revestimiento endometrial (células cilíndricas, no ciliadas), y el de las glándulas endocervicales (células mucinosas no ciliadas); 2) de las células germinales, que emigran hasta el ovario desde el saco vitelino y que son pluripotenciales, y 3) del estroma ovárico, que incluye a los cordones sexuales, que son los precursores del dispositivo endocrino del ovario posnatal. Como suele ocurrir, hay un grupo de tumores que no encajan en esta clasificación y, finalmente, están los tumores secundarios o metastásicos, siendo el ovario un lugar donde metastatizan con frecuencia otros tumores.

Aunque algunos tumores tienen caracteres distintivos y son hormonalmente activos, la mayoría son tumores no funcionantes y tienden a producir síntomas leves hasta que alcanzan un gran tamaño. Los tumores malignos suelen estar diseminados fuera del ovario en el momento en que se realiza el diagnóstico. Algunos de estos tumores, sobre todo los epiteliales, tienden a ser bilaterales. En la Tabla 24-4 se enumeran estos tumores y sus variedades, y se indica la frecuencia con que aparecen de manera bilateral. Las manifestaciones habituales son el dolor y la distensión del abdomen, los síntomas del aparato urinario y del tracto gastrointestinal debidos a la compresión tumoral o a la infiltración cancerosa, y las hemorragias vaginales. Las formas benignas pueden ser totalmente asintomáticas y, en ocasiones, representan hallazgos inesperados que se descubren en una exploración abdominal o pelviana, o bien durante una intervención quirúrgica.

## Tumores del epitelio superficial (celómico)

La mayor parte de las neoplasias primarias del ovario pertenecen a este grupo. Hay tres tipos principales de tumores de

**Tabla 24-3. TUMORES OVÁRICOS (CLASIFICACIÓN DE LA OMS DE 1993)**

### Tumores del epitelio de superficie-estroma

- Tumores serosos
  - Benignos (cistoadenoma)
    - En los límites de la malignidad
  - Malignos (cistoadenocarcinoma seroso)
- Tumores mucinosos, de tipos endocervical e intestinal
  - Benignos
    - En los límites de la malignidad
  - Malignos
- Tumores endometrioides
  - Benignos
    - En los límites de la malignidad
  - Malignos
    - Del epitelio-estroma
      - Adenosarcoma
      - Tumor mesodérmico (mülleriano) mixto
- Tumores de células claras
  - Benignos
    - En los límites de la malignidad
  - Malignos
- Tumores de células de transición
  - Tumor de Brenner
  - Tumor de Brenner de malignidad intermedia
  - Tumor de Brenner maligno
  - Carcinoma de células de transición (de tipo no Brenner)

### Tumores de las cordones sexuales-estroma

- Tumores de células de la granulosa-estroma
  - Tumores de células de la granulosa
  - Tumores del grupo tecoma-fibroma
- Tumores de células de Sertoli-estroma; androblastomas
- Tumor de los cordones sexuales con túbulos anulares
- Ginandroblastoma
- Tumores de células esteroides (lipídicas)

### Tumores de células germinales

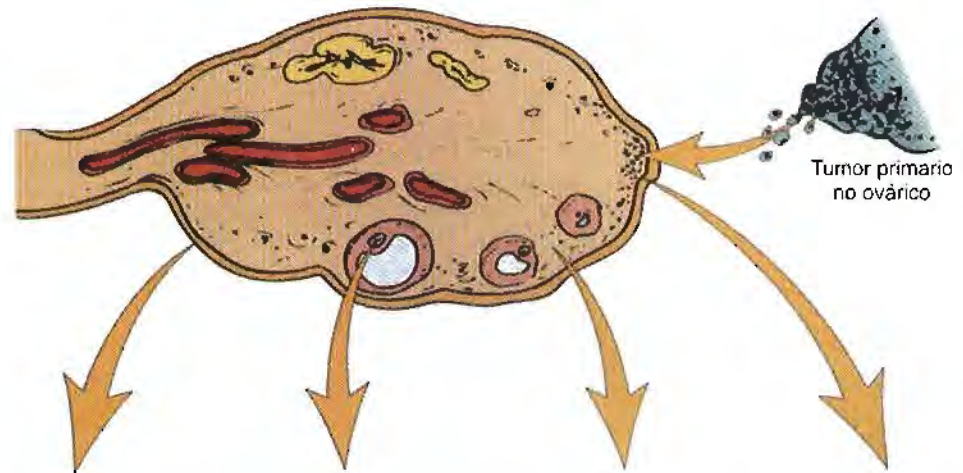
- Teratoma
  - Inmaduro
  - Maduro (adulto)
    - Sólido
      - Quístico (quiste dermoide)
    - Monodérmico (p. ej., estroma ovárico, carcinoide)
- Disgerminoma
- Tumor del seno endodérmico (tumor del saco vitelino)
- Tumores de células germinales mixtos

### Malignos, sin otra especificación

### Cáncer metastásico (procedente de un primario no ovárico)

Modificada de la clasificación de la OMS. (Cortesía del Dr. Robert Scully, Massachusetts General Hospital, Boston, MA.)

esta clase: serosos, mucinosos y endometrioides. Es frecuente que haya una mezcla de esos epitelios en el mismo tumor. Las neoplasias formadas por estas tres clases de células van desde las francamente benignas, y los tumores en los límites de la malignidad, hasta los que son claramente malignos<sup>69</sup>. El tamaño y la estructura de estos tumores es variable. Hay tumores pequeños e imperceptibles macroscópicamente, y tumores masivos que ocupan toda la pelvis e incluso la cavidad abdominal. Los elementos de estos tumores pueden ser áreas quísticas (cistoadenomas), áreas quísticas y fibrosas (cistoade-



ORIGEN	CÉLULAS DEL EPITELIO DE SUPERFICIE (tumores de células del epitelio de superficie-estroma)	CÉLULAS GERMINALES	CORDONES SEXUALES-ESTROMA	METÁSTASIS EN LOS OVARIOS
Frecuencia global	65 %-70 %	15 %-20 %	5 %-10 %	5 %
Proporción de tumores ováricos malignos	90 %	3 %-5 %	2 %-3 %	5 %
Grupo de edad afectado	20 + años	0-25 + años	Todas las edades	Variable
Tipos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumor seroso</li> <li>• Tumor mucinoso</li> <li>• Tumor endometriode</li> <li>• Tumor de células claras</li> <li>• Tumor de Brenner</li> <li>• Cistoadenofibroma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Teratoma</li> <li>• Disgerminoma</li> <li>• Tumor del seno endodérmico</li> <li>• Coriocarcinoma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fibroma</li> <li>• Tumor de células de la granulosa-teca</li> <li>• Tumor de células de Sertoli-Leydig</li> </ul>	

Figura 24-36

Derivación de los diferentes tumores ováricos y algunos datos sobre su frecuencia y distribución de edad.

**Tabla 24-4.** ALGUNOS DATOS DE FRECUENCIA DE LOS PRINCIPALES TUMORES OVÁRICOS

Tipo tumoral	Porcentaje de tumores ováricos malignos	Porcentaje que son bilaterales
Seroso	40	
Benigno (60 %)		25
En los límites de la malignidad (15 %)		30
Malignos (25 %)		65
Mucinoso	10	
Benigno (80 %)		5
En los límites de la malignidad (10 %)		10
Maligno (10 %)		20
Carcinoma endometriode	20	40
Carcinoma indiferenciado	10	—
Carcinoma de células claras	6	40
Tumor de células de la granulosa	5	5
Teratoma		15
Benigno (96 %)		
Maligno (4 %)	1	Infrecuente
Metastásicos	5	> 50
Otros	3	—

nofibromas) y áreas predominantemente fibrosas (adenofibromas). En el estudio macroscópico, el riesgo de malignidad aumenta en función de la cantidad de crecimiento epitelial sólido visible, que abarca las proyecciones papilares de los tumores blandos, las zonas tumorales engrosadas que tapizan los espacios quísticos, o el tejido sólido friable y necrótico que corresponde a zonas de necrosis.

Aunque se denominan epiteliales por su diferenciación, estos tumores proceden del mesotelio celómico y son vestigios muy expresivos de la capacidad de este tejido para evolucionar hacia el epitelio seroso (tubárico), endometriode (endometrio) y mucinoso (cuello uterino) que existe en el aparato genital normal de la mujer. La razón del predominio de estos tumores en el ovario es un misterio, pero parece tener relación con la incorporación del epitelio celómico a la corteza del ovario formando los quistes de inclusión mesoteliales. Esta incorporación se produce a través de la formación de adherencias superficiales, de atrofia acompañada de la aparición de pliegues epiteliales y de reparación de los sitios de la ovulación. La íntima asociación de los carcinomas del ovario con el mesotelio superficial del ovario o con los quistes de inclusión puede explicar la aparición de carcinomas extraováricos de histología muy parecida, que se forman a partir de residuos similares del epitelio celómico (la llamada endosalpingiosis) situados en el mesenterio.

## TUMORES SEROSOS

Estas frecuentes neoplasias quísticas están tapizadas por células epiteliales altas, cilíndricas y ciliadas, y están ocupadas por un líquido seroso claro. Aunque el término seroso describe acertadamente el líquido del quiste, se ha vuelto sinónimo del epitelio de tipo tubárico de estos tumores. Las variedades benigna, limítrofe (*borderline*) y maligna representan, en conjunto, el 30 % aproximadamente de todos los tumores del ovario. Alrededor del 75 % son benignos o de malignidad limítrofe, y el 25 % son malignos. Los cistoadenocarcinomas serosos representan el 40 %, aproximadamente, de todos los cánceres del ovario, y son los tumores malignos más frecuentes del ovario. Los tumores benignos y limítrofes predominan entre los 20 y los 50 años. Los cistoadenocarcinomas aparecen, en promedio, más adelante, aunque algunos casos familiares lo hacen más precozmente.

**MORFOLOGÍA.** Macroscópicamente, el tumor seroso típico contiene uno o unos pocos quistes de paredes fibrosas de 10 a 15 cm en promedio de diámetro, que alguna vez llegan incluso a los 40 cm. Los tumores benignos contienen un quiste liso y brillante sin engrosamiento epitelial ni proyecciones papilares pequeñas (es decir, un cistoadenoma papilar). Los tumores limítrofes contienen una cantidad creciente de prolongaciones papilares (Fig. 24-37A). Los indicios de probable malignidad son la mayor cantidad de tumor sólido o de masa tumoral papilar, la existencia de nódulos o de irregularidad de la masa tumoral y la fijación de la cápsula (Fig. 24-37B). Es frecuente la afectación bilateral, observándose en un 20 % de los cistoadenomas benignos, en un 30 % de los tumores limítrofes y en aproximadamente un 66 % de los cistoadenocarcinomas. Histológicamente, el epitelio de revestimiento está constituido por un epitelio cilíndrico con abundantes cilios en los tumores benignos (Fig. 24-38). Se pueden observar papilas microscópicas. Los tumores limítrofes contienen papilas estromales de complejidad creciente y con estratificación del epitelio y atipia nuclear, aunque no muestran un crecimiento infiltrante y destructivo del estroma (Fig. 24-39). Los cistoadenocar-

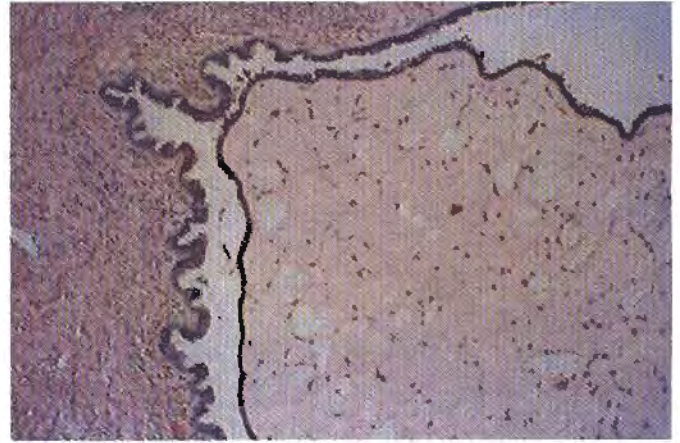


Figura 24-38

Características histológicas del cistoadenoma seroso papilar con papilas estromales revestidas por epitelio cilíndrico.

cinomas muestran un crecimiento incluso más complejo, con infiltración clara del estroma subyacente por nidos sólidos de crecimiento tumoral (Fig. 24-40). Las células tumorales individuales de las lesiones carcinomatosas muestran las características habituales de todas las neoplasias malignas y, cuanto mayor es la atipia citológica, las células presentan una mayor falta de diferenciación. La existencia de calcificaciones concéntricas (cuerpos de psamoma) es característica de los tumores serosos, aunque su aparición aislada no indica la existencia de una neoplasia.

El comportamiento biológico de los tumores serosos depende tanto del grado de diferenciación como de su distribución. Es importante el hecho de que los tumores serosos pueden aparecer en la superficie de los ovarios y raras veces como tumores primarios en la superficie peritoneal (Fig. 24-41). Desde el punto de vista del pronóstico, es más probable que los tumores serosos encapsulados de la superficie del ovario

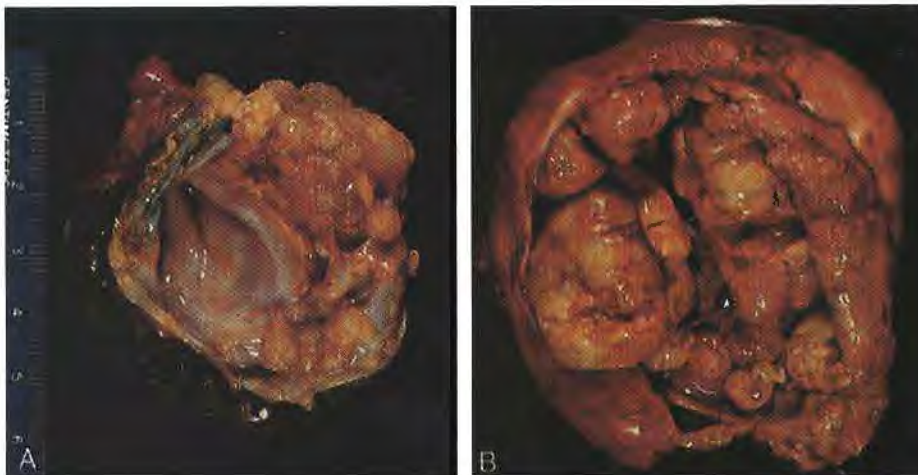


Figura 24-37

A. Cistoadenoma seroso de grado intermedio abierto que muestra una cavidad quística revestida por crecimientos tumorales papilares delicados. B. Cistoadenocarcinoma. El quiste se ha abierto para que se pueda observar la gran masa tumoral.



Figura 24-39

Cistoadenoma seroso limítrofe que muestra una mayor complejidad arquitectural y estratificación de las células epiteliales.

se extiendan a la superficie del peritoneo, y el pronóstico está íntimamente relacionado con la imagen histológica del tumor y con su modelo de crecimiento en el peritoneo. Los tumores en los límites de la malignidad también pueden formarse o extenderse en la superficie del peritoneo, y pueden permanecer localizados, sin producir síntomas, o propagarse lentamente, hasta provocar obstrucción intestinal u otras complicaciones después de muchos años. Los carcinomas manifiestos infiltran los tejidos blandos y forman grandes masas intraabdominales con deterioro rápido de la paciente. Por esta razón, tiene interés una cuidadosa clasificación anatomopatológica del tumor, aunque se haya extendido al peritoneo, tanto para el pronóstico como para la elección del tratamiento<sup>75</sup>. La supervivencia a los 5 años de los tumores limítrofes y malignos que forman una masa circunscrita en el ovario es del 100 % y del 70 %, respectivamente, mientras que la supervivencia a los 5 años de esos mismos tumores cuando han afectado al peritoneo es de alrededor del 90 y del 25 %, respectivamente. Dada su evolu-

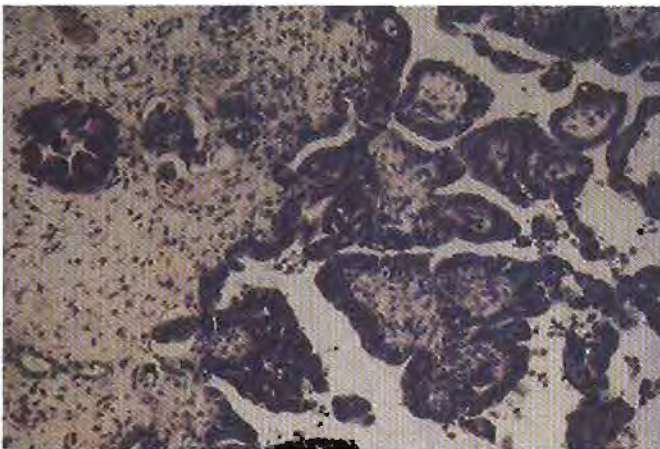


Figura 24-40

Cistoadenocarcinoma papilar seroso del ovario con infiltración del estroma subyacente.



Figura 24-41

Tumor epitelial seroso en la superficie del ovario (*parte superior*).

ción prolongada, los tumores limítrofes pueden recidivar muchos años después, pues la supervivencia a los 5 años no es sinónimo de curación.

## TUMORES MUCINOSOS

Estos tumores se parecen mucho a sus equivalentes serosos. Son algo menos frecuentes, y representan aproximadamente el 25 % de las neoplasias ováricas. Aparecen principalmente a mediados de la vida adulta, siendo raros antes de la pubertad y después de la menopausia. Un 80 % son benignos o limítrofes, y alrededor del 15 % son malignos. Los cistoadenocarcinomas mucinosos son bastante raros y constituyen sólo un 10 % de todos los cánceres del ovario.

**MORFOLOGÍA.** Macroscópicamente, los tumores mucinosos se diferencian de la variedad serosa en varios detalles. Los tumores mucinosos contienen mayor número de quistes de tamaño variable, es raro que afecten a la superficie y la bilateralidad es menos frecuente. Son bilaterales aproximadamente el 5 % de los cistoadenomas mucinosos y el 20 % de los cistoadenocarcinomas mucinosos. Los tumores mucinosos tienden a producir masas quísticas más grandes, y se han observado algunos que pesaron más de 25 kg. A simple vista, aparecen como tumores multiloculares llenos de un líquido gelatinoso y viscoso que es rico en glucoproteínas (Fig. 24-42A).

Histológicamente, los tumores mucinosos benignos se caracterizan por un revestimiento de células epiteliales altas y cilíndricas con mucina en la parte apical y sin cilios, semejante al epitelio normal del cuello uterino o del intestino (Fig. 24-42B). Los tumores limítrofes muestran un abundante crecimiento de aspecto glandular o papilar con atipias nucleares y estratificación, y son asombrosamente parecidos a los adenomas tubulares o adenomas vellosos del intestino. Los cistoadenocarcinomas contienen áreas más sólidas, con evidentes atipias de las células epiteliales y estratificación, desaparición de la arquitectura glandular y necrosis, y su aspecto es análogo al del cáncer de colon. Debido a que los cistadenomas mucinosos tanto limítrofes como malignos forman

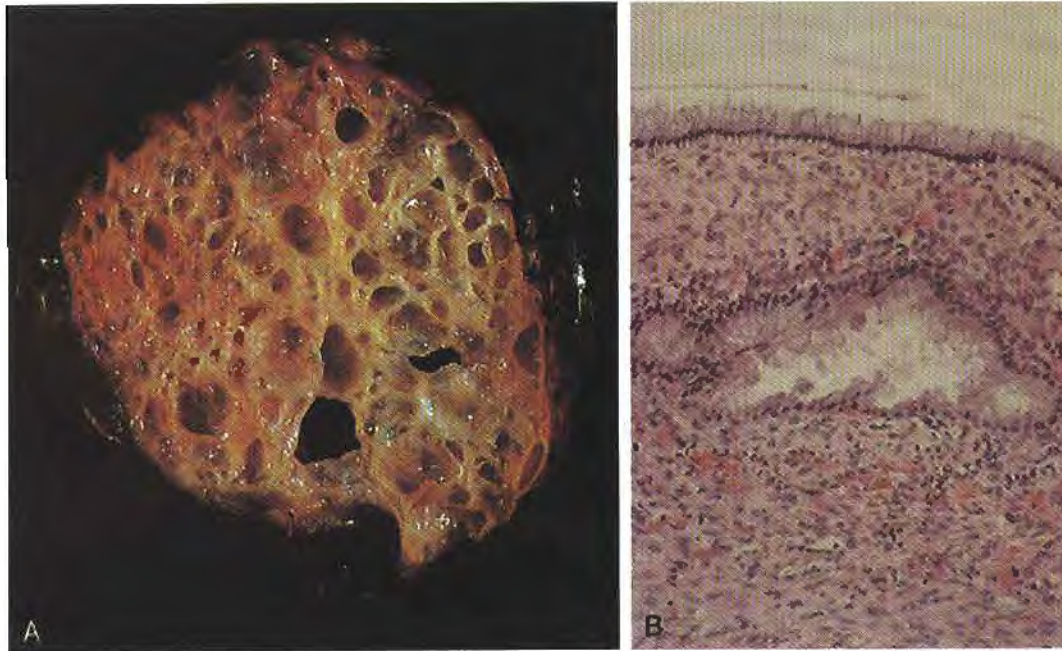


Figura 24-42

A. Cistoadenoma mucinoso con su aspecto multiquístico y sus tabiques delicados. Se puede observar la presencia de mucina brillante en el interior de los quistes.  
B. Revestimiento de células cilíndricas del cistoadenoma mucinoso.

glándulas complejas en el estroma, la confirmación de una clara invasión de la misma, que no ofrece dificultades cuando el tumor es seroso, es aquí un dato de apreciación subjetiva, y algunos autores describen un grupo de carcinomas mucinosos «no infiltrantes» en el que incluyen a los tumores con intensas atipias epiteliales y sin alteraciones evidentes del estroma. La supervivencia aproximada a los 10 años de los tumores limitrofes en estadio I, de los tumores malignos no infiltrantes y de los malignos francamente infiltrantes es superior al 95, 90 y 66 %, respectivamente<sup>76</sup>.

Un trastorno asociado a los tumores ováricos mucinosos es el *pseudomixoma peritoneal*. Esta afección combina la presencia de un tumor ovárico con abundante ascitis mucinosa, implantes epiteliales quísticos en las superficies peritoneales y adherencias (Fig. 24-43). El pseudomixoma peritoneal puede dar lugar a obstrucción intestinal y fallecimiento de la paciente cuando alcanza un grado muy extenso. Los datos más recientes apoyan fuertemente la posibilidad de que exista en muchos casos un tumor mucinoso primario extraovárico (habitualmente en el apéndice) con diseminación secundaria al ovario y al peritoneo<sup>77</sup> (Capítulo 18).

## TUMORES ENDOMETRIOIDES

Estos tumores constituyen aproximadamente un 20 % de todos los cánceres del ovario, excluyendo la endometriosis, que se considera un proceso no neoplásico. La mayoría de los tumores endometrioides son carcinomas. Con menos frecuencia, se encuentran formas benignas, cistoadenofibromas gene-

ralmente<sup>78</sup>. Se distinguen de los tumores serosos y mucinosos por la presencia de glándulas tubulares que tienen gran parecido con las del endometrio benigno o maligno. Por razones mal conocidas, un 15 a 30 % de los carcinomas endometrioides se acompaña de un carcinoma endometrial, y el pronóstico relativamente bueno de esos casos sugiere que ambos pueden aparecer independientemente, y que ninguno de ellos es una forma metastásica del otro<sup>79</sup>. Alrededor del 15 % de los casos de

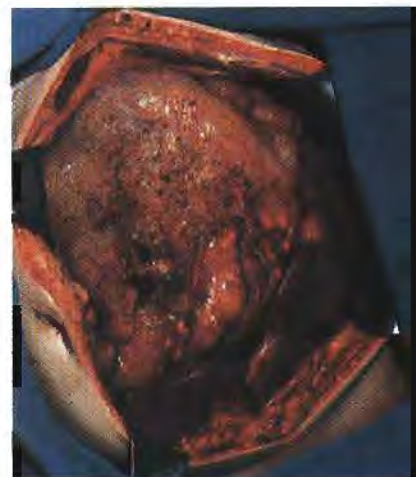


Figura 24-43

Pseudomixoma peritoneal contemplado en la laparotomía y constituido por un crecimiento masivo de tumor metastásico gelatinoso originado en el apéndice (Cortesía del Dr. Paul H. Sugarbaker, Washington Hospital Cancer Center, Washington, DC.)

carcinoma endometriode coexiste con endometriosis, aunque también es posible que proceda directamente del epitelio celómico del ovario.

**MORFOLOGÍA.** Macroscópicamente, los carcinomas endometriodes presentan una mezcla de áreas sólidas y quísticas, al igual que otros cistoadenocarcinomas. El 40 % afecta a ambos ovarios, y este carácter bilateral suele implicar, aunque no siempre, una extensión de la neoplasia más allá del aparato genital femenino. Histológicamente, los patrones glandulares tienen gran parecido con los que presentan los de origen endometrial. La supervivencia a los 5 años es del 40 al 50 %.

## ADENOCARCINOMA DE CÉLULAS CLARAS

Esta variedad poco frecuente de tumor epitelial de la superficie del ovario se caracteriza por presentar grandes células epiteliales de abundante citoplasma claro. Como algunas veces estos tumores se asocian a endometriosis o a carcinoma endometriode del ovario y se parecen al carcinoma de células claras del endometrio, se cree actualmente que se forman a partir de los conductos de Müller y que son una variedad del adenocarcinoma endometriode<sup>69</sup>. Los tumores de células claras del ovario pueden ser predominantemente sólidos o quísticos. En la forma tumoral sólida, las células claras se disponen formando láminas o túbulos. En la variedad quística, las células neoplásicas tapizan los espacios del quiste. El porcentaje de supervivencia a los 5 años es aproximadamente del 50 % cuando el tumor está confinado al ovario; sin embargo, estos tumores tienden a ser agresivos y, cuando se propagan más allá del ovario, es excepcional la supervivencia de la paciente a los 5 años.

## CISTOADENOFIBROMA

Los cistoadenofibromas son variedades en las que existe una acusada proliferación del estroma fibroso situado bajo el epitelio cilíndrico de revestimiento. Estos tumores benignos

suelen ser pequeños y multiloculares, y presentan proyecciones papilares más bien sencillas y, en todo caso, menos complejas y ramificadas de las que se observan en los cistoadenomas convencionales. Pueden estar formados por un epitelio mucinoso, seroso, endometriode y de transición (tumores de Brenner). Existen lesiones limítrofes con atipias celulares y raras formas de carcinoma focal, pero la diseminación metastásica de cualquiera de ellos es sumamente infrecuente.

## TUMOR DE BRENNER

Los tumores de Brenner son adenofibromas poco frecuentes en los que el componente epitelial está formado por nidos de células de transición semejantes a las que tapizan la vejiga urinaria. Con menos frecuencia, esos nidos contienen microquistes o espacios glandulares revestidos por células cilíndricas secretoras de mucina. Por razones no aclaradas, los tumores de Brenner se encuentran de vez en cuando asociados a cistoadenomas mucinosos.

**MORFOLOGÍA.** Estas neoplasias pueden ser sólidas o quísticas, a menudo son unilaterales (el 90 %, aproximadamente) y su tamaño varía desde lesiones pequeñas de menos de 1 cm de diámetro hasta tumores masivos de incluso 20 a 30 cm. Su estroma fibroso, parecido al del ovario normal, se caracteriza por nidos bien delimitados de células epiteliales que se parecen a las del epitelio del tracto urinario, encontrándose a menudo glándulas mucinosas en el centro de las lesiones (Fig. 24-44B). En ocasiones, el estroma está formado por fibroblastos algo redondeados parecidos a las células de la teca, y estos tumores pueden presentar actividad hormonal. La inmensa mayoría de los tumores de Brenner son benignos, pero se han descrito formas limítrofes (tumor de Brenner proliferante) y malignas.

En varios estudios se ha insistido en la aparición de tumores ováricos que están formados parcial o totalmente por un epitelio neoplásico parecido al del carcinoma de transición de

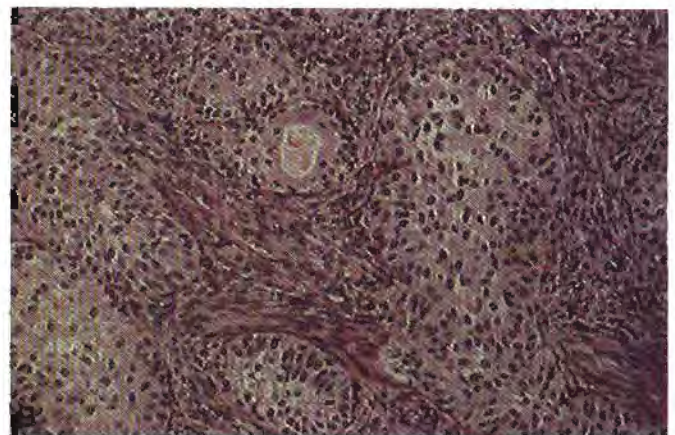


Figura 24-44

A. Tumor de Brenner (a la derecha) asociado a un teratoma quístico benigno (a la izquierda). B. Detalle histológico de los característicos nidos epiteliales en el estroma ovárico.

la vejiga, pero sin la presencia simultánea de los elementos del tumor de Brenner. Denominados carcinomas de células de transición, estos tumores proceden del epitelio celómico o de una diferenciación selectiva de carcinomas que ya existen. Esta forma de diferenciación tiene interés debido a la especulación de que los tumores de células de transición son sensibles a la quimioterapia, con su correspondiente pronóstico más favorable<sup>80</sup>.

## EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LOS TUMORES DEL EPITELIO SUPERFICIAL

Todos los carcinomas epiteliales del ovario producen manifestaciones clínicas parecidas, siendo más frecuentes el dolor en la región inferior del hemiabdomen correspondiente y el aumento de tamaño del abdomen. Asimismo, pueden aparecer molestias gastrointestinales. Las lesiones benignas se extirpan fácilmente y se curan. Sin embargo, las formas malignas tienden a causar progresivamente la debilidad, pérdida de peso y caquexia características de todas las neoplasias malignas. Si los carcinomas se propagan a través de la cápsula del tumor para sembrar la cavidad abdominal, es frecuente que haya ascitis masiva. Es típico que el líquido aparezca repleto de células tumorales exfoliadas de valor diagnóstico. La diseminación peritoneal que producen estas neoplasias es bastante singular: es frecuente que produzcan una siembra de toda la superficie serosa con nódulos tumorales de 0.1 a 0.5 cm de diámetro. Estos implantes peritoneales rara vez infiltran en profundidad el parénquima de un órgano subyacente. Los ganglios regionales suelen estar afectados, y pueden encontrarse metástasis en el hígado, los pulmones, el tracto gastrointestinal y otros lugares. En el momento de la laparotomía se descubren metástasis que sobrepasan la línea media y han invadido el ovario contralateral en aproximadamente la mitad de los casos, fenómeno que anuncia una evolución progresiva hacia la muerte en pocos meses o años.

Debido a que es frecuente que los carcinomas ováricos permanezcan sin diagnosticar hasta que alcanzan un gran ta-

maño, se ve por vez primera a muchas pacientes con lesiones que ya no se circunscriben al ovario. Ésta es quizá la principal razón de los escasos porcentajes de supervivencia de estas pacientes a los 5 y 10 años, en comparación con las cifras de supervivencia del carcinoma de cuello y de endometrio. Por eso se está invirtiendo un esfuerzo considerable en buscar en el plasma de estas pacientes algún marcador bioquímico específico de los antígenos tumorales o algún producto del tumor. Uno de esos marcadores es una glucoproteína de alto peso molecular que aparece en el 80 % de los carcinomas serosos y endometrioides, y que se conoce como CA-25, aunque no está comprobado que su empleo influya en el pronóstico<sup>81</sup>.

## Tumores de las células germinales

Los tumores de las células germinales constituyen el 15-20 % de todos los tumores ováricos<sup>69</sup>. La inmensa mayoría son teratomas quísticos benignos, pero los restantes (que se observan principalmente en niñas y mujeres jóvenes) tienen con más frecuencia un comportamiento maligno y dan lugar a problemas de diagnóstico histológico y de tratamiento. Estos tumores tienen una notable homología con los tumores germinales del testículo en los varones (Capítulo 23) y se forman a partir de una diferenciación similar de las células germinales (Fig. 24-45).

### TERATOMAS

Los teratomas se dividen en tres grupos: 1) maduros (benignos); 2) inmaduros (malignos), y 3) monodérmicos o muy especializados.

**Teratomas maduros (benignos).** La inmensa mayoría de los teratomas benignos son quísticos y se les conoce más en el «argot» clínico como quistes dermoides. Estas neoplasias son invariablemente benignas y se supone que proceden de la diferenciación de células pluripotenciales. Los teratomas quísticos suelen observarse en mujeres jóvenes en los años de la reproducción activa<sup>69</sup>.

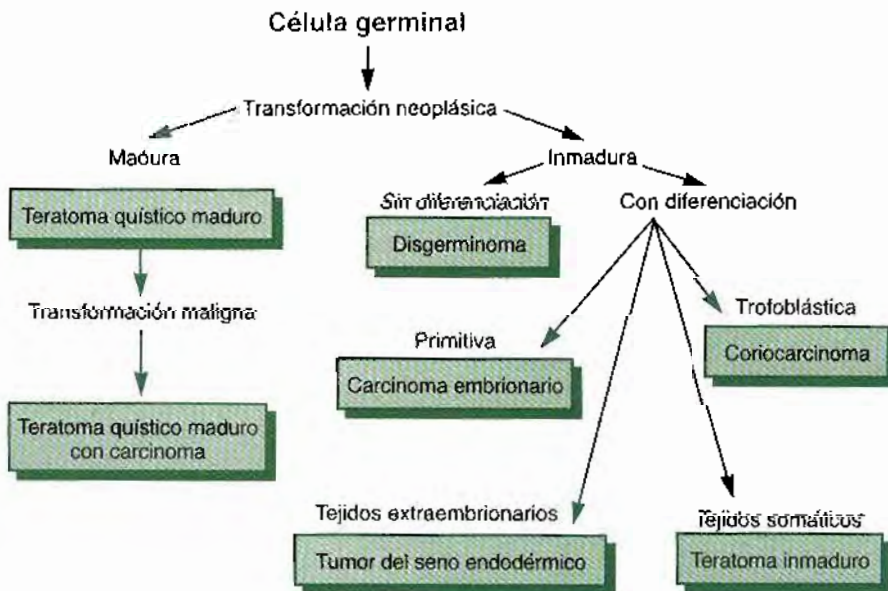


figura 24-45

Histogénesis y relaciones entre los tumores de células germinales

**MORFOLOGÍA.** Los teratomas benignos son bilaterales en un 10 a 15 % de los casos. Característicamente son quistes uniloculares que contienen cabellos y material sebáceo con la consistencia del queso (Fig. 24-46). Al corte muestran una pared delgada revestida por una epidermis opaca, arrugada y de color blanco-grisáceo. Partiendo de esta epidermis sobresalen frecuentes tallos pilosos. Dentro de la pared es habitual encontrar estructuras dentales y áreas calcificadas.

Histológicamente, la pared del quiste está formada por epitelio escamoso estratificado, y por debajo del mismo hay glándulas sebáceas, pelos y otras estructuras anexas (Fig. 24-47). En la mayoría de los casos, pueden identificarse estructuras derivadas de otras capas germinativas, como cartilago, hueso, tejido firoideo y otras formaciones organoides. Algunos quistes dermoides han incorporado en su pared un cistoadenoma mucinoso. **Alrededor del 1 % de los quistes dermoides sufre transformación maligna de cualquiera de sus elementos integrantes (p. ej., carcinoma de tiroides, melanoma, pero sobre todo carcinoma epidermoide).**

En casos raros, un teratoma que es sólido está formado en su totalidad por mezclas heterogéneas de aspecto benigno derivadas de las tres capas germinativas. Posiblemente, estos tumores tienen el mismo origen histogénico que los quistes dermoides, pero les falta el predominio de las estructuras de origen ectodérmico. **Estas neoplasias pueden ser difíciles de distinguir inicialmente de los teratomas malignos inmaduros, que casi siempre son principalmente sólidos.**

El origen de los teratomas ha sido un tema objeto de gran fascinación durante siglos. Con frecuencia se atribuían a brujas, pesadillas o a adulterio con el demonio. La teoría partenogénica actual indica que proceden de una célula germinal meiótica. El cariotipo de todos los teratomas ováricos benignos es 46,XX. De acuerdo con los resultados de las técnicas



Figura 24-46

Teratoma quístico maduro abierto (quiste dermoide) del ovario. Son evidentes el pelo (parte interior) y una mezcla de distintos tejidos.



Figura 24-47

Teratoma quístico benigno. Imagen a bajo aumento de la piel (parte superior) bajo la cual se observa tejido cerebral (parte inferior).

de las bandas cromosómicas y mediante localización de las variedades electroforéticas de las enzimas en las células normales y en las de los teratomas, Linder y cols.<sup>83</sup> señalan que estos tumores proceden de un óvulo después de su primera división meiótica. Se han propuesto otros orígenes.<sup>81</sup>

**Teratomas monodérmicos o especializados.** Los teratomas especializados son un grupo notable, aunque raro, de tumores, los más frecuentes de los cuales son el estruma ovárico y el carcinoide. Son siempre unilaterales, aunque puede haber un teratoma en el lado opuesto. El estruma ovárico está formado totalmente por tejido tiroideo maduro. Curiosamente, estas neoplasias tiroideas pueden ser hiperfuncionantes y producir hipertiroidismo. El carcinoide ovárico, que posiblemente procede de un teratoma del epitelio intestinal, podría realmente ser funcional, sobre todo si son tumores grandes (mayores de 7 cm), y producir 5-hidroxitriptamina con el correspondiente síndrome carcinoide. El carcinoide primario del ovario puede distinguirse del carcinoide intestinal metastásico en que este último es prácticamente siempre bilateral. Todavía es más raro el estruma-carcinoide, que corresponde a una mezcla de estruma ovárico y carcinoide en el mismo ovario. Los carcinoides primarios raras veces son malignos (menos del 2 %).

**Teratomas malignos inmaduros.** Se trata de tumores raros que se distinguen de los teratomas benignos en que los tejidos que lo forman se parecen a los observados en el feto o el embrión más que a los del adulto. Este tumor se encuentra principalmente en adolescentes antes de la pubertad y en mujeres jóvenes, siendo el promedio de edad los 18 años.



**MORFOLOGÍA.** Son tumores voluminosos cuya superficie externa es lisa. Al corte, presentan una estructura sólida o predominantemente sólida. Existen zonas de necrosis y hemorragia. Pueden encontrarse cabellos, material grumoso, cartilago, hueso y zonas calcificadas. Microscópicamente, hay diversas cantidades de tejido inmaduro en vías de diferenciación a cartilago, glándulas, hueso, músculo, nervios y otras estructuras. Un riesgo importante de ulterior diseminación extraovárica es el grado de malignidad histológica del tumor (del I al III), según la proporción de tejido que contiene neuroepitelio inmaduro en los cortes histológicos (Fig. 24-48).

Los teratomas inmaduros crecen rápidamente y es frecuente que atraviesen la cápsula para propagarse o producir metástasis. Sin embargo, los tumores en estadio I, especialmente los de bajo grado histológico (grado I), tienen un pronóstico excelente. Los tumores de alto grado circunscritos al ovario se tratan generalmente con quimioterapia profiláctica. La mayoría de las recidivas aparecen en los 2 primeros años, y la ausencia de enfermedad pasada esta fecha conlleva unas excelentes posibilidades de curación.

## DISGERMINOMA

Es preferible considerar el disgerminoma<sup>45</sup> como el tumor ovárico homólogo del seminoma testicular. Parecido a este último, está formado por grandes células vesiculosas de citoplasma claro, de límites bien definidos, y con núcleos homogéneos situados en el centro. Los disgerminomas, que son tumores relativamente raros, constituyen alrededor del 2 % de todos los cánceres ováricos pero, aun así, representan aproximadamente la mitad de los tumores malignos de células germinales. Pueden verse en la infancia, pero un 75 % aparecen en el segundo y tercer decenios. Algunos se observan en pacientes con disgenesias gonadales, como el pseudohermafroditismo. Unos pocos producen niveles elevados de gonadotropina coriónica y pueden presentar células gigantes sincitiotrofoblásticas en el examen histológico.

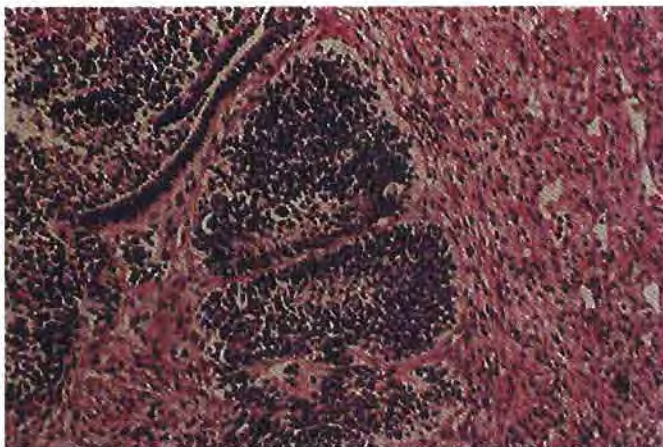


Figura 24-48

Teratoma inmaduro del ovario con neuroepitelio primitivo.

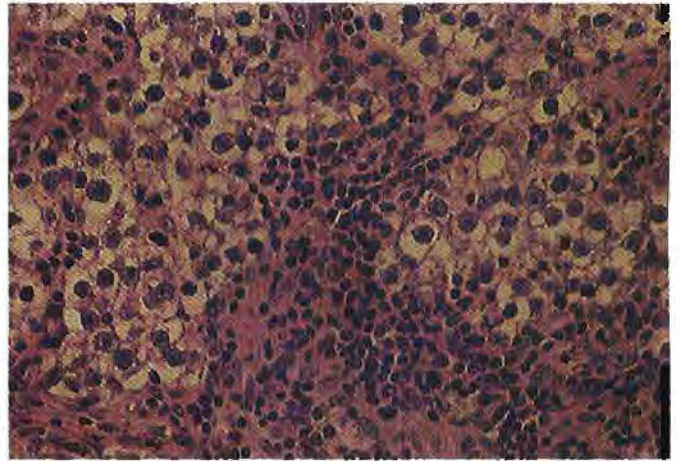


Figura 28-49

Características histológicas del disgerminoma con células poligonales tumorales que presentan un núcleo redondeado e inflamación adyacente

**MORFOLOGÍA.** Estos tumores, habitualmente unilaterales (80 al 90 %), son con más frecuencia sólidos y su tamaño varía desde nódulos claramente visibles hasta masas que prácticamente ocupan todo el abdomen. En la superficie de corte, son de color blanco-amarillento o rosado-grisáceo, y a menudo son carnosos y blandos. Histológicamente, las células del disgerminoma están dispersas en láminas o cordones separados por un estroma fibroso escaso (Fig. 24-49). Al igual que en el seminoma, el estroma fibroso está infiltrado por linfocitos maduros y algún granuloma. En ocasiones, se encuentran pequeños nódulos del disgerminoma en la pared de un teratoma quístico, benigno por lo demás; por el contrario, un tumor predominantemente disgerminomatoso puede contener un pequeño teratoma quístico.

Todos los disgerminomas son malignos, pero la intensidad histológica de la atipia es variable, y sólo alrededor de un tercio de ellos son agresivos. Por ello, un tumor unilateral que no ha atravesado la cápsula ni se ha diseminado tiene un pronóstico excelente (hasta un 96 % de posibilidades de curación), después de una salpingo-ooforectomía simple. Estas neoplasias son sumamente radiosensibles, e incluso cuando se han extendido fuera del ovario, pueden en general controlarse con radioterapia. En conjunto, la supervivencia supera el 80 %.

## TUMOR DEL SENO ENDODÉRMICO (SACO VITELINO)

Este tumor es raro, pero ocupa el segundo lugar por orden de frecuencia entre todos los tumores malignos procedentes de las células germinales. Se cree que deriva de un carcinoma embrionario multipotencial después de seleccionar y diferenciarse hacia la estructura del saco vitelino (Fig. 24-45). Al igual que el saco vitelino, el tumor posee abundante  $\alpha$ -fetoproteína y  $\alpha$ -antitripsina. Su característica histológica típica es

una estructura parecida al glomérulo renal formada por un vaso sanguíneo central cubierto por células germinales dentro de un espacio tapizado por dichas células (cuerpo de Schiller-Duval) (Fig. 24-50). Se observan estructuras parecidas en el saco vitelino de la placenta de la rata. En todos los tumores se encuentran gotitas hialinas intra y extracelulares bien visibles, algunas de las cuales pueden teñirse con las técnicas de inmunoperoxidasas que detectan la  $\alpha$ -fetoproteína.

La mayoría de las pacientes son niñas y mujeres jóvenes que consultan por dolor abdominal y una masa pelviana que se desarrolla rápidamente. Este tumor parece afectar habitualmente a un solo ovario, pero su crecimiento es rápido y agresivo. Anteriormente estos tumores producían casi siempre la muerte al cabo de 2 años del diagnóstico, pero la quimioterapia de combinación ha mejorado sensiblemente el pronóstico.

## CORIOCARCINOMA

De origen placentario la mayoría de las veces, el coriocarcinoma, de manera análoga al tumor del seno endodérmico, es un ejemplo de diferenciación extraembrionaria de células germinales malignas. Suele afirmarse que el origen de las células germinales sólo puede asegurarse en las mujeres prepuberales, porque después de esa edad no puede excluirse que se haya formado en un embarazo ectópico en el ovario.

La mayoría de los coriocarcinomas del ovario se combinan con otros tumores de células germinales, y los coriocarcinomas puros son extraordinariamente raros. Histológicamente, son idénticos a los tumores placentarios, que son más frecuentes y se describirán más adelante. Estos tumores primarios del ovario son peligrosos, pues generalmente han metastatizado ampliamente a través del torrente sanguíneo en los pulmones, hígado, hueso y otras vísceras en el momento de ser diagnosticados. Al igual que todos los coriocarcinomas, estos tumores elaboran grandes cantidades de gonadotropinas coriónicas, que algunas veces son útiles para confirmar el diagnóstico o anticiparse a las recidivas. A diferencia de los coriocarcinomas procedentes del tejido placentario, los que se originan en el ovario no suelen ser sensibles a la quimioterapia y su mortalidad es elevada.

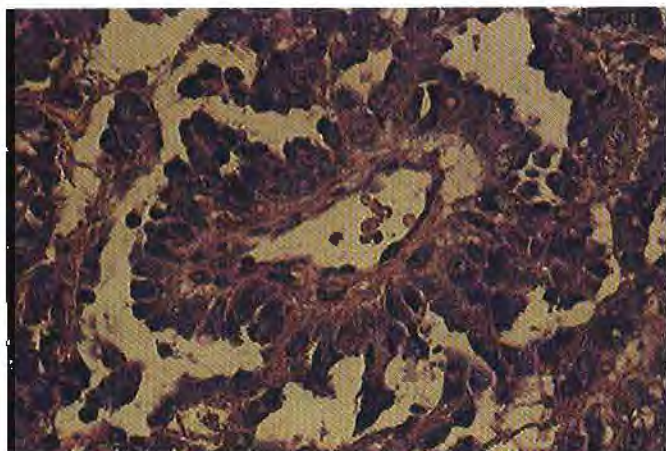


Figura 24-50

Un cuerpo de Schiller-Duval en un tumor del seno endodérmico.

## OTROS TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES

Entre ellos están: 1) el carcinoma embrionario, otro tumor sumamente maligno de elementos embrionarios primitivos, parecido histológicamente al que aparece en los testículos (Capítulo 23); 2) el poliembrioma, un tumor maligno que contiene los llamados cuerpos embrioides, y 3) los tumores de células germinales mixtos, que están formados en proporciones variables por una mezcla de los elementos propios de un disgerminoma, un teratoma, un tumor del seno endodérmico y un coriocarcinoma.

## Tumores de los cordones sexuales-estroma

Estas neoplasias del ovario provienen del estroma ovárico que, a su vez, procede de los cordones sexuales de la gónada embrionaria. Como el mesénquima gonadal no diferenciado acaba produciendo las estructuras de un determinado tipo de células tanto en la gónada del varón (células de Sertoli y Leydig) como en la de la mujer (la granulosa y la teca), en el ovario pueden encontrarse tumores que imitan a todos estos tipos de células<sup>86</sup>. Es más, como algunas de estas células secretan normalmente estrógenos (células de la teca) o andrógenos (células de Leydig), sus correspondientes tumores pueden ser feminizantes (tumores de la granulosa-teca) o masculinizantes (tumores de células de Leydig).

## TUMORES DE CÉLULAS DE LA GRANULOSA-TECA

Esta denominación abarca a las neoplasias ováricas formadas por células de la granulosa y de la teca con distintos grados de diferenciación. Estos tumores están integrados casi completamente por células de la granulosa o por una mezcla de células de la granulosa y la teca. En conjunto, constituyen alrededor del 5 % de todos los tumores del ovario. Aunque pueden descubrirse a cualquier edad, dos tercios aparecen en mujeres posmenopáusicas.

**MORFOLOGÍA.** Los tumores de células de la granulosa suelen ser unilaterales y varían desde focos microscópicos hasta grandes masas sólidas y quísticas encapsuladas. Los tumores hormonalmente funcionantes son de coloración amarilla en la superficie de corte, debido a su contenido en lípidos. Los tecomas puros son tumores sólidos y duros.

Los elementos celulares de la granulosa de estos tumores adoptan muchos tipos histológicos. Las células pequeñas, cuboideas o poligonales pueden crecer formando cordones, láminas o bandas anastomosadas (Fig. 24-51). En algún que otro caso, se ven estructuras pequeñas de aspecto glandular, separadas, llenas de una sustancia acidófila que recuerda a los folículos inmaduros (cuerpos de Call-Exner). Cuando estas estructuras son evidentes, el diagnóstico es bastante más sencillo. Los elementos del tecoma consisten en racimos o láminas de células cuboideas-poligonales. En algunos tumores, las células de la granulosa o la teca pueden tener un

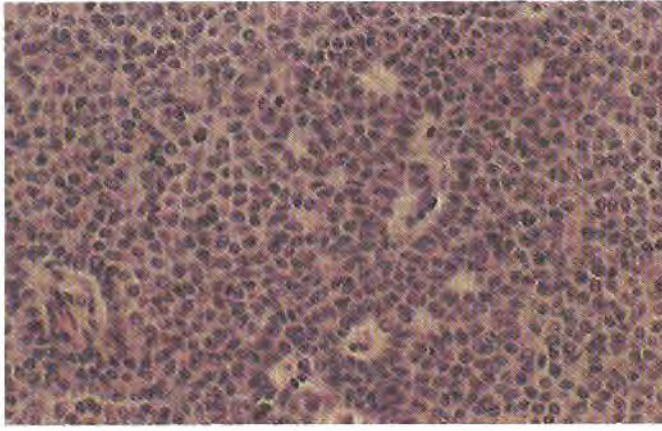


Figura 24-51

Tumor de células de la granulosa. Las células tumorales se disponen en laminas en las cuales se observan pequeñas estructuras foliculares (cuerpos de Call-Exner).

aspecto más voluminoso, con un citoplasma abundante característico de la luteinización (es decir, tumores de células de la granulosa-teca luteinizados).

Los tumores de células de la granulosa-teca son importantes clínicamente por dos razones: 1) porque pueden elaborar grandes cantidades de estrógenos, y 2) por el pequeño pero evidente riesgo de malignización de la variedad tumoral de células de la granulosa. En las mujeres jóvenes, los tumores con actividad hormonal (tumores de células de la granulosa juveniles) pueden dar lugar a la aparición de pubertad precoz en edades prepuberales. En la mujer adulta pueden acompañarse de hiperplasia endometrial, de enfermedad quística de la mama y de carcinoma endometrial. Alrededor del 10-15 % de las pacientes que tienen tumores que sintetizan esteroides acaban presentando un carcinoma de endometrio. Algún tumor de la

granulosa produce andrógenos, con la consiguiente masculinización de la paciente.

Otro elemento clínicamente importante de estos tumores depende del hecho de que todos son potencialmente malignos. Es difícil, basándose en el estudio histológico de los tumores de la granulosa, anticipar su comportamiento biológico<sup>84</sup>. Se calcula que la malignización clínica (recidivas, diseminación) oscila entre el 5 % y el 25 %. En general, los tumores malignos siguen un curso insidioso, en el que las recidivas locales pueden ser asequibles al tratamiento quirúrgico. Puede haber recidivas dentro de la pelvis y el abdomen muchos años después (10 a 20) de la extirpación del tumor original. La tasa de supervivencia a los 10 años es del 85 %, aproximadamente. Los tumores formados preferentemente por células de la teca casi nunca son malignos.

## TECOMA-FIBROMAS

Son tumores que se originan en el estroma ovárico, que están constituidos por fibroblastos (fibromas) o por células fusiformes más ovaladas con abundante lípido (tecomas), y que son relativamente frecuentes, representando aproximadamente el 4 % de todos los tipos tumorales ováricos (Fig. 24-52A). Debido a que muchos de estos tumores contienen una mezcla de ambos tipos de célula, se denominan fibroma-tecomas. Los tecomas puros son infrecuentes, pero aquellos tumores en los que predominan estas células pueden ser hormonalmente activos. La mayor parte están constituidos principalmente por fibroblastos y son hormonalmente inactivos.

Los fibroma-tecomas del ovario son unilaterales en alrededor del 90 % de los casos, y suelen ser masas sólidas, esféricas o algo lobuladas, encapsuladas, duras y de color blanco-grisáceo, que están rodeadas por la serosa íntegra y brillante del ovario (Fig. 24-52B). Histológicamente, están formados por fibroblastos bien diferenciados y un tejido conjuntivo colágeno más o menos escaso entremezclado con las células. Pueden identificarse zonas de diferenciación tecal, que pueden confirmarse con las tinciones para lípidos. Esta práctica, sin embargo, se considera innecesaria a efectos clínicos.



Figura 24-52

A. Tecoma-fibroma constituido por células estromales redondeadas y diferenciadas con aspecto tecal. B. Gran fibroma del ovario cortado por la mitad con aspecto blanquecino y duro (a la derecha). La trompa de Falopio aparece adherida a la izquierda.

Además del hallazgo relativamente inespecífico de dolor y una masa pelviana, en estos tumores pueden encontrarse dos curiosas asociaciones. La primera es la ascitis, que se observa en un 48 % de los casos, y cuando los tumores miden más de 6 cm de diámetro. Excepcionalmente, hay además hidrotórax, generalmente sólo en el lado derecho. Este conjunto de hallazgos, es decir, tumor ovárico, hidrotórax y ascitis, se conoce como síndrome de Meigs. Su génesis se desconoce. La segunda asociación es con el síndrome del nevo basocelular, descrito en el Capítulo 27. En raras ocasiones se observan tumores cuyas células presentan actividad mitótica y un aumento del cociente núcleo/citoplasma; como pueden tener una evolución maligna, se denominan fibrosarcomas<sup>87</sup>.

### TUMORES DE LAS CÉLULAS DE SERTOLI-LEYDIG (ANDROBLASTOMAS)

Estos tumores son una recapitulación, hasta cierto punto, de las células del testículo en sus diversas formas de desarrollo<sup>88</sup>. Con frecuencia, producen masculinización o, al menos, desfeminización, pero tienen pocos efectos estrogénicos. Aparecen en mujeres de cualquier edad, aunque la incidencia máxima está en el segundo y tercer decenio de la vida. La embriogénesis de estas células del estroma de tipo masculino sigue siendo desconcertante. Estos tumores son unilaterales y se parecen a las neoplasias de la granulosa-teca.

La superficie del corte suele ser sólida, y su color varía del gris al pardo amarillo (Fig. 24-53A). Los tumores bien diferenciados muestran histológicamente túbulos formados por células de Sertoli o de Leydig entremezcladas con el estroma (Fig. 24-53B). Las formas intermedias muestran solamente la morfología de los túbulos inmaduros y grandes células eosinófilas de Leydig. Los tumores poco diferenciados tienen aspecto sarcomatoso, con una disposición desordenada de los cordones de células epiteliales. A veces no se encuentran células de Leydig. En algunos tumores puede haber elementos heterólogos, como glándulas mucinosas, hueso y cartílago.

La incidencia de recidivas o de metástasis en los tumores de células de Sertoli-Leydig es inferior al 5 %. Estas neoplasias

pueden bloquear el desarrollo sexual femenino normal de las niñas y pueden causar desfeminización de la mujer, que se manifiesta por atrofia de las mamas, amenorrea, esterilidad y caída del cabello. El cuadro clínico puede evolucionar hacia una intensa virilización, es decir, aparición de hirsutismo, distribución masculina del vello, hipertrofia del clítoris y cambio del timbre de la voz.

### OTROS TUMORES DE LOS CORDONES SEXUALES-ESTROMA

Normalmente, en el hilio del ovario existen grupos de células poligonales dispuestas alrededor de los vasos (células hiliares). Los tumores de células hiliares (*tumor puro de células de Leydig*) se forman a partir de estas células, son raros, unilaterales y se caracterizan histológicamente por células cargadas de lípidos de bordes bien definidos. Suelen encontrarse cristaloides de Reinke, una característica de la estructura citoplásmica de las células de Leydig. Normalmente, las manifestaciones clínicas consisten en signos de masculinización, hirsutismo, cambio de la voz y aumento de tamaño del clítoris. Estos tumores son unilaterales. El dato de laboratorio más constante es una excreción elevada de 17-cetosteroides que no responde a la supresión con cortisona. El tratamiento es la extirpación quirúrgica. Los verdaderos tumores de células hiliares son casi siempre benignos. En ocasiones, aparecen tumores histológicamente idénticos en el estroma de la corteza (*tumores de células de Leydig no hiliares*).

Además de los tumores de células de Leydig, el estroma puede dar lugar, raras veces, a tumores formados por células luteinizadas puras, que consisten en pequeños tumores benignos casi nunca mayores de 3 cm de diámetro. Este tumor puede producir las manifestaciones clínicas propias de una estimulación por andrógenos, estrógenos o progesterona.

Como se señaló anteriormente, durante el embarazo el ovario puede mostrar proliferaciones nodulares microscópicas de las células de la teca en respuesta a las gonadotropinas. En raras ocasiones, puede aparecer un tumor florido muy similar al

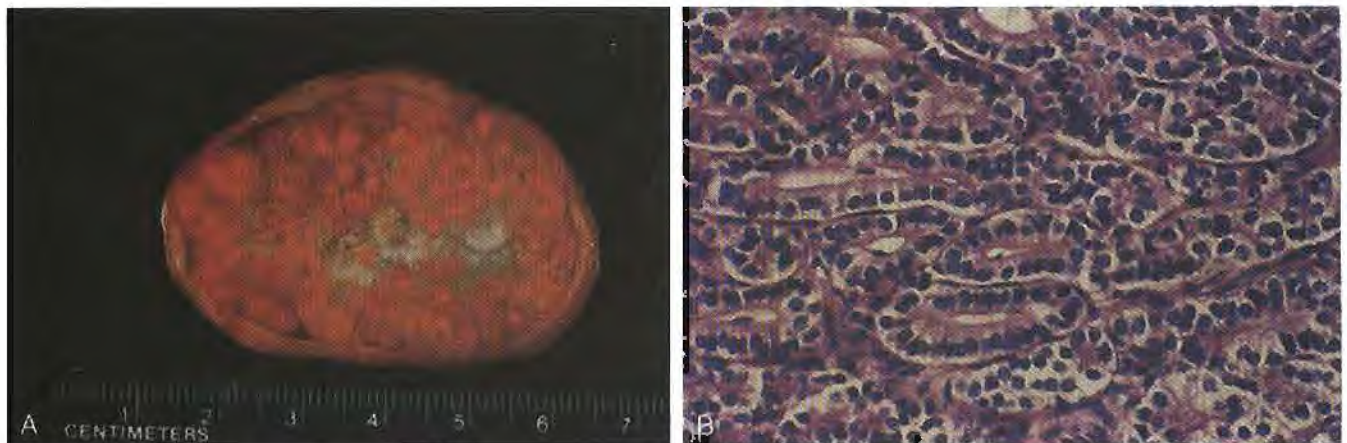


Figura 24-53

Tumor de células de Sertoli. A, Imagen macroscópica que ilustra el característico aspecto amarillento dorado del tumor. B, Microfotografía en la que se observan túbulos de células de Sertoli bien diferenciados. (Cortesía del Dr. William Welch, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

cuerpo lúteo del embarazo. Estos tumores se han asociado a virilización de la paciente embarazada y de sus correspondientes fetos femeninos.

El *gonadoblastoma* es un tumor poco frecuente que se cree está formado por células germinales y por derivados de los cordones sexuales-estroma. Aparece en personas cuyo desarrollo sexual ha sido normal y en las gónadas de naturaleza indeterminada. Un 80 % de las veces el fenotipo es femenino, y el 20 % son fenotipos masculinos con testículos no descendidos y órganos sexuales internos secundariamente femeninos. Microscópicamente, el tumor contiene nidos de una mezcla de células germinales y de elementos derivados de los cordones sexuales que se parecen a las células inmaduras de Sertoli y de la granulosa. En el 50 % de los casos existe simultáneamente un disgerminoma. El pronóstico es muy bueno si el tumor se extirpa por completo<sup>91</sup>.

Otro tumor de posible origen estromal es el carcinoma ovárico de células pequeñas. Estos tumores malignos afectan

predominantemente a mujeres jóvenes y se pueden acompañar de hipercalcemia<sup>90</sup>.

## TUMORES METASTÁSICOS

Los tumores ováricos «metastásicos» más frecuentes derivan probablemente de tumores que tienen su origen en el conducto de Müller: el útero, la trompa de Falopio, el ovario contralateral o el peritoneo pelviano. Aunque técnicamente sean metástasis, se admite que forman parte del «efecto de campo» de la neoplasia mülleriana. Los tumores primarios extramüllerianos más frecuentes son los de mama y del tracto gastrointestinal, incluido el estómago, las vías biliares y el páncreas. Un ejemplo clásico de neoplasia gastrointestinal metastásica en los ovarios es el denominado tumor de Krukenberg, que consiste en metástasis bilaterales formadas por células cancerosas en anillo de sello y productoras de mucina, cuyo origen más frecuente es el estómago<sup>91</sup>.



## Trastornos gestacionales y placentarios

Las enfermedades del embarazo y los procesos patológicos de la placenta son causas importantes de muerte intrauterina o perinatal, de malformaciones congénitas, de retraso del crecimiento intrauterino, de muerte de la madre y de un gran porcentaje de morbilidad tanto para la madre como para el niño<sup>5, 92</sup>. Aquí se estudiará sólo un número limitado de procesos en los que los conocimientos de las lesiones morfológicas ayudan a comprender los problemas de la práctica clínica. Esta exposición está limitada a trastornos seleccionados de las fases iniciales del embarazo, complicaciones de las fases tardías del mismo y neoplasia trofoblástica.

### TRASTORNOS DE LAS FASES INICIALES DEL EMBARAZO

#### Aborto espontáneo

Del 10 al 15 % de los embarazos conocidos acaba en un aborto espontáneo. Sin embargo, los estudios en los que se utilizan inmunoanálisis muy sensibles de las gonadotropinas coriónicas para detectar el embarazo diagnostican un 22 % adicional de abortos de huevos presuntamente fecundados e implantados en mujeres por lo demás sanas. Las causas de estos abortos precoces siguen siendo misteriosas.

Las causas que se conocen del aborto espontáneo son fetales y maternas. La implantación defectuosa, insuficiente para mantener el desarrollo del feto, y la muerte intrauterina del óvulo o del feto por alguna alteración genética o adquirida constituyen el origen principal del aborto espontáneo. En numerosos estudios se han señalado anomalías cromosómicas en más de la mitad de los abortos espontáneos<sup>94</sup>.

Los factores maternos se conocen peor y comprenden las enfermedades inflamatorias, tanto las localizadas en la placenta como las generalizadas; las alteraciones uterinas y, posiblemente, los traumatismos. El papel del traumatismo suele exagerarse y debe considerarse un desencadenante raro o excepcional del aborto espontáneo. Las infecciones por *Toxoplasma*, *Mycoplasma*, *Listeria* y virus también han sido implicadas como causas de aborto.

Los cambios morfológicos habitualmente observados en las muestras de los legrados dependen, por supuesto, del intervalo entre la muerte del feto y la eliminación de los productos de la concepción. En general, hay áreas focales de necrosis decidual con intensos infiltrados por neutrófilos, trombos en el interior de los vasos deciduales y hemorragias antiguas y recientes de considerable magnitud dentro de la decídua necrótica. Las vellosidades placentarias pueden estar bastante edematosas y desprovistas de vasos sanguíneos. Las alteraciones encontradas en el embrión o el feto son sumamente variables. En muchos abortos espontáneos no pueden reconocerse los productos fetales, pero cuando se les encuentra, deben examinarse minuciosamente en busca de anomalías que podrían sugerir determinados defectos genéticos o del cariotipo. Se aconseja realizar estudios cromosómicos en: 1) el aborto habitual o recidivante, y 2) cuando aparecen fetos malformados.

#### Embarazo ectópico

Embarazo ectópico es la denominación que se aplica a la implantación del feto en cualquier sitio distinto al de su localización normal en el útero. El lugar donde esto se produce con más frecuencia es en el interior de las trompas (en un 90 %, aproximadamente)<sup>96</sup>. Los otros sitios son el ovario, la cavidad

abdominal y la porción intrauterina de la trompa de Falopio (embarazo «cornual», en un cuerno uterino). Los embarazos ectópicos se producen en una de cada 150 gestaciones aproximadamente. El proceso predisponente más importante en un 35 a 50 % de las pacientes es la EIP con salpingitis crónica. Otros factores son las adherencias peritubáricas debidas a apendicitis o endometriosis, los leiomiomas y las intervenciones previas. Sin embargo, un 50 % de las gestaciones ectópicas se observa en trompas que aparentemente son normales. Los dispositivos intrauterinos también pueden aumentar el riesgo.

Se supone que el embarazo ovárico se debe a la rara circunstancia de que el óvulo sea fecundado y atrapado dentro del folículo justo en el momento de la rotura de éste. Los embarazos abdominales pueden aparecer cuando el óvulo fecundado se desliza fuera del extremo de la trompa dotado de fimbrias. En todas estas localizaciones anormales, el óvulo fecundado experimenta su desarrollo habitual y se acompaña de la formación de tejido placentario, del saco amniótico y del feto, mientras que en el sitio de implantación del huésped aparecen los cambios deciduales.

**MORFOLOGÍA.** En el embarazo tubárico, la placenta está poco adherida a la pared de la trompa y, por tanto, puede haber hemorragia intratubárica debido a una separación parcial de la placenta sin rotura de la trompa (Fig. 24-54). El embarazo tubárico es la causa más frecuente de hematosalpinx, y siempre debe sospecharse cuando existe un hematoma tubárico. Con más frecuencia, el tejido placentario invade la pared de la trompa y provoca su rotura y una

hemorragia intraperitoneal. Menos frecuente es que el embarazo tubárico sufra regresión espontánea y reabsorción de todos los elementos de la gestación, y más raro aún que el embarazo tubárico sea expulsado por el extremo fimbriado de la trompa y caiga en la cavidad peritoneal (aborto tubárico).

La evolución clínica del embarazo ectópico está caracterizada por la aparición de intenso dolor abdominal unas 6 semanas después de un período menstrual normal, en el momento en que la trompa se rompe y produce una hemorragia en la pelvis. En tales casos, la paciente puede presentar rápidamente un cuadro similar al shock más los signos de un abdomen agudo, siendo decisivo que el diagnóstico se haga precozmente. Pueden ser útiles los análisis de la gonadotropina coriónica, la exploración ecográfica y la laparoscopia. En las muestras de biopsia endometrial pueden encontrarse o no cambios deciduales, pero excluyendo la posibilidad extraordinariamente rara de un embarazo dual, no se descubrirán vellosidades placentarias. Debe recordarse que la rotura de un embarazo tubárico constituye una urgencia médica.

## TRASTORNOS DE LAS FASES TARDÍAS DEL EMBARAZO

La multitud de trastornos que pueden ocurrir en el tercer trimestre refleja la compleja anatomía de la placenta madura (Fig. 24-55). Cualquier interrupción del flujo sanguíneo a través del cordón umbilical (como los nudos de constricción o la

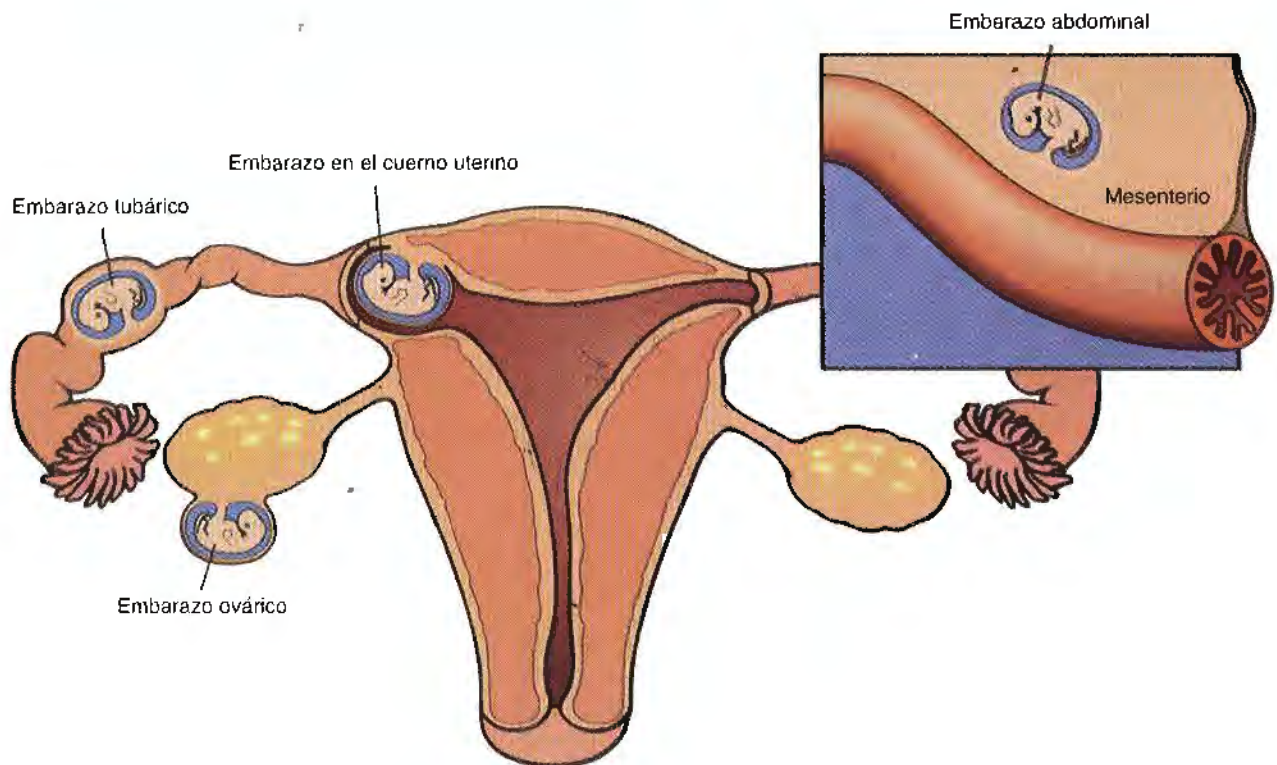
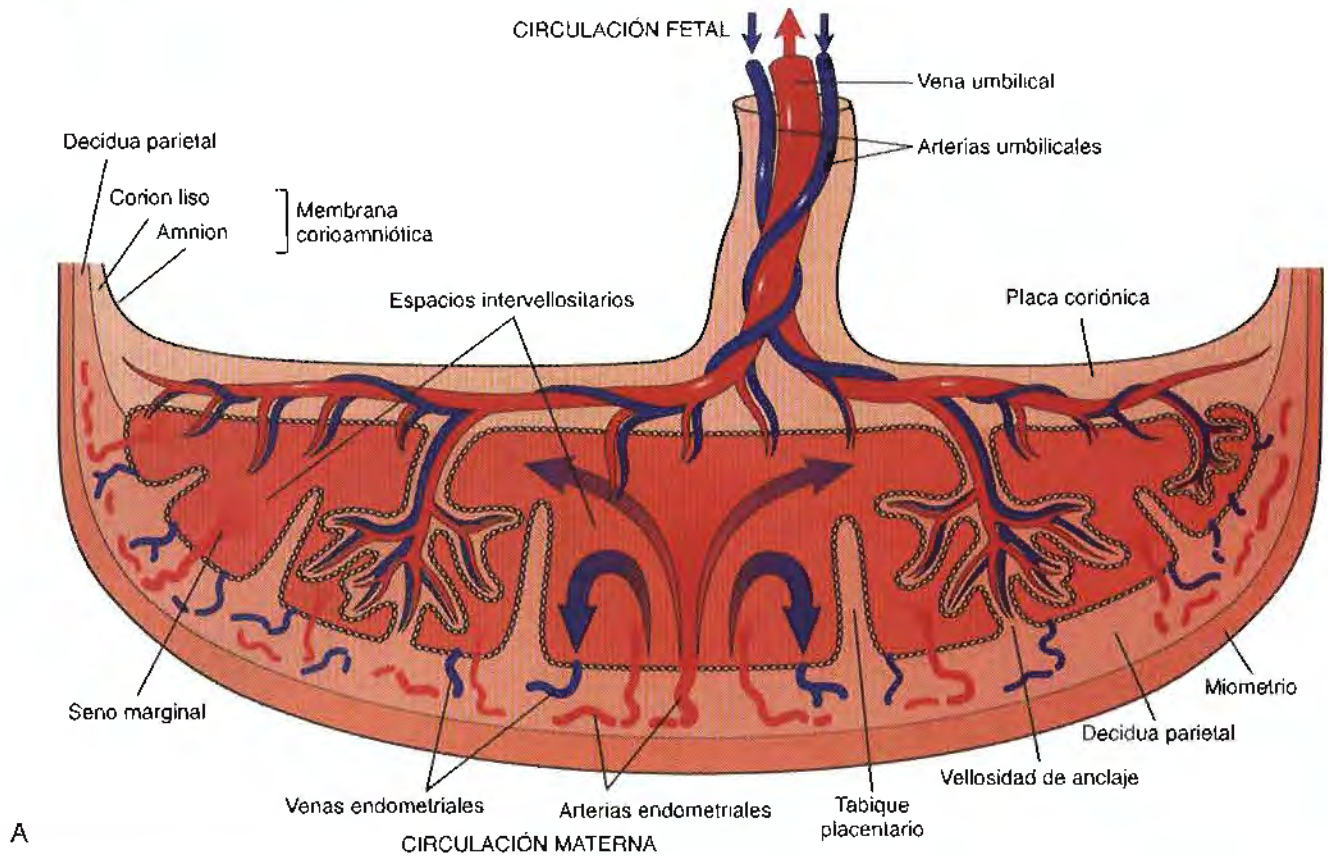


Figura 24-54

Posibles localizaciones del embarazo ectópico, entre ellas la trompa de Falopio, el ovario, los cuernos uterinos y las vísceras abdominales.



A



B

Figura 24-55

A. Esquema de la anatomía placentaria. B. Placenta normal a término con el cordón umbilical.

compresión) es mortal para el feto. Las infecciones ascendentes que afectan a las membranas corioamnióticas pueden dar lugar a rotura prematura y parto. La hemorragia retroplacentaria en la zona de interfase entre la placenta y el miometrio (*abruptio placentae*) amenaza tanto a la madre como al feto. La rotura de los vasos en las vellosidades terminales (hemorragia intervlositaria) puede producir una caída súbita del volumen sanguíneo fetal, con sufrimiento fetal o muerte. La insuficiencia uteroplacentaria puede ser debida a una placentación anómala, a la alteración del desarrollo placentario o a trombosis en los vasos maternos, y sus efectos oscilan entre un retraso leve del crecimiento intrauterino y cuadros graves

de isquemia uteroplacentaria con toxemia materna. Se exponen a continuación los más frecuentes de estos cuadros.

### Alteraciones placentarias y placenta gemelar

Las alteraciones de la forma, estructura e implantación de la placenta no son raras. Los lóbulos placentarios accesorios, la placenta bipartita (formada por dos partes iguales) y la placenta circunvalada (con una porción extracorial) son algunas anomalías que tienen interés clínico limitado.

La *placenta accreta* consiste en la ausencia parcial o completa de la decidua, estando la placenta adherida directamente al miometrio. Es importante por dos razones: 1) es frecuente que se produzca una hemorragia posparto que a menudo pone la vida en peligro, debida a falta de separación de la placenta, y 2) hasta en un 60 % de los casos se asocia a placenta previa, un proceso en el que la placenta está implantada en el segmento inferior del útero o en el cuello uterino, lo que suele producir graves hemorragias antes del parto y parto prematuro. Muchos casos de placenta accreta asociada a placenta previa se producen en las cicatrices de una cesárea realizada con anterioridad.

Los embarazos gemelares se producen por la fecundación de dos óvulos (dicigóticos) o por la división de un solo óvulo fecundado (monocigóticos). Hay tres clases fundamentales de placentas gemelares (Fig. 24-56): la diamniótica dicoriónica (que pueden estar fusionadas), la diamniótica monocoriónica y la monoamniótica monocoriónica. Las placentas monocoriónicas implican gemelos monocigóticos (idénticos), y el momento en el que se produce la separación es el que determina si aparecen uno o dos amnios. La gestación dicoriónica puede aparecer tanto en gemelos monocigóticos como en los dicigóticos, y es inespecífica.

Una complicación del embarazo gemelar es la transfusión gemelo-gemelo, en la que las anastomosis vasculares placentarias (conexiones) dan lugar a una compartición anómala de las circulaciones fetales. Si se produce un desequilibrio en el flujo de sangre, la disparidad intensa en los volúmenes sanguíneos fetales puede dar lugar a la muerte de uno o ambos fetos (Fig. 24-57).

## Procesos inflamatorios e infecciones de la placenta

Puede haber infecciones en la placenta (placentitis, villitis), en las membranas fetales (corioamnionitis) y el cordón

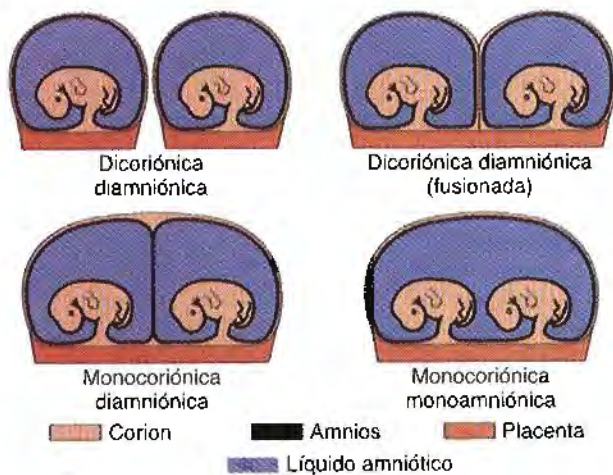


Figura 24-56

Representación esquemática de los diferentes tipos de placentación gemelar y sus relaciones a través de las membranas. (Adaptado de Gersell D. et al: Diseases of the placenta. En Kurman, R (ed.): Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. New York, Springer-Verlag, 1994.)



Figura 24-57

Síndrome de la transfusión gemelo-gemelo con fallecimiento de ambos fetos debido a un volumen de sangre excesivo (a la izquierda) o insuficiente (a la derecha).

umbilical (funiculitis). Las infecciones llegan hasta la placenta por dos vías: 1) infección ascendente a través del canal del parto y 2) infección hematógena (transplacentaria). Las infecciones ascendentes son con diferencia las más frecuentes, y casi siempre son bacterianas; en muchos de estos casos la infección localizada de las membranas por un microorganismo produce la rotura prematura de las membranas y la entrada de los microorganismos. También se ha atribuido al coito un papel favorecedor de las infecciones ascendentes<sup>98</sup>. El líquido amniótico puede ser turbio cuando el exudado es purulento, y el corion-amnios contiene histológicamente infiltrados de leucocitos polimorfonucleares acompañados de edema y congestión vascular (Fig. 24-58). Es frecuente que la infección provoque una reacción fetal acompañada de vasculitis del cordón umbilical. La propagación de la infección al espacio vellositario puede producir un trombo séptico entre las vellosidades.

Excepcionalmente, las infecciones bacterianas de la placenta y las membranas fetales pueden producirse directamente mediante una diseminación hematógena de las bacterias hasta la placenta. Histológicamente, se afectan con más frecuencia las vellosidades (villitis). Clásicamente debe considerarse el grupo TORCH (toxoplasma y otras infecciones [sífilis, tuberculosis, listeriosis], rubéola, citomegalovirus, herpes simple), aunque la causa suele ser oscura y puede implicar fenómenos inmunitarios<sup>5</sup>. (Véase también el Capítulo 11).

## Toxemia del embarazo (preeclampsia y eclampsia)

La toxemia del embarazo se refiere a un complejo sintomático consistente en hipertensión arterial, proteinuria y edema (preeclampsia). Aparece en aproximadamente un 6 % de las



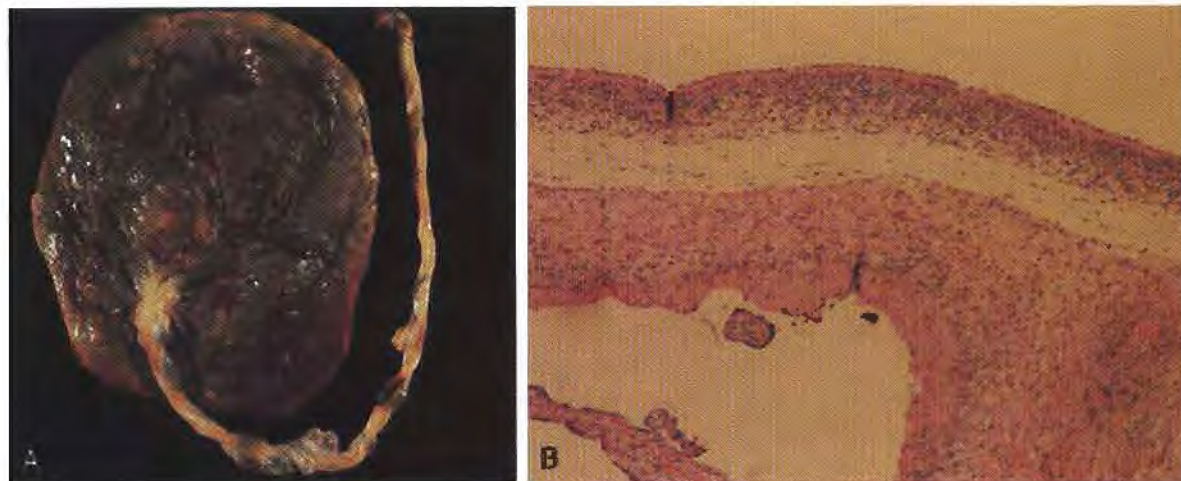


Figura 24-58

Corioamnionitis aguda. A. En el estudio macroscópico, la placenta contiene membranas opacas y de color verdoso. Se puede comparar con la figura 24-55B. B. La imagen microscópica muestra un denso exudado inflamatorio en banda en la superficie amniótica (*parte superior*).

mujeres embarazadas, generalmente en el último trimestre de la gestación y más a menudo en primíparas que en multíparas. Algunas de estas pacientes sufren un proceso más serio y presentan convulsiones; esta forma más grave se llama eclampsia. Las pacientes con eclampsia presentan coagulación intravascular diseminada (CID), con lesiones en el hígado, riñones, corazón, placenta y, algunas veces, en el cerebro. No hay una correlación absoluta entre la gravedad de la eclampsia y la magnitud de las lesiones anatómicas.

**Patogenia.** El gran número de teorías que existen sobre la naturaleza de la toxemia del embarazo<sup>99</sup> excede los objetivos de este texto, pero se citarán tres acontecimientos que parecen tener una importancia primordial en este proceso y que deben considerarse: la isquemia placentaria, la hipertensión arterial y la CID (Fig. 24-59).

Las causas de los fenómenos iniciales de la toxemia se desconocen, pero las pruebas existentes apuntan hacia una alteración en el proceso de formación y asentamiento de la placenta que conduce a *isquemia placentaria*. Esto puede consistir en trastornos de la invasión trofoblástica y en la aparición de alteraciones funcionales en los vasos placentarios que son indispensables para que el riego sanguíneo del lecho vascular placentario sea suficiente. Se han preconizado factores inmunitarios, genéticos y algunos adquiridos para explicar esas alteraciones. La consecuencia final es una implantación superficial de la placenta acompañada de una transformación incompleta de los vasos deciduales en vasos suficientes para atender las exigencias del embarazo<sup>100</sup>. Diversos investigadores han propuesto que un defecto intrínseco en el trofoblasto infiltrante puede contribuir a la alteración del flujo vascular. Esta alteración se manifiesta por la incapacidad del citotrofoblasto infiltrante para asumir el fenotipo de las células endoteliales normales, que habitualmente incluye la expresión de receptores de adhesión. Estos defectos en la conversión trofoblástica pueden influir en la remodelación de la vascularización uterina, reduciendo el flujo sanguíneo y dando lugar a *isquemia placentaria*, que es el mecanismo patogénico básico de la

*placenta toxémica*<sup>101, 102</sup>. Se cree que este menor riego sanguíneo uteroplacentario desencadena un estímulo para la liberación de sustancias vasoconstrictoras (tromboxano, angiotensina, endotelina) y la inhibición de las influencias o factores vasodilatadores (prostaglandina I<sub>2</sub>, prostaglandina E<sub>2</sub>, óxido nítrico) que se generan en la placenta isquémica. Esto va seguido de la correspondiente CID, la hipertensión y la lesión de diversos órganos (Fig. 24-59).

En cuanto a la patogenia de la CID en la toxemia, las lesiones endoteliales, las alteraciones en la concentración y funcionamiento de los factores de la coagulación y las alteraciones primarias de las plaquetas pueden desempeñar un papel<sup>103</sup>. Por ejemplo, durante la toxemia, la isquemia placentaria produce una mayor liberación de sustancias tromboplásticas, en tanto que los niveles de antitrombina III disminuyen. Las lesiones características de la eclampsia se deben, en gran parte, a trombosis de las arteriolas y los capilares de todo el cuerpo, pero especialmente en los del hígado, riñones, cerebro, hipófisis y placenta.

El mecanismo de la hipertensión en el embarazo parece estar relacionado con el sistema renina-angiotensina y con las prostaglandinas<sup>104</sup>. Las mujeres normales embarazadas muestran resistencia a los efectos vasoconstrictores e hipertensivos de la angiotensina, pero las mujeres con toxemia pierden esa resistencia, y muestran tendencia a la hipertensión. Se cree que las prostaglandinas de la serie E, producidas en el lecho vascular uteroplacentario, actúan como mediadoras de la resistencia normal de las mujeres embarazadas frente a la angiotensina, y la elaboración de prostaglandinas está, efectivamente, disminuida en la placenta de las mujeres con toxemia. De ahí que el aumento de la hipersensibilidad a la angiotensina, que es característica de la toxemia, pueda deberse a una síntesis disminuida de prostaglandinas por la placenta toxémica. También existen pruebas de que la producción de renina por la placenta toxémica está aumentada, otro fenómeno potencialmente vasoconstrictor. En la Figura 24-59 se ofrece un esquema teórico de la patogenia de la eclampsia.

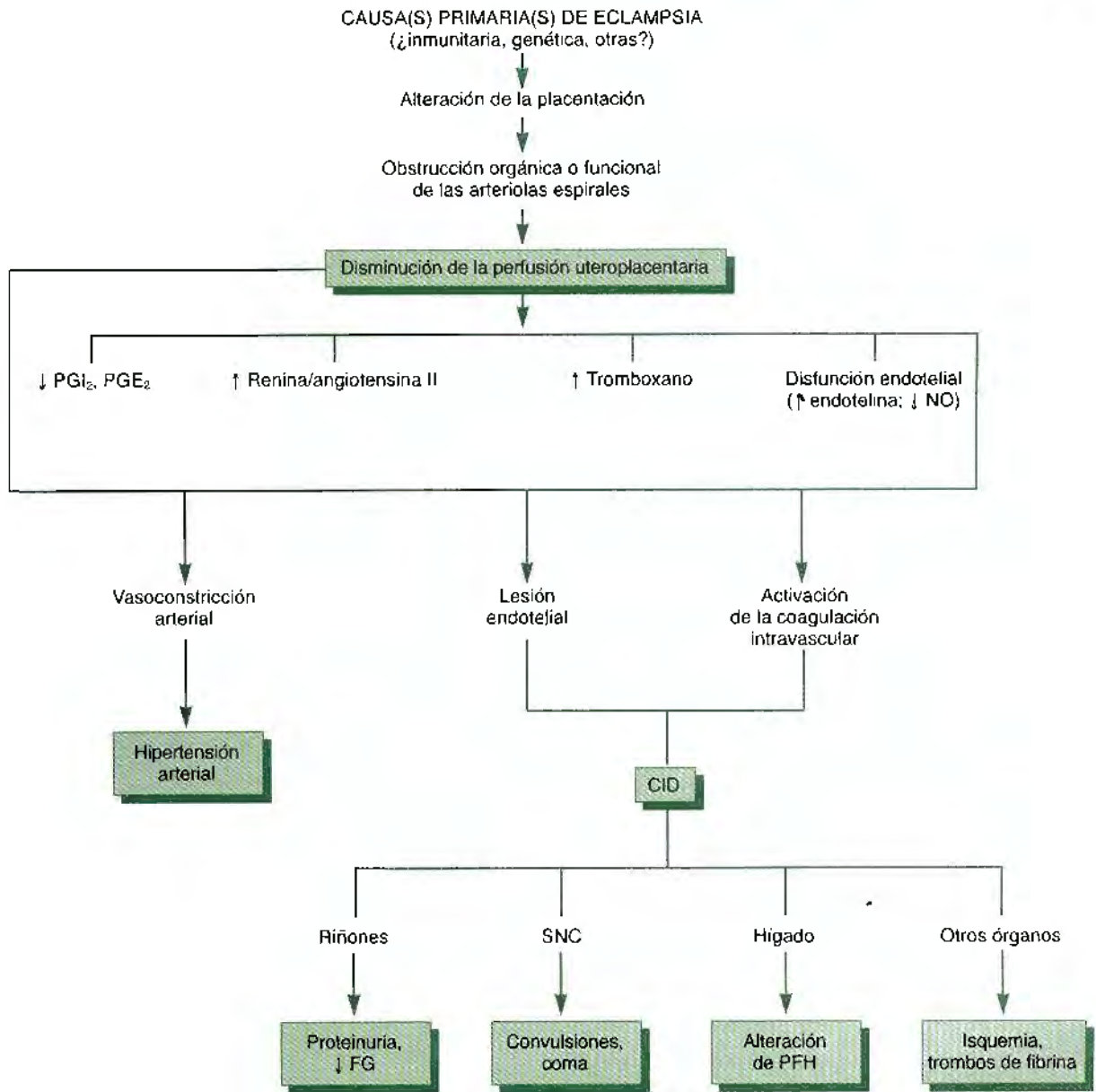


Figura 24-59

Secuencia de acontecimientos propuesta en la patogenia de la toxemia del embarazo. Las principales alteraciones son: 1) disminución de la perfusión uteroplacentaria; 2) aumento de vasoconstrictores y disminución de vasodilatadores, con vasoconstricción local y sistémica, y 3) coagulación intravascular diseminada (CID). PFH = pruebas de función hepática. (Adaptado de Friedman, SA: Pre-eclampsia, a review of the role of prostaglandins. *Obstet Gynecol* 71:122, 1988. Reproducido con autorización de American College of Obstetricians and Gynecologists; y Khong, TY, et al.: Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small for gestational age infants. *Br J Obstet Gynecol* 93: 1049, 1986.)

**MORFOLOGÍA.** Las lesiones del **hígado**, cuando aparecen, adoptan la forma de hemorragias intraparenquimatosas y subcapsulares en focos irregulares. En el examen histológico, existen trombos de fibrina en los capilares portales con focos característicos de necrosis hemorrágica periférica.

Las lesiones del **riñón** son variables. Las lesiones glomerulares son difusas, al menos cuando se estudian con el microscopio electrónico. Consisten en una hinchazón muy llamativa de las células endoteliales,

en la formación de depósitos densos y amorfos de productos de degradación del fibrinógeno en el lecho endotelial de la membrana basal, y en hiperplasia de las células mesangiales. Los estudios de inmunofluorescencia confirman la existencia de abundante fibrina en los glomérulos. En los casos bien definidos, hay trombos de fibrina en los glomérulos y en los capilares de la corteza renal. Cuando la lesión está muy avanzada, puede dar lugar a destrucción completa de la corteza con el patrón

denominado necrosis cortical renal bilateral (Capítulo 21).

En el **cerebro** se pueden observar focos macro o microscópicos de hemorragia junto con trombosis de vasos de pequeño calibre. A menudo se observan alteraciones similares en el **corazón** y en la **adenohipófisis**. La **placenta** presenta alteraciones variables, la mayor parte de las cuales reflejan isquemia y lesión de vasos. 1) Infartos placentarios más grandes y numerosos que los que se observan en las placentas normales a término. 2) Aumento en la frecuencia de hematomas retroplacentarios. 3) Signos de incremento en la isquemia vellositaria: formación de nudos sincitiales prominentes, engrosamiento de la membrana basal trofoblástica e hipovascularización vellositaria. 4) Un hallazgo característico en las paredes de los vasos uterinos es una intensa necrosis fibrinoide con depósito intramural de lípidos (aterosis aguda) (Fig. 24-60).

**Evolución clínica.** La preeclampsia suele comenzar después de la semana 32 de gestación, pero aparece más pronto cuando la paciente presenta una mola hidatidiforme o cuando hay hipertensión arterial o una nefropatía preexistentes. El comienzo suele ser insidioso y se caracteriza por hipertensión y edemas, seguidos unos días después por proteinuria. Son frecuentes la cefalea y los trastornos visuales. La eclampsia se anuncia por la participación del sistema nervioso central, manifestada por convulsiones y, finalmente, por coma. Las formas leves a moderadas de toxemia pueden ser tratadas con reposo en cama, una dieta equilibrada y con la administración de hipertensores, pero la inducción del parto es el único tratamiento definitivo de la preeclampsia o la eclampsia consolidadas. La proteinuria y la hipertensión suelen desaparecer 1 a 2 semanas después del parto, excepto en las pacientes en quienes estas alteraciones eran anteriores al embarazo.



Figura 24-60

Aterosis aguda de los vasos uterinos en la eclampsia. Se puede observar necrosis fibrinoide en las paredes vasculares, macrófagos subendoteliales e infiltración linfocitaria perivascular. (Cortesía de la Dra. Drucilla J. Roberts, Massachusetts General Hospital, Boston.)

## ENFERMEDAD TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL

La enfermedad trofoblástica del embarazo constituye un espectro de tumores y procesos pseudotumorales que se caracterizan por la proliferación del tejido trofoblástico asociado al embarazo con comportamiento potencialmente maligno. Estas lesiones son la mola hidatidiforme (parcial o completa), la mola invasora y el coriocarcinoma, una lesión claramente maligna<sup>165</sup>. La enfermedad trofoblástica gestacional es importante por las siguientes razones:

- La mola hidatidiforme es una complicación frecuente del embarazo, produciéndose una vez, aproximadamente, por cada 1000 a 2000 embarazos en Estados Unidos y, curiosamente, con mucha más frecuencia en Extremo Oriente.
- Ha sido posible, mediante la monitorización de las concentraciones de gonadotropina coriónica circulantes, detectar la aparición precoz de la enfermedad trofoblástica persistente.
- El coriocarcinoma, una complicación anteriormente temible por ser invariablemente mortal, es actualmente muy sensible a la quimioterapia en la mayoría de los casos<sup>166</sup>.

### Mola hidatidiforme (completa y parcial)

La mola hidatidiforme se caracteriza por una tumefacción quística de las vellosidades placentarias, acompañada de una proliferación trofoblástica variable. La razón más importante para diagnosticar correctamente las molas verdaderas es que éstas son las precursoras más frecuentes del coriocarcinoma<sup>165</sup>. La mayor parte de las pacientes son embarazadas de cuatro a cinco meses que presentan hemorragias vaginales y un útero que es, con frecuencia, pero no siempre, mayor de lo que corresponde a la edad del embarazo. Las molas pueden aparecer en cualquier momento del período de reproducción activa de la mujer, pero el riesgo es mayor en las embarazadas adolescentes o de edades comprendidas entre los 40 y los 50 años. Por razones mal conocidas, la incidencia varía considerablemente en distintas regiones del mundo: 1 por cada 1000 embarazos en Estados Unidos, pero 10 por cada 1000 en Indonesia<sup>167</sup>.

**Tipos y patogenia.** Se pueden distinguir dos clases de mola no invasora, completa o parcial, de acuerdo con los estudios histológicos, citogenéticos y de citometría de flujo<sup>168</sup> (Tabla 24-5). En la mola completa (o clásica), todas o la mayoría de las vellosidades están edematosas, y existe una hiperplasia trofoblástica difusa. En los estudios citogenéticos se observa que más del 90 % de esas molas tienen un patrón diploide 46,XX, todas ellas derivadas del espermatozoide (un fenómeno que se llama androgénesis). Se supone que se originan por la fecundación por un solo espermatozoide de un óvulo que ha perdido sus cromosomas (Fig. 24-61). El 10 % restante se forma por la fecundación de ese óvulo vacío por dos espermatozoides (46,XX y 46,XY). En ambos casos, no se produce el desarrollo embrionario, por lo que las molas completas no contienen partes fetales.

En las molas parciales hay edema en algunas vellosidades, y otras sólo tienen alteraciones poco importantes; la proliferación trofoblástica es focal. En estas molas, el cariotipo es triploide (p. ej., 69,XXY) y, en raras ocasiones, incluso tetraploide (92,XXXXY). Las molas se deben en este caso a la fecundación

**Tabla 24-5. CARACTERÍSTICAS DE LA MOLA HIDATIDIFORME COMPLETA FRENTE A LA MOLA PARCIAL**

Característica	Mola completa	Mola parcial
Cariotipo	46,XX (46,XY)	Triploide
Edema vellositario	Todas las vellosidades	Algunas vellosidades
Proliferación trofoblástica	Difusa, circunferencial	Focal, de grado leve
Atipia	Frecuente	Ausente
Nivel sérico de hGC	Elevado	Menos elevado
Nivel tisular de hGC	++++	+
Evolución	2 % a coriocarcinoma	Infrecuente a coriocarcinoma

hGC, gonadotropina coriónica humana

de un óvulo por dos espermatozoides, uno que lleva la dotación cromosómica 23,X, y el otro, la dotación 23,Y (Fig. 24-61). El embrión es viable durante unas semanas, por lo que pueden encontrarse partes fetales cuando se produce el aborto de la mola así formada. A diferencia de las completas, las molas parciales rara vez evolucionan a un coriocarcinoma.

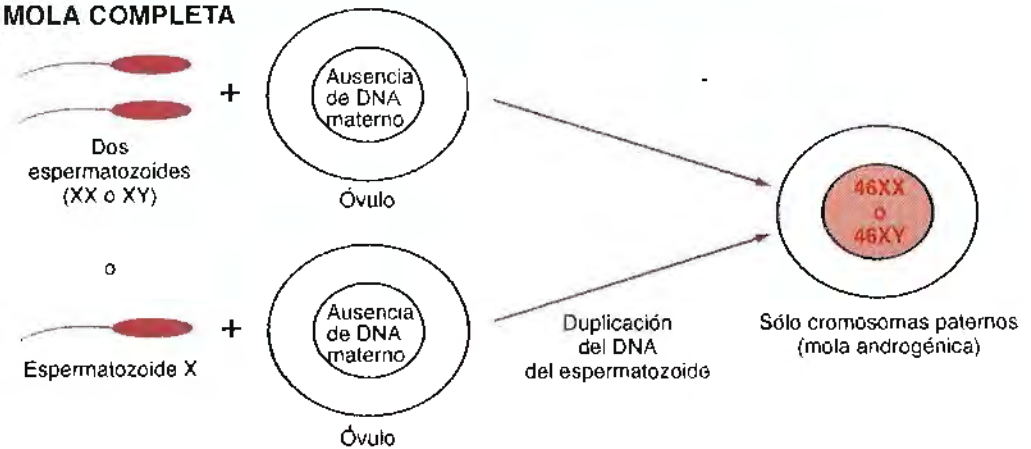
**MORFOLOGÍA.** En la mayoría de los casos, las molas se forman dentro del útero, aunque pueden hacerlo en cualquier lugar donde se pueda observar un

embarazo ectópico. Cuando se descubren, generalmente hacia el cuarto o quinto mes de la gestación, el útero suele ser más grande (aunque puede ser de tamaño normal o incluso menor) del previsto por la edad del embarazo. La cavidad uterina está ocupada por una masa friable y delicada, de estructuras quísticas parecidas a las uvas, de paredes finas y aspecto translúcido (Fig. 24-62). Con una disección cuidadosa puede descubrirse un pequeño saco extraembrionario generalmente colapsado. En las molas parciales es frecuente que se vean partes fetales, pero en las molas completas éstas no se encuentran nunca (a menos que haya un embarazo gemelar).

En las **molas parciales** (Fig. 24-63A), el edema afecta sólo a una parte de las vellosidades, y la proliferación trofoblástica es focal y leve.

Microscópicamente, la **mola completa** muestra tumefacción hidrópica de la mayoría de las vellosidades coriónicas y ausencia prácticamente completa o desarrollo insuficiente de la vascularización de las vellosidades. La sustancia fundamental de las vellosidades es una estroma laxa, mixomatosa y edematosa, y las propias vellosidades pueden estar cubiertas por una capa de epitelio coriónico tanto citotrofoblasto como sincitiotrofoblasto (Fig. 24-63B). En el extremo opuesto del espectro están las molas que tienen parecidas dilataciones quísticas de las vellosidades, pero acompañadas de una prolifera-

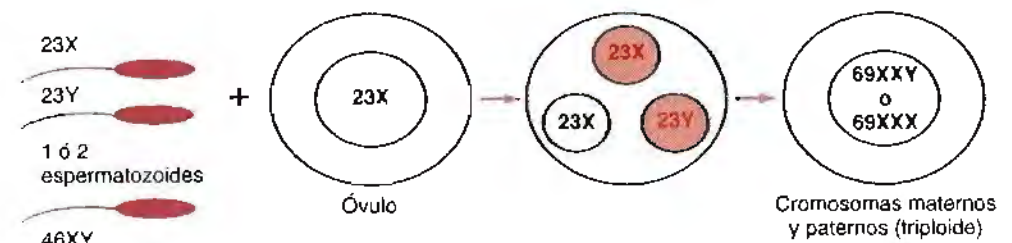
**MOLA COMPLETA**



**Figura 24-61**

Patrones de fecundación para explicar el origen cromosómico de la mola completa (46,XX) y de la mola parcial triploide (XXY). En la mola completa, 1 ó 2 espermatozoides fecundan un óvulo que ha perdido sus cromosomas. Las molas parciales se deben a la fecundación de un óvulo por un espermatozoides diploide o dos haploides, representados en este ejemplo como uno 23,X y otro 23,Y.

**MOLA PARCIAL**



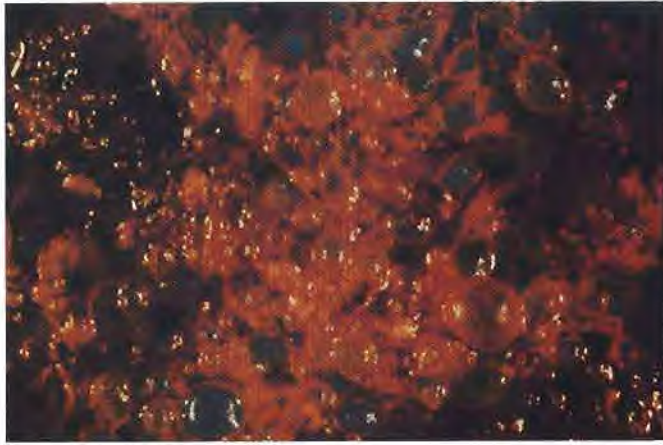


Figura 24-62

Mola hidatidiforme completa suspendida en solución salina y con numerosas vellosidades hinchadas (hidrópicas).

ción llamativa y circunferencial del epitelio coriónico que produce láminas y masas de citotrofoblasto y de sincitiotrofoblasto. La clasificación histológica en diversos grados no tiene significado pronóstico<sup>109</sup>; por tanto, todas las molas deben ser cuidadosamente vigiladas mediante la determinación seriada de los niveles de gonadotropina coriónica humana.

**Evolución clínica.** La mayor parte de las pacientes tiene hemorragias uterinas anormales que suelen comenzar en las primeras fases del embarazo y que se acompañan de la evacuación de un líquido acuoso y claro, y de pequeños fragmentos de tejido que tienen el aspecto de pequeñas masas pareci-

das a uvas. El aumento de tamaño del útero es mayor del correspondiente. La exploración ecográfica permite el diagnóstico seguro la mayoría de las veces.

En los casos típicos, la determinación cuantitativa de la gonadotropina coriónica muestra niveles de esta hormona que superan en mucho los producidos por un embarazo normal de edad similar. Los análisis seriados de la hormona indican una concentración rápidamente ascendente de la misma que se eleva con más rapidez de lo habitual en un embarazo único normal, e incluso que en un embarazo múltiple.

Una vez hecho el diagnóstico, debe extirparse la mola mediante un legrado completo. En las pacientes que no desean tener más hijos puede realizarse la histerectomía. La evolución después del legrado depende solamente del potencial maligno del contenido extraído del útero. Según numerosos estudios, está claro que el 80-90 % de estas molas siguen siendo benignas y no vuelven a dar problemas. Un 10% evoluciona hacia molas invasoras y un 2.5 % hacia un coriocarcinoma<sup>110</sup>.

## Mola invasora

Se define como una mola que penetra en la cavidad uterina y que puede incluso perforarla. El miometrio es invadido por vellosidades coriónicas hidrópicas, y esto se acompaña de la proliferación del citotrofoblasto y del sincitiotrofoblasto (Fig. 24-64). El tumor tiene poder destructivo local y puede invadir el tejido parametrial y los vasos sanguíneos. Las vellosidades hidrópicas pueden producir embolias en sitios distantes, como los pulmones y el cerebro, pero no crecen en esos órganos como auténticas metástasis, e incluso antes de la introducción de la quimioterapia acaban por regresar, salvo que produzcan una hemorragia mortal. Clínicamente, el tumor se manifiesta por hemorragias vaginales y aumento irregular del tamaño del útero. Siempre va asociada a concentraciones

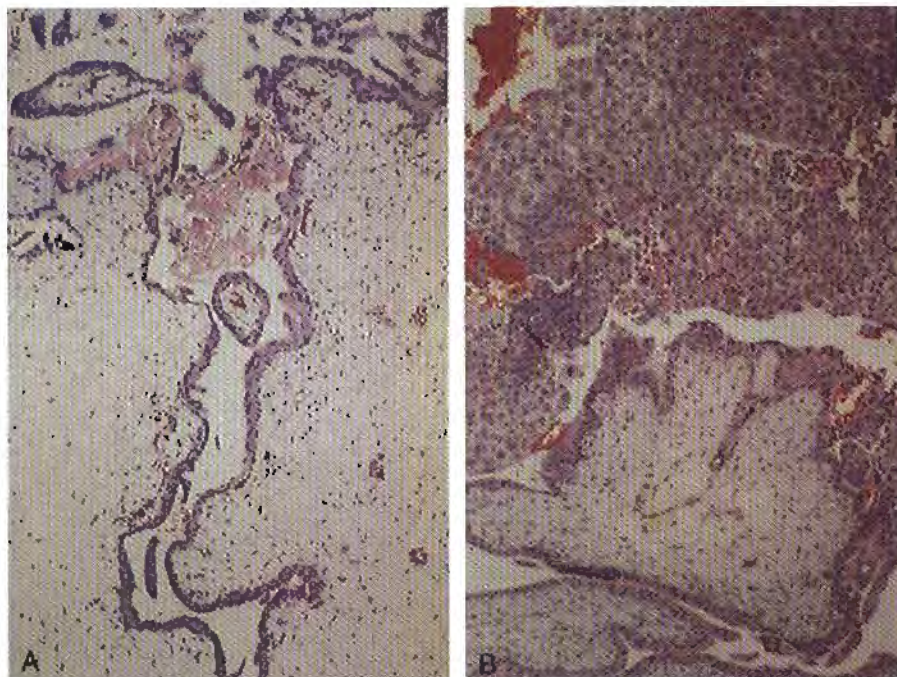


Figura 24-63

A, Microfotografía de una mola hidatidiforme parcial con vellosidades tumefactas e hiperplasia leve del trofoblasto de superficie. B, Mola hidatidiforme completa con intensa hiperplasia del citotrofoblasto (parte inferior de la imagen).

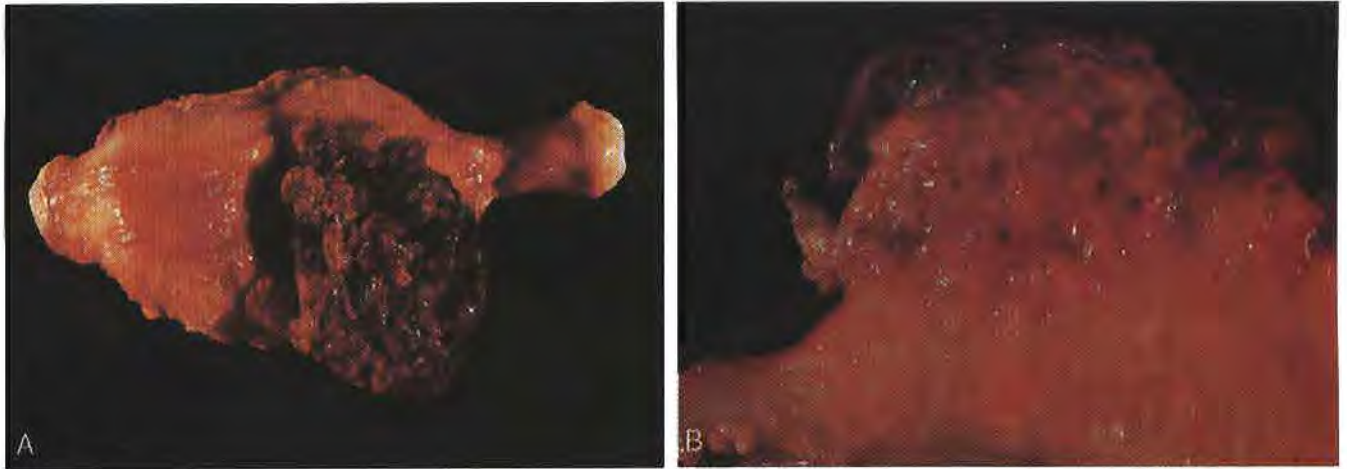


Figura 24-64

A, Mola invasora en forma de una masa hemorrágica adherida a la pared uterina. B, En el corte transversal, se observa que la mola infiltra el endometrio. (Cortesía del Dr. David R. Genest, Brigham and Women's Hospital Boston, MA.)

elevadas y persistentes de gonadotropina coriónica humana y de diversos grados de luteinización de los ovarios. Esta tumoración responde bien a la quimioterapia. Aunque la mola invasora es biológicamente benigna, la rotura del útero puede producir hemorragia.

## Coriocarcinoma

El coriocarcinoma gestacional es una neoplasia epitelial maligna formada a partir de las células trofoblásticas derivadas de cualquier forma de embarazo previo, normal o anormal<sup>105</sup>. Aunque la mayoría de los casos se origina en el útero, los embarazos ectópicos son localizaciones extrauterinas de donde puede partir inicialmente esta neoplasia. El coriocarcinoma es un tumor de carácter rápidamente infiltrante y que produce metástasis difusas pero, una vez diagnosticado, responde bien a la quimioterapia.

**Incidencia.** Se trata de un proceso poco frecuente que, en Estados Unidos, se observa en 1 de cada 20 000 a 30 000 embarazos. Es mucho más frecuente en algunos países de Asia; por ejemplo, en Ibadán ocurre en 1 de cada 2500 embarazos. El coriocarcinoma va precedido de algunos otros procesos: el 50 % aparece sobre una mola hidatidiforme, el 25 % sobre un aborto previo, el 22 %, aproximadamente, en una gestación normal, y el resto en embarazos ectópicos y en teratomas genitales y extragenitales. Puede anticiparse que aproximadamente 1 de cada 40 molas hidatidiformes dará lugar a un coriocarcinoma, mientras que eso sólo ocurrirá en 1 de cada 150 000 embarazos normales.

**MORFOLOGÍA.** Clásicamente, el coriocarcinoma es un tumor blando, carnoso, blanco-amarillento, con una marcada tendencia a formar grandes áreas pálidas de necrosis isquémica, focos de reblandecimiento quístico y hemorragias extensas (Fig. 24-65A). Histológicamente, es una neoplasia pura de células epiteliales que no produce vellosidades coriónicas y

que crece, igual que otros cánceres, por la proliferación anormal tanto del citotrofoblasto como del sincitiotrofoblasto (Fig. 24-65B).

A veces se puede observar anaplasia dentro de esta proliferación anormal repleta de mitosis atípicas. El tumor invade el miometrio subyacente, penetra con frecuencia en los vasos sanguíneos y linfáticos, y se extiende en algunos casos hasta la serosa del útero y las estructuras adyacentes. Durante su rápido crecimiento, sufre hemorragias, necrosis isquémica e infiltración inflamatoria secundaria.

En los casos mortales, se encuentran metástasis en los pulmones, cerebro, médula ósea, hígado y otros órganos. Alguna vez se descubre un coriocarcinoma metastásico sin un tumor primario detectable en el útero (o el ovario), posiblemente porque la masa tumoral primitiva ha sufrido una necrosis completa.

**Evolución clínica.** Habitualmente, el coriocarcinoma uterino no produce masas grandes o voluminosas. Se manifiesta solamente por la aparición de manchas irregulares en la ropa de un líquido sanguinolento, de color pardo y, a veces, maloliente. Esta exudación puede aparecer en el curso de un embarazo aparentemente normal, después de un aborto, o posteriormente a un legrado.

Algunas veces, el tumor no aparece hasta meses después. En el momento de descubrirse el tumor local, lo habitual es que en las radiografías de tórax y de los huesos se observen lesiones metastásicas. Los títulos de la gonadotropina coriónica humana son aún más elevados que los que se observan en las molas hidatidiformes. En ocasiones, sin embargo, el tumor produce pocas hormonas, y algunos tumores han sufrido una necrosis tan extensa que se han vuelto funcionalmente inactivos.

La gran diseminación de las metástasis es característica de estos tumores. Las localizaciones predilectas son los pulmones (50 %) y la vagina (30 a 40 %), seguidas en orden de frecuencia descendente por el cerebro, el hígado y los riñones.

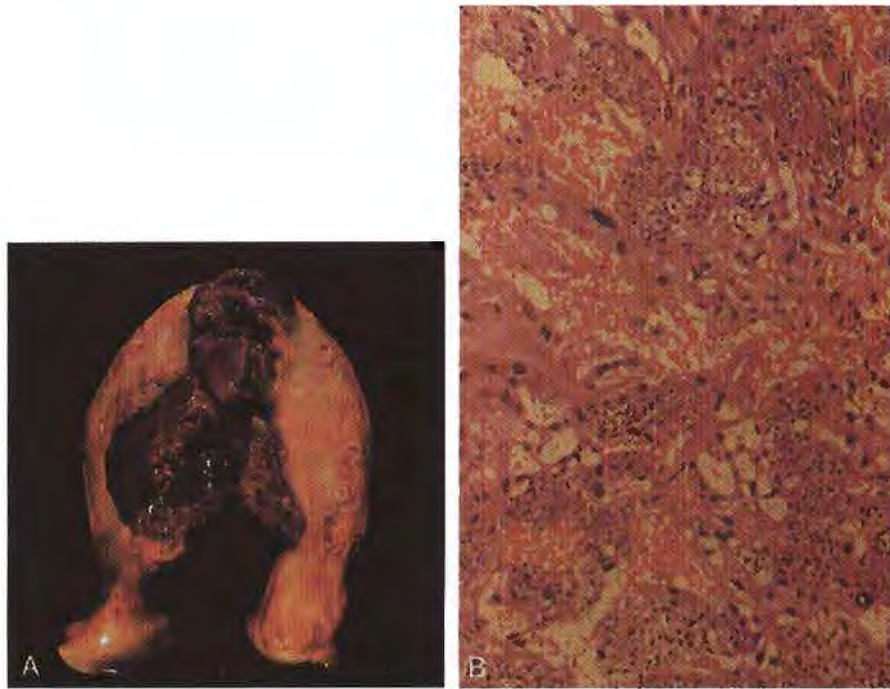


Figura 24-65

A. Coriocarcinoma en forma de una masa voluminosa y hemorrágica que infiltra la pared uterina. B. Microfotografía de un coriocarcinoma con citotrofoblasto y sincitiotrofoblasto neoplásicos. (Cortesía del Dr. David R. Genest, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

El tratamiento de las neoplasias trofoblásticas depende del tipo y del estadio del tumor, y comprende la evacuación del contenido del útero, la extirpación quirúrgica y la quimioterapia. Los resultados de la quimioterapia del coriocarcinoma gestacional son espectaculares y han logrado hasta un 100 % de curaciones o remisiones en todas las pacientes excepto en las que presentaban una enfermedad trofoblástica metastásica de alto riesgo. Muchas de las pacientes curadas han tenido posteriormente embarazos y partos normales. En cambio, los coriocarcinomas no gestacionales son mucho más resistentes al tratamiento.

### Tumor trofoblástico de localización placentaria

Este raro tumor se caracteriza por la presencia de un tejido trofoblástico proliferativo que invade profundamente el miometrio y que está formado en gran parte por *trofoblasto intermedio*. Estas células suelen ser mononucleares y no sincitiales, pero son más grandes y tienen un citoplasma más abundante que el citotrofoblasto ordinario; a diferencia del sincitiotrofoblasto (que produce gonadotropina coriónica humana), las células trofoblásticas intermedias son inmunorreactivas para el lactógeno placentario humano. Este tumor se distingue del coriocarcinoma por la ausencia de elementos citotrofoblásticos y por el bajo nivel de producción de gonadotropina coriónica humana. Son tumores localmente invasores, pero muchos curan espontáneamente y pueden curarse mediante un legrado. Sin embargo, se han descrito variedades malignas que se distinguen por su elevado índice mitótico, su celularidad extrema, extensas necrosis, propagación local e incluso metástasis diseminadas. Alrededor del 10 % acaba dando metástasis difusas y produciendo la muerte<sup>105, 111</sup>.

### REFERENCIAS

1. Robboy SJ, et al: Embryology of the female genital tract. In Kurman R (ed): *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*, 4th ed. New York, Springer-Verlag, 1994, pp 3-31.
2. Malasanos TH: Sexual development of the fetus and pubertal child. *Clin Obstet Gynecol* 40:153, 1997.
3. Kurman R (ed): *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*, 4th ed. New York, Springer-Verlag, 1994.
4. Fox H (ed): *Haines and Taylor's Obstetrical and Gynaecologic Pathology*, 4th ed. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1987.
5. Benirschke K, Kaufmann P: *Pathology of the Human Placenta*, 3rd ed. New York, Springer-Verlag, 1995.
6. Scott JR (ed): *Danforth's Obstetrics and Gynecology*, 7th ed. Philadelphia, JB Lippincott, 1994.
7. Knapp RC, Berkowitz RS (eds): *Gynecologic Oncology*, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 1993.
8. Holmes KK, et al (eds): *Sexually Transmitted Diseases*, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 1990.
9. Brugha R, et al: Genital herpes infection: a review. *Int J Epidemiol* 26:698, 1997.
10. Prober CG: Herpetic vaginitis in 1993. *Clin Obstet Gynecol* 36:177, 1993.
11. Heine P, McGregor JA: *Trichomonas vaginalis*: a reemerging pathogen. *Clin Obstet Gynecol* 36:137, 1993.
12. Mann MS, et al: Vulvar vestibulitis: significant clinical variables and treatment outcome. *Obstet Gynecol* 79:1, 1992.
13. Wilkinson EJ: Normal histology, and nomenclature of the vulva and malignant neoplasms, including VIN. *Dermatol Clin* 10:283, 1992.
14. Wilkinson EJ, Stone KI: *Atlas of Vulvar Disease*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1995.
15. Wilkinson EJ: Premalignant and malignant diseases of the vulva. In Kurman R (ed): *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*, 4th ed. New York, Springer-Verlag, 1994, p 87.
16. Crum CP: Vulvar intraepithelial neoplasia: histology and associated viral changes. *Contemp Issues Surg Pathol* 9:119, 1987.
17. Sykes NL: Condyloma Acuminatum. *Int J Dermatol* 34:297, 1995.
18. zur Hausen H: Papillomavirus infections—a major cause of human cancers. *Biochim Biophys Acta* 1288:F55, 1996.
19. Kurman RJ, et al: Tumors of the Cervix, Vagina, and Vulva. *Atlas of Tumor Pathology*, Third Series, Fascicle 4. Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1992, p 191.

20. Crum CP: Carcinoma of the vulva: epidemiology and pathogenesis. *Obstet Gynecol* 79:3, 1992.
21. Leibowitch M, et al: The epithelial changes associated with squamous cell carcinoma of the vulva: a review of the clinical, histological and viral findings in 78 women. *Br J Obstet Gynaecol* 97:1135, 1990.
22. Monk BJ, et al: Prognostic significance of human papillomavirus DNA in vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol* 85:709, 1995.
23. Worsham MJ, et al: Consistent chromosome abnormalities in squamous cell carcinoma of the vulva. *Genes Chromosomes Cancer* 3:420, 1991.
24. Kurman RJ, et al: Basaloid and warty carcinomas of the vulva. Distinctive types of squamous cell carcinoma frequently associated with human papillomaviruses [published erratum appears in *Am J Surg Pathol* 17:536, 1993]. *Am J Surg Pathol* 17:133, 1993.
25. Duntion CJ: Malignant melanoma of the vulva: a review. *Obstet Gynecol Surv* 50:739, 1995.
26. Mittendorf R, Herbst AL: DES exposure: an update. *Contemp Pediatr* 11:59, 1994.
27. Scully RE, Welch WR: Pathology of the female genital tract after prenatal exposure to diethylstilbestrol. In Herbst AL, Bern HA (eds): *Developmental Effects of Diethylstilbestrol in Pregnancy*. New York, Thieme-Stratton, 1981, pp 26-45.
28. Copeland LJ, et al: Sarcoma botryoides of the female genital tract. *Obstet Gynecol* 66:262, 1985.
29. Andrassy RJ, et al: Conservative surgical management of vaginal and vulvar pediatric rhabdomyosarcoma: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study III. *J Pediatr Surg* 30:1034, 1995.
30. Winkler B, Crum CP: *Chlamydia trachomatis* infection of the female genital tract. Pathogenetic and clinicopathologic correlations. *Pathol Annu* 5:193, 1984.
31. Kiviat NB, et al: Histopathology of endocervical infection by *Chlamydia trachomatis*, herpes simplex virus, *Trichomonas vaginalis* and *Neisseria gonorrhoeae*. *Human Pathol* 21:831, 1990.
32. Koutsky LA, et al: A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. *N Engl J Med* 327:1272, 1992.
33. Herrero R, et al: Sexual behavior, venereal diseases, hygiene practices and invasive cervical cancer in a high-risk population. *Cancer* 65:380, 1990.
34. Alani RM, Munger K: Human papillomaviruses and associated malignancies. *J Clin Oncol* 16:330, 1997.
35. Lorincz AT, et al: Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk associations of 15 common anogenital types. *Obstet Gynecol* 79:328, 1992.
36. Crum CP, Nuovo CJ: *Genital Papillomaviruses and Related Neoplasms*. New York, Raven Press, 1991.
37. Heselmeyer K, et al: Gain in chromosome 3q defines the transition from severe dysplasia to invasive carcinoma of the uterine cervix. *Proc Natl Acad Sci USA* 93:479, 1996.
38. Benjamin I, et al: Expression and mutational analysis of p53 in stage IB and IIA cervical cancers. *Am J Obstet Gynecol* 175:1266, 1996.
39. Wright T, et al: Precancerous lesions of the cervix. In Kurman R (ed): *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*, 4th ed. New York, Springer-Verlag, 1994, pp 229.
40. Crum CP, et al: *Pathology of Early Cervical Neoplasia*. New York, Churchill Livingstone, 1996.
41. Crum CP, et al: Cervical papillomaviruses segregate within morphologically distinct precancerous lesions. *J Virol* 54:675, 1985.
42. The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. Report of the 1991 Bethesda Workshop. *Am J Surg Pathol* 16:914, 1992.
43. Ostor AG: Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynaecol Pathol* 12:186, 1993.
44. Stoler MH, et al: Small-cell neuroendocrine carcinoma of the cervix. A human papillomavirus type-18 associated tumor. *Am J Surg Pathol* 15:28, 1991.
45. Smotkin D, et al: Human papillomavirus DNA in adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma of the uterine cervix. *Obstet Gynecol* 68:241, 1986.
46. Dahlenbach-Hellweg G: *Histopathology of the Endometrium*, 4th ed. New York, Springer-Verlag, 1993.
47. Deligdisch L: Effects of hormone therapy on the endometrium. *Mod Pathol* 6:94, 1993.
48. Kiviat NB, et al: Endometrial histopathology in patients with culture-proved upper genital tract infection and laparoscopically diagnosed acute salpingitis. *Am J Surg Pathol* 14:167, 1990.
49. Noble LS, et al: Prostaglandin E2 stimulates aromatase expression in endometriosis-derived stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 82:600, 1997.
50. Corley D, et al: Postmenopausal bleeding from unusual endometrial polyps in women on chronic toremifene therapy. *Obstet Gynecol* 79:111, 1992.
51. Fletcher JA, et al: Clonal 6p21 rearrangement is restricted to the mesenchymal component of an endometrial polyp. *Genes Chromosomes Cancer* 5:260, 1992.
52. Hertz AT, Sommers SC: Genesis of endometrial carcinoma. I. Study of prior biopsies. *Cancer* 2:964, 1949.
53. Kurman RJ, et al: The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of untreated hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 56:403, 1985.
54. Ferenczy A, Gelfand M: The biologic significance of cytologic atypia in progestogen-treated endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol* 160:126, 1989.
55. Brinton LA, et al: Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 167:1317, 1992.
56. Silverberg SG, Kurman RJ: *Tumors of the Uterine Corpus and Gestational Trophoblastic Disease. Atlas of Tumor Pathology, Third Series, Fascicle 3*. Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1991, pp 219-287.
57. Mutter GL, et al: Allelotype mapping of unstable microsatellites establishes direct lineage continuity between endometrial precancers and cancer. *Cancer Res* 56:4483, 1996.
58. Tashiro H, et al: p53 gene mutations are common in uterine serous carcinoma and occur early in their pathogenesis. *Am J Pathol* 150:177, 1997.
59. Rose PG: Endometrial carcinoma. *N Engl J Med* 335:640, 1997.
60. Nicklin JL, Copeland LJ: Endometrial papillary serous carcinoma: patterns of spread and treatment. *Clin Obstet Gynecol* 39:686, 1996.
61. Creasman WT, Eddy GL: Recent advances in endometrial cancer. *Semin Surg Oncol* 6:339, 1990.
62. Silverberg SG, et al: Carcinosarcoma (malignant mixed mesodermal tumor of the uterus). *Int J Gynaecol Pathol* 9:1, 1990.
63. Quade BJ: Pathology, cytogenetics, and molecular biology of uterine leiomyomas and other smooth muscle lesions. *Curr Opin Obstet Gynecol* 7:35, 1995.
64. Buscema J, et al: Epithelioid leiomyosarcoma. *Cancer* 47:1192, 1986.
65. Bell SW, et al: Problematic uterine smooth muscle neoplasms. A clinicopathologic study of 213 cases. *Am J Surg Pathol* 18:535, 1994.
66. Young RH, Scully RE: Ovarian pathology in infertility. In Kraus FT (ed): *Pathology of Reproductive Failure*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1991, pp 104-139.
67. Homburg R: Polycystic ovary syndrome—from gynaecological curiosity to multisystem endocrinopathy. *Hum Reprod* 11:29, 1996.
68. Russel P, Bannatyne P: *Surgical Pathology of the Ovaries*. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1989.
69. Young RH, et al: The ovary. In Sternberg S, et al (eds): *Diagnostic Surgical Pathology*. New York, Raven Press, 1994, p 2195.
70. Baker TR, Piver MS: Etiology, biology, and epidemiology of ovarian cancer. *Semin Surg Oncol* 10:224, 1994.
71. Schlesselman JJ: Net effect of oral contraceptive use on the risk of cancer in women in the United States. *Obstet Gynecol* 85(pt 1):793, 1995.
72. Stratton JF, et al: Contribution of *BRCA1* mutations to ovarian cancer. *N Engl J Med* 336:1125, 1997.
73. Streuwing JP, et al: The risk of cancer associated with specific mutations of *BRCA1* and *BRCA2* among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 336:1401, 1997.
74. Bast RC, et al: Malignant transformation of ovarian epithelium. *J Natl Cancer Inst* 84:557, 1992.
75. Bell DA, et al: Peritoneal implants of ovarian serous borderline tumors. *Cancer* 62:2212, 1988.
76. Watkin W, et al: Mucinous carcinoma of the ovary. *Cancer* 69:208, 1992.
77. Young RH, et al: Mucinous tumors of the appendix associated with mucinous tumors of the ovary and pseudomyxoma peritonci. A clinicopathologic analysis of 22 cases supporting an origin in the appendix. *Am J Surg Pathol* 15:415, 1991.
78. Snyder RR, et al: Endometrial proliferative and low malignant potential tumors of the ovary. *Am J Surg Pathol* 12:661, 1988.
79. Eifel P, et al: Simultaneous presentation of carcinoma involving the ovary and uterine corpus. *Cancer* 50:163, 1982.



80. Silva EG, et al: Ovarian carcinomas with transitional cell carcinoma pattern. *Cancer* 93:457, 1990.
81. Berek JS, Bast RC Jr: Ovarian cancer screening. The use of serial complementary tumor markers to improve sensitivity and specificity for early detection. *Cancer* 76(Suppl):2092, 1995.
82. Linder D, et al: Pathogenetic origin of benign ovarian teratomas. *N Engl J Med* 292:63, 1975.
83. Mutter GL: Teratoma genetics and stem cells: a review. *Obstet Gynecol Surv* 42:661, 1987.
84. O'Connor DM, Norris HJ: The influence of grade on the outcome of stage I ovarian immature (malignant) teratomas. The reproducibility of grading. *Int J Gynecol Pathol* 13:283, 1994.
85. Gordon T, et al: Dysgerminoma. A review of 158 cases from the Emil Novak ovarian tumor registry. *Obstet Gynecol* 58:497, 1981.
86. Young RH, Scully R: Ovarian sex cord-stromal tumors. Recent progress. *Int J Gynaecol Pathol* 1:101, 1982.
87. Prat J, Scully RE: Cellular fibromas and fibrosarcomas of the ovary. *Cancer* 47:2663, 1981.
88. Roth LM, et al: Sertoli-Leydig cell tumors: a clinicopathologic study of 34 cases. *Cancer* 48:187, 1981.
89. Hart WR, Burkons DM: Germ cell neoplasms arising in gonadoblastomas. *Cancer* 43:669, 1979.
90. Eichhorn JH, et al: DNA content and proliferative activity in ovarian small cell carcinomas of the hypercalcemic type. Implications for diagnosis, prognosis and histogenesis. *Am J Clin Pathol* 98:579, 1992.
91. Young RH, Scully RE: Metastatic tumors of the ovary. In Kurman RJ (ed): *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*, 4th ed. New York, Springer-Verlag, 1994, pp 939-974.
92. Kaplan C: Placental pathology for the nineties. *Pathol Annu* 28:15, 1993.
93. Wilcox AJ: Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med* 319:189, 1988.
94. Kalousek DK, Lau AE: Pathology of spontaneous abortion. In Dimmick JE, Kalousek DK (eds): *Developmental Pathology of the Embryo and Fetus*. Philadelphia, JB Lippincott, 1992, p 62.
95. Rushton DL: Examination of products of conception from previable human pregnancies. *J Clin Pathol* 34:819, 1981.
96. Saxon D, et al: A study of ruptured tubal ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 90:46, 1997.
97. Gerschl DJ, Kraus FT: Diseases of the placenta. In Kurman RJ (ed): *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. New York, Springer-Verlag, 1994, p 975.
98. Grossman JH: Infections affecting the placenta. In Lavery JP (ed): *The Placenta*. Rockville, MD, Aspen Publishing, 1987, pp 131-134.
99. Weiner GP: The clinical spectrum of preeclampsia. *Am J Kidney Dis* 9:312, 1987.
100. Khong TY, et al: Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by preeclampsia and by small for gestational age infants. *BMJ* 93:1049, 1986.
101. Zhou Y, et al: Human cytotrophoblasts adopt a vascular phenotype as they differentiate. A strategy for successful endovascular invasion? *J Clin Invest* 99:2139, 1997.
102. Zhou Y, et al: Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *J Clin Invest* 99:2152, 1997.
103. Ferris TF: Pregnancy, preeclampsia and the endothelial cell. *N Engl J Med* 325:1439, 1991.
104. Friedman SA: Pre-eclampsia: a review of the role of prostaglandins. *Obstet Gynecol* 71:122, 1988.
105. Redline RW, Abdul-Karim FW: Pathology of gestational trophoblastic disease. *Semin Oncol* 22:96, 1995.
106. Berkowitz RS, Goldstein DP: Management of molar pregnancy and gestational trophoblastic tumors. In Knapp RC, Berkowitz RS (eds): *Gynecologic Oncology*. New York, McGraw-Hill, 1993, pp 328-340.
107. Bracken MB, et al: Epidemiology of hydatidiform mole and choriocarcinoma. *Epidemiol Rev* 6:52, 1984.
108. Lage JM: Gestational trophoblastic tumors. refining histologic diagnosis by using DNA flow and image cytometry. *Curr Opin Obstet Gynecol* 6:359, 1994.
109. Genest DR, et al: A clinico-pathologic study of 153 cases of complete hydatidiform mole (1980-1990): histologic grade lacks prognostic significance. *Obstet Gynecol* 78:402, 1991.
110. Lurain JR, et al: Natural history of hydatidiform mole after primary evacuation. *Am J Obstet Gynecol* 145:591, 1983.
111. Finkler NJ, et al: Clinical experience with placental site trophoblastic tumors at the New England Trophoblastic Disease Center. *Obstet Gynecol* 71:854, 1988.

# La mama

Susan C. Lester y Ramzi S. Cotran

## La mama femenina

TRASTORNOS DEL DESARROLLO

PROCESOS INFLAMATORIOS

MASTITIS AGUDA

MASTITIS PERIDUCTAL (ABSCESO SUBAREOLAR RECIDIVANTE, METAPLASIA ESCAMOSA DE LOS CONDUCTOS GALACTÓFOROS)

ECTASIA DE CONDUCTOS MAMARIOS

NECROSIS GRASA

MASTITIS GRANULOMATOSA

IMPLANTES MAMARIOS DE SILICONA

ALTERACIONES FIBROQUÍSTICAS

ENFERMEDAD PROLIFERATIVA MAMARIA

HIPERPLASIA EPITELIAL

ADENOSIS ESCLEROSANTE

PAPILOMAS DE CONDUCTOS PEQUEÑOS

TUMORES

TUMORES DEL ESTROMA

Fibraadenoma

Tumor filodes

Sarcomas

TUMORES EPITELIALES

Papiloma intraductal (de conductos grandes)

CARCINOMA DE MAMA

CARCINOMA *IN SITU* (NO INFILTRANTE)

Carcinoma ductal *in situ* (incluida la enfermedad de Paget)

Carcinoma lobulillar *in situ*

CARCINOMA INFILTRANTE

Carcinoma ductal infiltrante de tipo convencional

Carcinoma lobulillar infiltrante

Carcinoma medular

Carcinoma coloide (mucinoso)

Carcinoma tubular

Carcinoma papilar infiltrante

CARACTERÍSTICAS MAMOGRÁFICAS DEL CÁNCER DE MAMA

CARACTERÍSTICAS COMUNES A TODOS LOS CARCINOMAS INFILTRANTES

ESTADIFICACIÓN Y EVOLUCIÓN CLÍNICA

OTRAS NEOPLASIAS MALIGNAS

## La mama masculina

GINECOMASTIA

CARCINOMA



## La mama femenina

### NORMAL

**Anatomía e histología.** La mama en reposo presenta entre seis y diez sistemas principales de conductos, cada uno de los cuales está dividido en lobulillos, las unidades funcionales del

parénquima mamario. Cada sistema ductal drena a través de un conducto excretor principal independiente o *seno galactóforo*. Las sucesivas ramificaciones de los conductos principales en dirección distal dan lugar finalmente a los conductos terminales. Antes de la pubertad, el complejo sistema de conductos ramificados termina en fondos ciegos, pero al comienzo de la menarquia prolifera distalmente y origina los lobulillos, constituidos por un conjunto de *conductillos* revestidos

por epitelio o *ácinos*. Cada conducto terminal y su conductillo constituyen la *unidad lobulillar ductal terminal* (Figs. 25-1 y 25-2A).

El pezón y la areola están revestidos por epitelio escamoso estrañificado. La piel de la areola está pigmentada y se sustenta sobre músculo liso. Numerosas glándulas areolares (de Montgomery) se hacen más prominentes durante el embarazo y actúan en la lubricación del pezón. Los conductos galactóforos principales se abren en la superficie cutánea a través del pezón. El epitelio escamoso se continúa en el orificio del conducto y, más adelante, se transforma bruscamente en un epitelio cuboideo de doble capa. El contorno de la piel, los conductos y los conductillos está revestido por una membrana basal<sup>1</sup>. Bajo el epitelio de revestimiento se puede identificar una capa aplanada de células contráctiles que contienen miofilamentos (*células mioepiteliales*). La mayor parte del estroma mamario está formada por tejido fibroconjuntivo denso entremezclado con tejido adiposo (*estroma interlobulillar*) y contiene fibras elásticas que sustentan los conductos de mayor calibre. Los lobulillos están rodeados por un estroma laxo, delicado, de carácter mixoide y con capacidad de respuesta frente a hormonas, que contiene algunos linfocitos dispersos (*estroma intra-lobulillar*).

De la misma manera que el endometrio, la mama crece y decrece con cada ciclo menstrual<sup>2</sup>. Durante la primera mitad del ciclo menstrual (fase folicular), los lobulillos permanecen relativamente quiescentes. Tras la ovulación, y bajo la influencia de los estrógenos y de los niveles cada vez mayores de progesterona, se incrementa la proliferación y el número de ácinos por lobulillo y aparecen vacuolas en las células epiteliales basales. Se hace prominente el edema del estroma lobulillar. Este efecto estimulador combinado de estrógenos y progesterona sobre los elementos mamarios intralobulillares explica la sensación de aumento de tamaño y plenitud de las

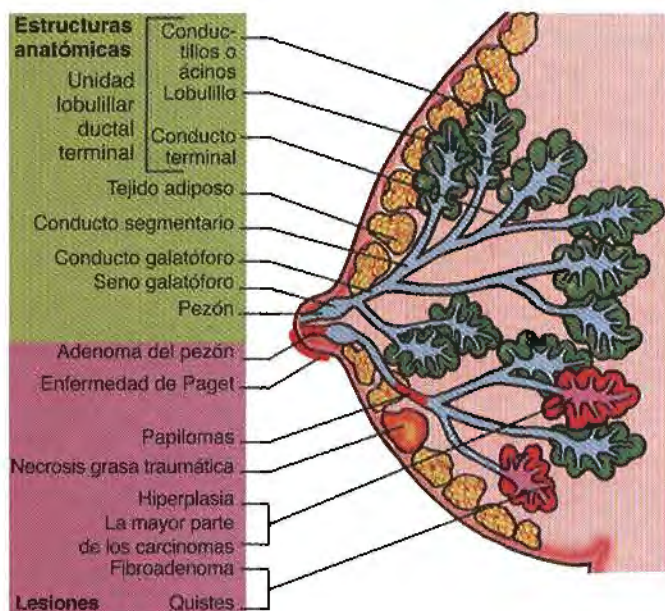


Figura 25-1

Anatomía de la mama y lesiones más frecuentes en cada lugar en las diversas unidades.

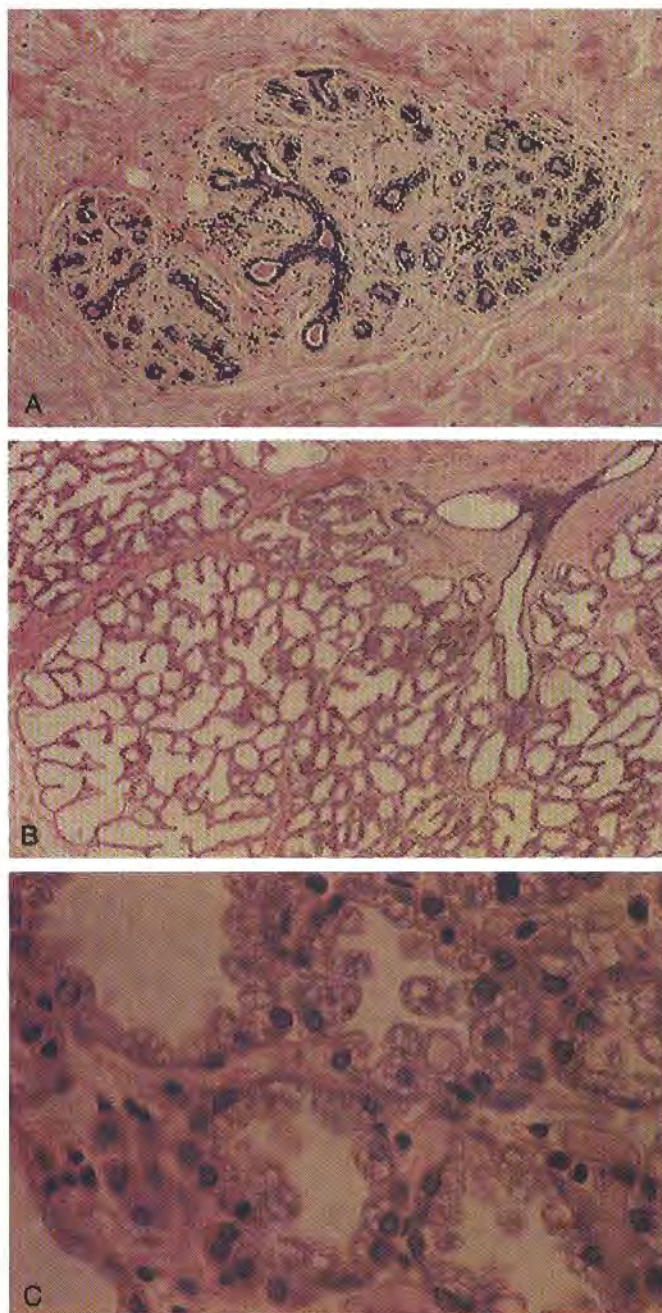


Figura 25-2

A, Unidad lobulillar ductal con células mioepiteliales y células epiteliales que revisten el conducto y el ácino. El estroma celular laxo intralobulillar rodea el lobulillo, mientras que el estroma interlobulillar menos celular y más denso se sitúa entre los lobulillos. B, Lobulillo aumentado de tamaño en el embarazo y la lactancia con aumento en el número de ácinos dilatados por unidad lobulillar. C, Las células epiteliales productoras de leche de la mama lactante aparecen repletas de vacuolas secretoras. Se puede observar que las células del sistema de conductos grandes (en la esquina superior derecha en B) no sufren la transformación de lactación.

mamas que con frecuencia presentan las mujeres durante la fase premenstrual del ciclo. Cuando se produce la menstruación, la disminución en los niveles de estrógenos y progesterona da lugar a la muerte (apoptosis) de células epiteliales, desapari-

ción del edema del estroma, infiltración por linfocitos y regresión global del tamaño de los lobulillos.

*Sólo con el comienzo del embarazo la mama asume su maduración morfológica y su actividad funcional completas.* De cada conducto terminal surgen numerosas glándulas secretoras verdaderas formando como racimos de uvas. En consecuencia, se produce una reversión de la relación habitual entre estroma y componente glandular, de forma que al final de la gestación la mama está casi totalmente compuesta por lobulillos separados por una cantidad relativamente escasa de estroma (Fig. 25-2B). Los lobulillos están revestidos por células cuboideas, y en el tercer trimestre aparecen vacuolas secretoras de material lipídico en el interior de estas células (Fig. 25-2C). Inmediatamente después del parto comienza la secreción de leche. Las lesiones de la mama que surgen durante la gestación pueden exhibir alteraciones secretoras similares (adenoma o fibroadenoma de la lactante).

*Después de la lactación,* las glándulas regresan y se atrofian de nuevo, y el tamaño total de la mama disminuye notablemente. Sin embargo, habitualmente no se produce una regresión completa al estado de la mama normal de la nulípara, y queda como residuo permanente cierto incremento del tamaño y número de lobulillos.

Después del tercer decenio de la vida, los conductos y lobulillos se atrofian progresivamente con disminución de volumen del estroma intralobulillar e interlobulillar. Los ácinos lobulillares y el estroma pueden desaparecer casi totalmente en mujeres muy ancianas, dejando sólo conductos con un patrón morfológico que se asemeja al del varón. Sin embargo, en la mayoría de las mujeres queda suficiente estimulación estrogénica persistente, posiblemente de origen suprarrenal o de las reservas de tejido adiposo, para mantener los vestigios de los lobulillos que diferencian la mama femenina, incluso de las más ancianas, de la mama masculina. El estroma interlobulillar radiodenso de la mama femenina joven (Fig. 25-3A) es sustituida progresivamente por tejido adiposo radiotransparente (Fig. 25-3B). La mayor parte de los tumores mamarios no contienen tejido adiposo y aparecen mamográficamente

como masas densas que contrastan con el estroma mamario adyacente. Por tanto, la mamografía es menos sensible en las mujeres jóvenes, en las que estas masas pueden estar oscurecidas por el tejido denso adyacente.

## ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las lesiones de la mama tienen un marcado predominio femenino. En el varón, la mama es una estructura rudimentaria relativamente insensible a las influencias endocrinas y aparentemente resistente a la transformación neoplásica. Por otra parte, en la mujer, la estructura más compleja de la mama, el mayor volumen mamario y la extrema sensibilidad a las influencias endocrinas predisponen a este órgano a cierto número de enfermedades.

La mayor parte de las enfermedades de la mama se presenta como masas palpables, lesiones inflamatorias, secreción por el pezón o alteraciones mamográficas. Aunque afortunadamente la mayoría son benignas, el cáncer de mama es la segunda causa más frecuente de muerte por cáncer en la mujer, y una de las enfermedades más temidas de las mujeres. Por tanto, en este capítulo, los trastornos que se describirán serán considerados en términos de su posible confusión clínica con el cáncer<sup>3,4</sup>.

Puede obtenerse una perspectiva general de la frecuencia de los diversos problemas mamarios mediante el análisis de una serie grande de pacientes con problemas mamarios que fueron atendidas en una consulta quirúrgica externa<sup>5</sup>. Tras una evaluación cuidadosa, se consideró que aproximadamente el 30 % de las mujeres no presentaba realmente enfermedad mamaria. Casi el 40 % fueron diagnosticadas como enfermedad fibroquística. Poco más del 10 % presentó cáncer demostrado por biopsia, y aproximadamente el 7 % padecía un tumor benigno (fibroadenoma). El resto presentaba una diversidad de trastor-

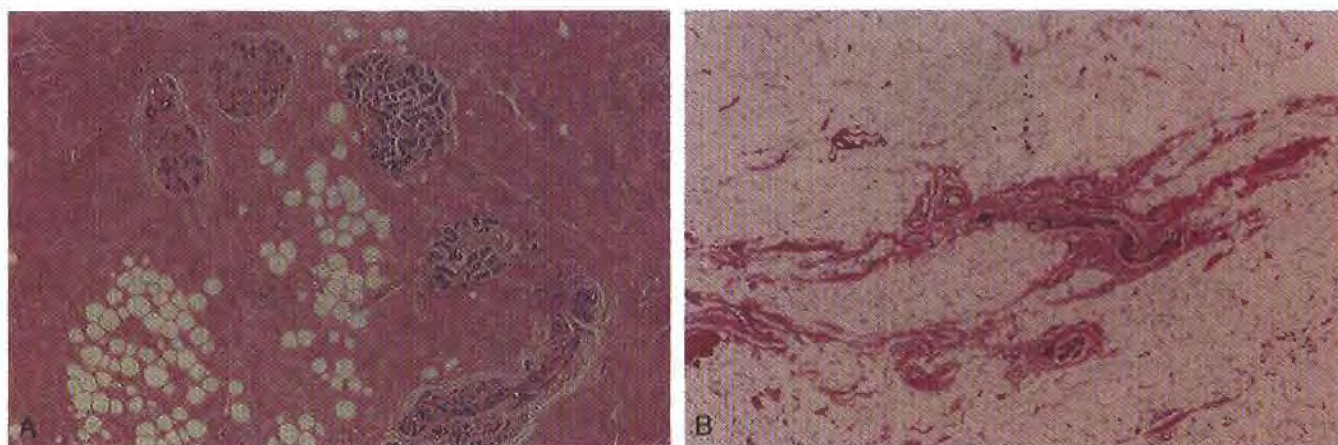


Figura 25-3

A, Mama normal de una mujer premenopáusica. La mama consta de conductos y lobulillos rodeados por un estroma interlobulillar denso en cuyo seno existen pequeños islotes de tejido adiposo. B, Mama normal de una mujer posmenopáusica. Los lobulillos y el estroma especializado sufren una regresión gradual de manera que van quedando solamente los conductos. El estroma interlobulillar está constituido predominantemente por tejido adiposo.

nos benignos (Fig. 25-4). De este estudio merecen resaltarse tres hechos. En primer lugar, *una parte significativa de mujeres sin enfermedad mamaria reconocible muestra irregularidades suficientes del tejido mamario «normal» como para motivar preocupación y precisar una evaluación clínica.* En segundo lugar, *las alteraciones fibroquísticas son el problema mamario predominante.* En tercer lugar, *el cáncer es, desgraciadamente, demasiado frecuente.*

## TRASTORNOS DEL DESARROLLO

Las anomalías congénitas comprenden el espectro que va desde ausencia congénita a un número anormal de mamas, pero como grupo tienen una importancia clínica limitada.

**Pezones o mamas supernumerarios.** Resultan de la persistencia de engrosamientos epidérmicos a lo largo de la línea láctea, que se extiende desde la axila al periné, tanto por debajo de la mama adulta como por encima de ella en el pliegue axilar anterior. Rara vez, los trastornos que afectan a la mama situada normalmente afectan a estos focos heterotópicos, y en algunos casos las alteraciones cíclicas del ciclo menstrual causan tumefacciones premenstruales dolorosas.

**Tejido mamario axilar accesorio.** El sistema ductal normal se extiende a veces a lo largo de toda la pared torácica anterolateral y hasta la fosa axilar. Las mastectomías normalmente no extirpan todo el tejido epitelial mamario. Por tanto, las mastectomías profilácticas disminuyen pero no eliminan por completo el riesgo de cáncer de mama. Este tejido puede sufrir transformaciones de tipo lactacional y puede dar lugar también a tumores que parecen estar fuera de la mama y que, por tanto, pueden ser confundidos con lesiones de los ganglios linfáticos axilares o incluso con metástasis de un cáncer de mama oculto.

**Inversión congénita de los pezones.** Se observa en muchas mujeres, en especial en las que tienen mamas grandes o péndulas. Frecuentemente, esta inversión se corrige durante la actividad de crecimiento del embarazo, o a veces puede corregirse por una sencilla tracción de los pezones. La inversión del pezón tiene importancia clínica, debido a que puede frustrar los intentos de dar de mamar al recién nacido, y también puede confundirse con la retracción adquirida del pezón que se observa a veces en el cáncer de mama y en la inflamación mamaria.

**Macromastia.** El tamaño apropiado de la mama es subjetivo y está influido por normas de tipo cultural. Sin embargo, algunas mujeres presentan dolor intenso en la espalda e incapacidad debido a que sus mamas son excesivamente grandes. El aumento inapropiado del tamaño de las mamas puede ser debido a variaciones en el hábito corporal o a una respuesta tisular excesiva frente a los estímulos hormonales durante la pubertad con aparición de un crecimiento mamario rápido y masivo (hipertrofia juvenil). La mamoplastia de reducción elimina el tejido mamario preservando el pezón.

## PROCESOS INFLAMATORIOS

Los procesos inflamatorios de la mama son, en conjunto, infrecuentes y representan sólo unas pocas formas de enfermedad aguda y crónica de la mama. De ellos, el más importante es la mastitis aguda, que aparece casi exclusivamente durante el período de lactación. Las mujeres con prolactinoma hipofisario pueden presentar en ocasiones síntomas de mastitis aguda o de ectasia ductal, a menudo acompañados de galactorrea<sup>6,7</sup>. Otras formas de mastitis están relacionadas con el pezón (mastitis periductal y ectasia ductal), son lesiones post-traumáticas (necrosis grasa) o representan una mastitis granulomatosa. El «carcinoma inflamatorio» mamario aparece clínicamente como un cuadro inflamatorio debido a que la obstrucción de los vasos dérmicos por émbolos tumorales da lugar a un aumento de tamaño y eritema en la mama, y siempre se debe sospechar esta posibilidad en una mujer que no está lactando y que presenta un cuadro clínico con las características de la mastitis.

### Mastitis aguda

Durante las primeras semanas de lactación, la mama es vulnerable a las infecciones bacterianas por el desarrollo de grietas y fisuras en los pezones. A partir de esta puerta de entrada, habitualmente *Staphylococcus aureus* o, menos frecuentemente, los estreptococos invaden el parénquima mamario. La mastitis es infrecuente fuera del período posparto y suele estar relacionada con la mastitis periductal (véase más adelante) con infección bacteriana secundaria.

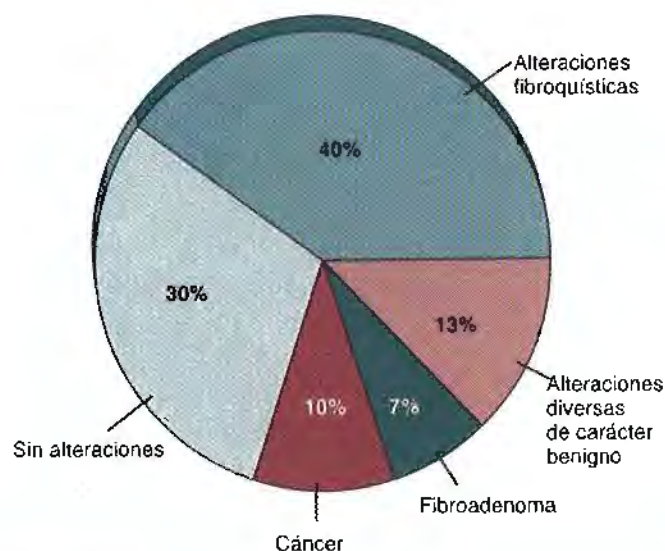


Figura 25-4

Representación de los hallazgos en una serie de mujeres que solicitaron atención médica debido a aparentes «nódulos» en la mama.

**MORFOLOGÍA.** Habitualmente, la enfermedad es unilateral. El estafilococo tiende a producir una zona localizada de inflamación aguda que puede progresar hacia la formación de abscesos únicos o múltiples. El estreptococo tiende a causar, como en

todos los tejidos, una infección difusa que se extiende y que termina por afectar a todo el órgano. El drenaje quirúrgico y el tratamiento antibiótico pueden limitar la diseminación de la infección, pero cuando hay necrosis extensa, la sustancia mamaria destruida es reemplazada por una cicatriz fibrosa que queda como secuela permanente del proceso inflamatorio. Esta cicatrización puede crear una zona localizada de mayor consistencia, acompañada a veces por retracción de la piel o del pezón, alteraciones que pueden ser confundidas más tarde con un tumor.

### Mastitis periductal (absceso subareolar recidivante, metaplasia escamosa de los conductos galactóforos)

En este trastorno, que tiene diversas denominaciones descriptivas de las alteraciones histológicas, las pacientes presentan una masa subareolar dolorosa y eritematosa que se suele interpretar clínicamente como un proceso infeccioso. Las recidivas son frecuentes cuando el proceso se trata únicamente mediante incisión y drenaje. En los casos recidivantes, aparece con frecuencia un trayecto fistuloso bajo el músculo liso del pezón que se abre en la piel en el borde de la areola. Habitualmente se produce fibrosis y cicatrización con inversión del pezón.

**MORFOLOGÍA.** La característica histológica principal es la presencia de epitelio escamoso queratinizado que se extiende excesivamente en la profundidad de los orificios de los conductos del pezón. La queratina queda atrapada en el interior del sistema ductal y da lugar a dilatación y, finalmente, rotura del conducto (Fig. 25-5). Se produce una intensa respuesta inflamatoria crónica y granulomatosa frente a la queratina derramada en el tejido periductal. La incisión y el drenaje pueden eliminar la cavidad del absceso, pero habitualmente no eliminan el epitelio queratinizante causante del proceso. El tratamiento clínico adecuado requiere la extirpación del conducto afectado y del trayecto fistuloso a que da lugar<sup>6</sup>. Sin embargo, pueden estar afectados múltiples conductos, lo que da lugar a recidivas posteriores. Son frecuentes las infecciones secundarias por bacterias cutáneas o por anaerobios mixtos.

Más del 90 % de las mujeres con mastitis periductal fuma cigarrillos, lo que sugiere que el consumo de tabaco puede alterar el epitelio de los senos lactíferos<sup>8</sup>. Este trastorno no se asocia a la lactación, a los antecedentes de reproducción ni a la edad.

### Ectasia de conductos mamarios

Este trastorno suele aparecer en el quinto o sexto decenios de la vida, habitualmente en mujeres multíparas y, a diferen-

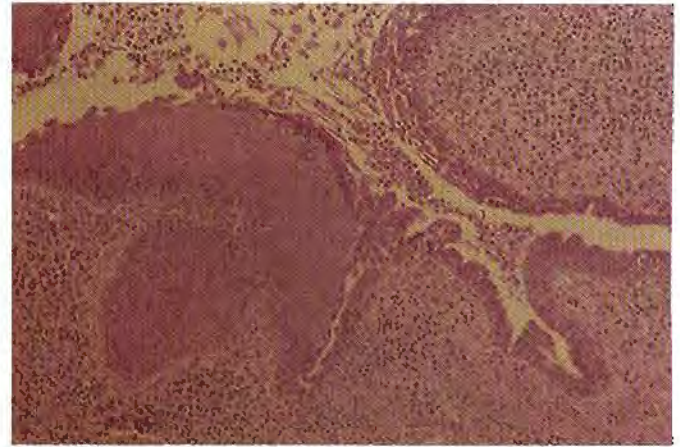


Figura 25-5

Mastitis periductal. Se observa metaplasia escamosa en un conducto galactóforo, con restos de queratina en la luz. El conducto aparece rodeado por una respuesta inflamatoria.

cia de la mastitis periductal, no se asocia al consumo de cigarrillos. Las pacientes presentan una masa palpable peria-reolar mal definida que en ocasiones se acompaña de retracción cutánea y que a menudo causa una secreción espesa y blanquecina a través del pezón. Son infrecuentes el dolor y el eritema.

**MORFOLOGÍA.** Esta lesión se caracteriza principalmente por dilatación de los conductos, espesamiento de las secreciones mamarias y una intensa reacción inflamatoria crónica y granulomatosa en los compartimentos periductal e intersticial<sup>4</sup>. Los conductos dilatados aparecen repletos de restos granulares, necróticos y acidófilos que contienen principalmente macrófagos cargados de lípidos. Las células del revestimiento epitelial de los conductos pueden persistir en pequeños focos, pero en su mayor parte presentan necrosis y atrofia. La inflamación periductal e interductal se manifiesta en forma de infiltrados intensos de linfocitos e histiocitos con un fuerte predominio de células plasmáticas en algunos casos. En ocasiones, se produce una inflamación granulomatosa alrededor de depósitos de colesterol. La fibrosis puede dar lugar finalmente a retracción de la piel, con posibilidad de confusión con un carcinoma. En este trastorno no se produce metaplasia de los conductos del pezón.

Esta lesión tiene importancia clínica debido a que se puede confundir con un carcinoma desde el punto de vista clínico, macroscópico y mamográfico.

### Necrosis grasa

La necrosis focal de los tejidos grasos mamarios, seguida de una reacción inflamatoria, es una lesión infrecuente que tiende a ocurrir como un proceso aislado y muy localizado en

una mama. Si se utilizan criterios estrictos para diferenciar esta entidad de la ectasia de conductos mamarios, la mayoría de las pacientes presenta antecedentes de traumatismo, intervención quirúrgica previa o radioterapia<sup>4</sup>.

**MORFOLOGÍA.** Macroscópicamente, en las etapas iniciales la lesión puede ser una hemorragia y, posteriormente, aparece necrosis por licuefacción central de la grasa. Más tarde, puede consistir en un nódulo mal delimitado de tejido gris blanquecino, firme, que contiene pequeños focos de color blanco calcáreo o detritus hemorrágicos.

Histológicamente, el foco central de células grasas necróticas está rodeado de macrófagos llenos de lípidos y de un intenso infiltrado de neutrófilos. Después, en el transcurso de unos pocos días más, el foco aparece delimitado por la proliferación fibroblástica progresiva, el aumento de la vascularización y un infiltrado de linfocitos e histiocitos. Para este momento, las células grasas necróticas han desaparecido y pueden estar representadas sólo por macrófagos espumosos cargados de lípidos y espículas cristalinas de lípidos. Más adelante, hacen su aparición células gigantes de cuerpo extraño, sales de calcio y pigmentos sanguíneos, y el foco termina por ser sustituido por tejido cicatrizal o se enquistiza y queda delimitado por tejido colágeno (Fig. 25-6). En la mamografía, la necrosis grasa presenta habitualmente el aspecto de un quiste calcificada.

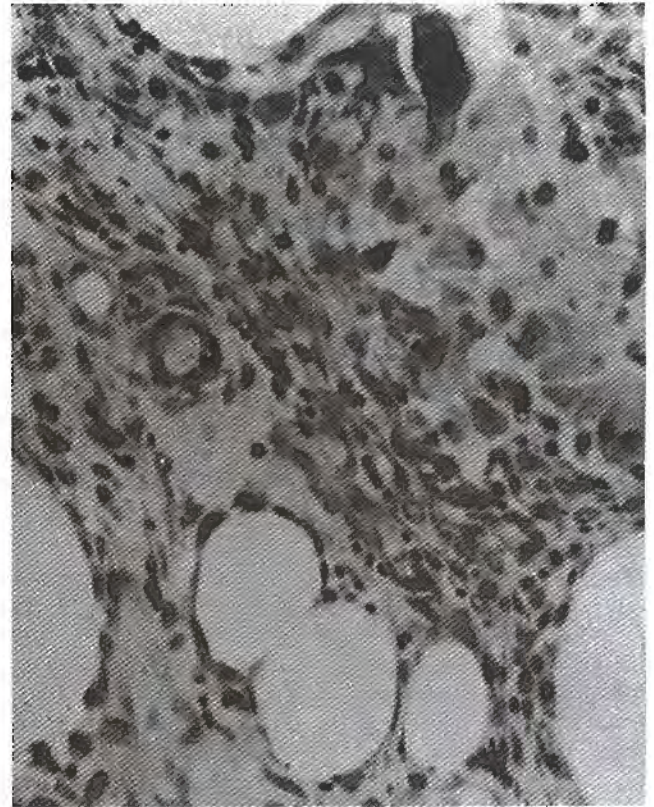


Figura 25-6

Necrosis grasa. Se observan macrófagos espumosos y células gigantes (arriba a la derecha), inflamación e inicio de fibrosis.

La importancia clínica principal de este trastorno es su posible confusión con un tumor, cuando la fibrosis ha dado lugar a una masa clínicamente palpable o se observa calcificación focal en la mamografía.

## Mastitis granulomatosa

Los granulomas en la mama se deben a una amplia gama de enfermedades, todas ellas infrecuentes, y se observan en menos del 1% de todas las biopsias de mama. Las enfermedades granulomatosas sistémicas (p. ej., la granulomatosis de Wegener y la sarcoidosis) pueden afectar a la mama y, en ocasiones, la propia mama puede ser el órgano de presentación clínica de la enfermedad. Los cuadros infecciosos (por micobacterias o por hongos) se observan con mayor frecuencia en pacientes con inmunodepresión, o bien en el contexto de prótesis mamarias. La mastitis lobulillar granulomatosa es una enfermedad infrecuente limitada a la mama que se caracteriza por la presencia de granulomas que afectan al epitelio lobulillar. Sólo se observa en mujeres que han tenido hijos y es posible que el cuadro represente una reacción de hipersensibilidad mediada por alteraciones previas del epitelio lobulillar durante la lactación.

## Implantes mamarios de silicona

Los implantes mamarios se introdujeron durante los primeros años del decenio de 1960 para sustituir el tejido mamario tras la mastectomía o bien para incrementar el volumen de la mama por motivos estéticos. La silicona, un polímero de la sí-

lice, el oxígeno y el hidrógeno, se puede producir en forma de líquido, gel o sólido modificando la longitud del polímero. Los implantes de silicona consisten en una cubierta sólida de silicona rellena de gel de silicona o de suero salino.

**MORFOLOGÍA.** La respuesta histológica típica frente a los implantes de silicona es una infiltración inflamatoria constituida por linfocitos, macrófagos y células gigantes, con fibrosis acompañante. En algunos casos, las células de revestimiento adoptan una arquitectura papilar vellosa que se asemeja a la sinovial articular<sup>9</sup>. El gel de silicona rezuma a través de la cubierta intacta y se suele observar en el tejido adyacente. Habitualmente, se forma una cápsula fibrosa que se puede contraer y dar lugar a deformidades estéticas. Esta cápsula puede limitar la dispersión de la silicona tras la rotura del implante. Sin embargo, si también se rompe la cápsula, el gel de silicona puede escapar hacia los tejidos adyacentes y ser transportado hasta los ganglios linfáticos axilares. La migración hacia localizaciones más alejadas del implante se ha demostrado en animales de experimentación, pero no de manera definitiva en el ser humano<sup>10</sup>. Tras períodos largos desde la implantación, la cubierta externa puede debilitarse y sufrir rotura en ausencia de traumatismo. Algunos implantes presentan una calcificación intensa.

Diversos casos aislados publicados en la literatura médica sugieren una relación de los implantes con la «enfermedad adyuvante del ser humano», un proceso de tipo autoinmunitario que se produce en respuesta a material extraño. Sin embargo, en estudios epidemiológicos extensos no se ha podido demostrar una conexión entre los implantes y pruebas objetivas de enfermedad reumatológica<sup>11,12</sup>. No obstante, todavía no sabemos cuáles pueden ser las consecuencias a largo plazo de los implantes. En Estados Unidos existen aproximadamente 2 millones de mujeres con implantes, y durante los tres próximos decenios aumentará rápidamente el número de mujeres en las que el implante se realizó hace más de 20 años.

## ALTERACIONES FIBROQUÍSTICAS

En la mama femenina existe un grupo diverso de alteraciones morfológicas que a menudo se agrupa bajo el término de alteraciones fibroquísticas. A pesar de los muchos «adioses a la enfermedad fibroquística»<sup>13</sup>, este término, aunque insatisfactorio, parece estar profundamente arraigado en el lenguaje clínico. Es más apropiado el término de «alteraciones fibroquísticas», ya que estas alteraciones se observan en la mayor parte de las mujeres y con frecuencia carecen de importancia clínica. Las alteraciones que implican un incremento en el riesgo de carcinoma se denominan enfermedad proliferativa y se exponen por separado bajo el epígrafe siguiente.

**Incidencia y patogenia.** Las alteraciones fibroquísticas representan el trastorno más frecuente de la mama y constituyen la única alteración que se observa en más de la mitad de las muestras quirúrgicas de la mama femenina. En un estudio efectuado sobre la así denominada mama normal, es decir, en casos forenses posmortem no seleccionados, se observaron alteraciones quísticas macroscópicamente evidentes junto con fibrosis en el 20 %, pero las alteraciones histológicas existían en el 59 % de las mujeres<sup>14</sup>. Estas alteraciones son infrecuentes antes de la adolescencia, se diagnostican a menudo entre los 20 y los 40 años de edad, alcanzan su incidencia máxima inmediatamente antes de la menopausia, y no se suelen observar en mujeres posmenopáusicas. Sin embargo, las lesiones premenopáusicas pueden persistir hasta edades más avanzadas.

Los desequilibrios hormonales se consideran fundamentales para la aparición de este trastorno tan heterogéneo. El exceso de estrógenos puede representar un incremento absoluto, como en los casos infrecuentes de tumores ováricos funcionantes asociados, o bien puede estar en relación con un déficit de progesterona como ocurre en las mujeres con ciclos anovulatorios. En la patogenia de la enfermedad quística también existen pruebas de alteración de los órganos diana en lo que se refiere al metabolismo de las hormonas. El consumo de anticonceptivos orales disminuye el riesgo de alteraciones fibroquísticas debido presumiblemente a que aportan cantidades equilibradas de progesterona y estrógenos.

**MORFOLOGÍA.** Existen tres patrones principales de alteración morfológica: 1) **formación de quistes, a menudo con metaplasia apocrina**, 2) **fibrosis** y 3) **adenosis**.

**Quistes.** Se puede formar un quiste grande y macroscópicamente evidente en una de las mamas, pero habitualmente el trastorno es multifocal y con frecuencia bilateral. Debido a la dilatación quística de conductos y lobulillos, las zonas afectadas presentan con la palpación un aumento difuso y mal definido de la consistencia, así como un carácter nodular bien delimitado. Los quistes pequeños y densamente agrupados pueden dar lugar a una sensación de «perdigones» con la palpación. Los quistes de gran tamaño, y especialmente los solitarios, causan gran alarma, dado que aparecen como masas aisladas y duras. Los productos secretados al interior de los quistes se calcifican y dan lugar a la aparición de microcalcificaciones en la mamografía. Cuando están sin abrir, estos quistes tienen un color marrón o azul (quistes de cúpula azul) debido a su contenido líquido turbio y semitransparente (Fig. 25-7). Con frecuencia, los quistes están revestidos por grandes células poligonales que presentan un amplio citoplasma eosinófilo y granular, con núcleo pequeña, redondeado e hiperromático similar al del epitelio apocrino de las glándulas sudoríparas (**metaplasia apocrina**) (Fig. 25-8). Esta metaplasia apocrina se observa con relativa frecuencia en el tejido mamario normal y tiene un carácter benigno en prácticamente todos los casos. En los quistes revestidos por epitelio apocrino son frecuentes el crecimiento epitelial excesivo y las proyecciones papilares. En los quistes de mayor tamaño, las células de revestimiento pueden estar totalmente aplanadas o totalmente atroficas.

**Fibrosis.** Los quistes se rompen con frecuencia y liberan el material de secreción hacia el estroma adyacente. La inflamación crónica resultante y la fibrosis cicatrizal contribuyen a la dureza de la masa palpable de la mama.

**Adenosis.** La adenosis consiste en un incremento en el número de unidades acinares por lobulillo. Durante el embarazo se produce una adenosis fisiológica, pero esta alteración también se puede observar en mu-



Figura 25-7

Alteraciones quísticas en la mama, con un quiste de cúpula azul.



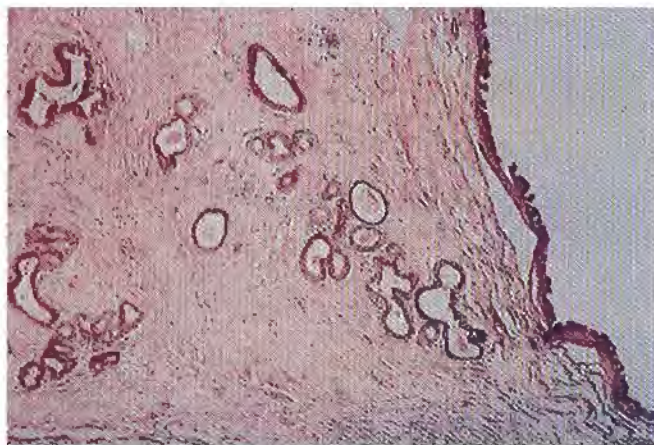


Figura 25-8

Detalle microscópico de alteraciones fibroquísticas en la mama con dilatación de conductos que dan lugar a microquistes y, a la derecha, la pared de un quiste de gran tamaño con células epiteliales de revestimiento visibles. (Cortesía del Dr. Kyle Molberg, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

jes que no están embarazadas. La luz de las glándulas suele estar aumentada de tamaño (adenosis de conductos ininterrumpidos) y no existe distorsión de la arquitectura como ocurre en la lesión claramente proliferativa, que se describe más adelante y que se denomina adenosis esclerosante. En ocasiones, en la luz se pueden observar calcificaciones.

**Significado clínico.** En ausencia de alteraciones mamarias de carácter proliferativo (véase más adelante), las alteraciones fibroquísticas no incrementan el riesgo de aparición de cáncer. Sin embargo, estas alteraciones pueden causar preocupación clínica cuando simulan un carcinoma debido a que pueden cursar como nódulos palpables, zonas de densidad o calcificación en la mamografía, o bien secreción a través del pezón. Los quistes y la fibrosis dan lugar a nódulos palpables en la exploración física que dificultan la detección de otras posibles masas mamarias. Los quistes solitarios y aumentados de tamaño pueden causar zonas de aumento de densidad en la mamografía o bien masas palpables, pero habitualmente se pueden diagnosticar mediante la desaparición de la masa tras la aspiración con aguja fina del contenido del quiste. Los quistes que contienen restos sólidos o los agrupamientos de quistes pequeños son más difíciles de diagnosticar y pueden requerir la extirpación quirúrgica. Las calcificaciones se observan con frecuencia en los quistes y en la adenosis, y a menudo causan imágenes mamográficamente sospechosas. Las alteraciones quísticas se acompañan de manera infrecuente de secreción espontánea unilateral a través del pezón.

## ENFERMEDAD PROLIFERATIVA MAMARIA

Las alteraciones de la mama que conllevan un mayor riesgo de desarrollo de carcinoma han sido identificadas en grandes

revisiones epidemiológicas de muestras de biopsia «benignas» de mama en mujeres que después desarrollaron un cáncer de mama<sup>15,16</sup>. El mayor riesgo se asocia a: 1) hiperplasia epitelial moderada o intensa con o sin atipia; 2) adenosis esclerosante, y 3) papilomas de conductos pequeños. Estas lesiones se acompañan a menudo de los cambios fibroquísticos descritos anteriormente.

## Hiperplasia epitelial

En la mama normal, por encima de la membrana basal sólo existe una doble capa de células mioepiteliales y epiteliales. La hiperplasia epitelial se define como un incremento del número de capas celulares y puede deberse a un aumento de la proliferación o, con mayor frecuencia, a una incapacidad de las células para sufrir apoptosis. Cuando existen más de cuatro capas celulares, aumenta el riesgo de que aparezca un carcinoma. Esto no quiere decir que todos los focos de hiperplasia epitelial (denominada *epiteliosis* por los patólogos británicos) tengan un carácter premaligno y que conduzcan inevitablemente al carcinoma; en efecto, sólo son premalignos una pequeña parte de los mismos. No obstante, este patrón de alteración debe preocupar al anatomopatólogo, que debe diferenciar entre hiperplasia benigna, hiperplasia atípica (pero todavía no cancerosa) y carcinoma.

**MORFOLOGÍA.** La hiperplasia epitelial no suele ser macroscópicamente evidente. El epitelio que prolifera adopta la forma de masas sólidas que se extienden y ocupan la luz del conducto, aunque habitualmente en la periferia de estas masas celulares suelen permanecer luces irregulares (**fenestraciones**) (Fig. 25-9A). Pueden existir grados variables de atipia celular y arquitectural (**hiperplasia atípica**). La distinción entre esta última y el carcinoma *in situ*, que se expone más adelante, puede ser difícil. En términos generales, la homogeneidad celular, los núcleos hiper cromáticos, la uniformidad arquitectural y la distribución más extendida favorecen el carcinoma *in situ*.

La **hiperplasia ductal atípica** se reconoce por su similitud histológica con el carcinoma ductal *in situ*. Sin embargo, las lesiones tienen una extensión característicamente limitada y las células no son completamente monomorfas o no ocupan por completo los espacios ductales (Fig. 25-9B). Al menos el 40% de las hiperplasias ductales atípicas tiene un carácter clonal y muestra inestabilidad de microsátélites de DNA<sup>17</sup>. En las mamas con carcinoma infiltrante pueden estar presentes múltiples clones hiperplásicos atípicos independientes, lo que sugiere que éste es un proceso multicéntrico y que sólo una pequeña parte de estas lesiones evoluciona hacia la malignidad<sup>18</sup>.

La **hiperplasia lobulillar atípica** consiste en la proliferación de una población celular que es similar a la del carcinoma lobulillar *in situ* (se describe más adelante) pero que no ocupa por completo ni distiende más del 50% de los ácinos en un lobulillo<sup>19</sup>. La hiperplasia lobulillar atípica también puede extenderse a

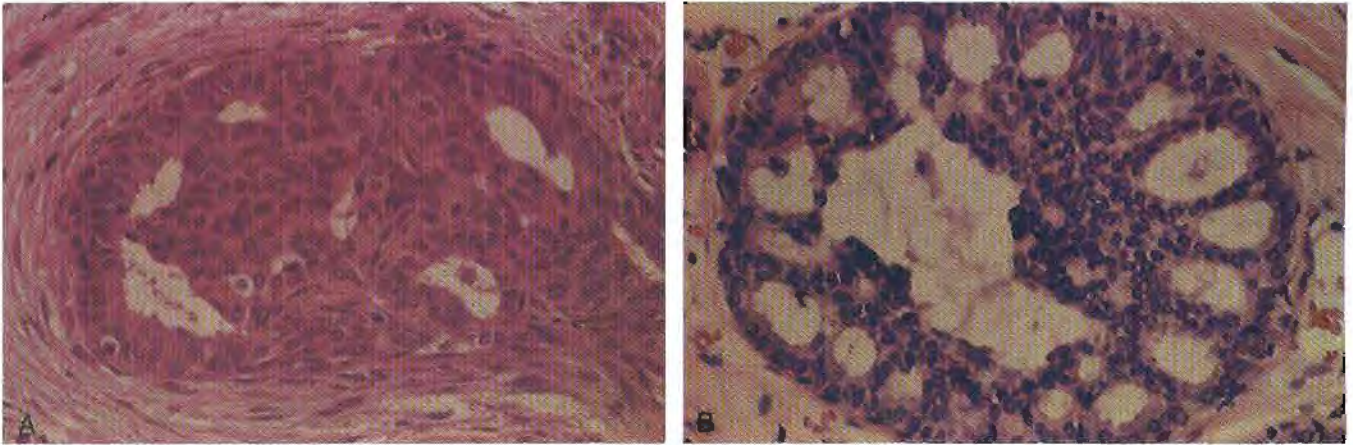


Figura 25-9

A. Hiperplasia. La luz aparece ocupada por una población heterogénea de células redondeadas y fusiformes. Las luces tienen forma de hendidura y se localizan en la periferia. B. Hiperplasia ductal atípica. La población celular es homogénea y las luces tienen una forma más regular y se distribuyen al azar. (Cortesía del Dr. Stuart Schnitt, Beth Israel Hospital, Boston.)

los conductos (además de afectar a los ácinos), y este hallazgo se acompaña de un incremento en el riesgo de que aparezca un carcinoma infiltrante<sup>19</sup>.

## Adenosis esclerosante

Esta lesión se caracteriza histológicamente por un incremento en el número de ácinos distorsionados y comprimidos. Con frecuencia, las lesiones más pequeñas aparecen como calcificaciones mamográficas y las de mayor tamaño pueden dar lugar a zonas de aumento de densidad en la mamografía o, de manera infrecuente, a masas palpables.

**MORFOLOGÍA.** En el estudio macroscópico, las zonas de adenosis esclerosante presentan en ocasiones una consistencia cartilaginosa dura, que se empieza a parecer a la del cáncer de mama. En los cortes de la pieza se observa que la zona afectada no está bien delimitada y que no presenta los focos y estrías de coloración amarillenta-blanquecina que identifican como rasgo macroscópico diferencial importante al carcinoma de mama.

El número de ácinos por cada conducto terminal está aumentado por lo menos al doble de lo que se observa en los lobulillos no afectados. Se mantiene la arquitectura lobulillar. Las ácinas están comprimidos y distorsionados en las porciones centrales de la lesión, pero característicamente están dilatados en la periferia de la misma. Las células mioepiteliales suelen ser prominentes. En ocasiones, la fibrosis del estroma puede comprimir totalmente las luces dando imágenes de cordones sólidos o de bandas dobles de células en un estroma denso, un patrón histológico que en ocasiones se aproxima al del carcinoma (Fig. 25-10).

Otras lesiones esclerosantes menos frecuentes de la mama son las **lesiones esclerosantes complejas (cicatrices radiales)** y los **papilomas esclerosantes**.

Las lesiones esclerosantes complejas presentan abundante fibrosis central con exostosis. Los papilomas esclerosantes presentan proyecciones papilares. Con frecuencia, ambas lesiones tienen un componente de adenosis esclerosante. En ocasiones, estas lesiones pueden ser difíciles de distinguir de los carcinomas tanto desde el punto de vista radiológico como histológico.

Aunque durante mucho tiempo se ha considerado una lesión completamente inocua, en la actualidad se ha demostrado que la adenosis esclerosante conlleva un riesgo ligeramente aumentado de cáncer en fases posteriores<sup>20</sup>.

## Papilomas de conductos pequeños

Los papilomas de conductos pequeños aparecen en la profundidad de la mama y a menudo se asocian a otras alteraciones de enfermedad mamaria proliferativa. Estos pequeños papilomas suelen ser asintomáticos y probablemente son etiológicamente diferentes de los papilomas de los conductos grandes que se acompañan de secreción a través del pezón y que se exponen más adelante.

**MORFOLOGÍA.** En la luz de los conductos pequeños existen ejes fibrovasculares revestidos por una capa normal de dos células (Fig. 25-11). No obstante, en los papilomas también puede existir hiperplasia epitelial. La distinción entre un papiloma de conductos pequeños benigno, pero atípico, y un carcinoma papilar intraductal puede ser difícil en algunos casos. En general, la población celular monomorfa, la ausencia de células mioepiteliales, los ejes delicados de tejido conjuntivo-vascular, la presencia de zonas cribiformes o micropapilares y la ausencia de hialinización o metaplasia apocrina favorecen una lesión papilar maligna más que una benigna.

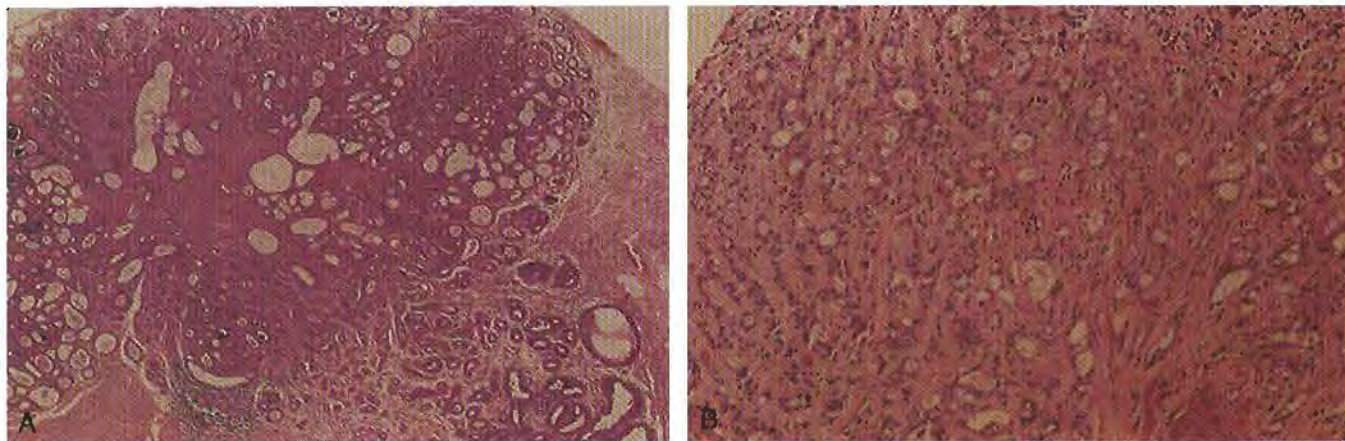


Figura 25-10

A. Adenosis esclerosante. El número de acinos supera al que se puede observar en el lobulillo normal. Se observan conductos terminales centrales dilatados, así como acinos característicos dilatados en la periferia. B. Los acinos aparecen comprimidos y distorsionados por el estroma fibroso adyacente y se pueden observar nidos o cordones sólidos de células epiteliales.

**Significado clínico de la enfermedad proliferativa.** El número de mujeres diagnosticadas de enfermedad mamaria proliferativa se ha incrementado debido a la asociación de algunas de estas alteraciones con anomalías mamográficas (calcificaciones y zonas de densidad elevada), y debido a que aparecen en el elevado número de biopsias de mamas que se realizan para evaluar las masas palpables. Los datos que se

poseen en la actualidad sugieren que el aumento en el riesgo de cáncer es proporcional al tipo de enfermedad mamaria proliferativa y a la presencia de atipia. El incremento en el riesgo que conllevan diferentes tipos de alteraciones es el siguiente:

- Sin aumento del riesgo de carcinoma de mama: adenosis, alteraciones quísticas, metaplasia apocrina, hiperplasia epitelial leve.
- Aumento ligero del riesgo, 1.5 a 2 veces: adenosis esclerosante, hiperplasia epitelial (moderada a florida), papilomas.
- Aumento moderado del riesgo, 4 a 5 veces: hiperplasia epitelial atípica, ductal o lobulillar.
- Los antecedentes familiares de cáncer de mama incrementan el riesgo en todas las categorías, por ejemplo, hasta aproximadamente 10 veces en lo relativo a la hiperplasia atípica.

Afortunadamente, en las mujeres en las que se realiza biopsia de mama por enfermedad benigna, aproximadamente el 50% no presenta enfermedad proliferativa, y del 50% que presenta alteraciones proliferativas sólo el 5-10% padece hiperplasia atípica<sup>16</sup>. De estas últimas, menos del 15% desarrolla cáncer. La hiperplasia lobulillar atípica se asocia a un riesgo más elevado de cáncer en las mujeres premenopáusicas, mientras que el riesgo que conlleva la hiperplasia ductal atípica es similar en las mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas<sup>21</sup>. Cuando aparece el cáncer, ambas mamas muestran un riesgo similar incluso si la lesión inicial era unilateral.

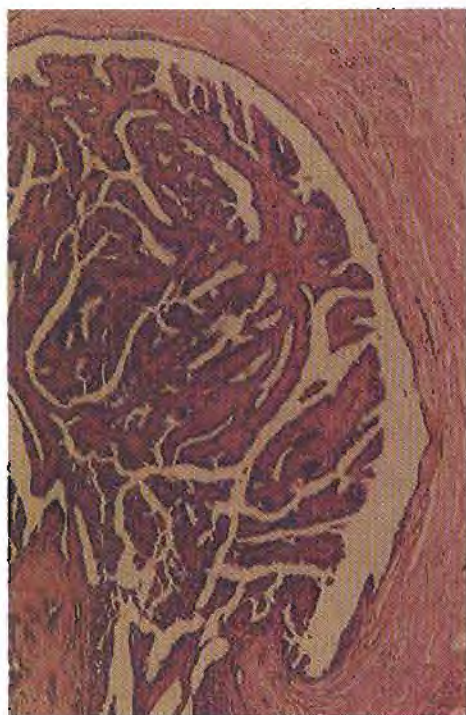


Figura 25-11

Pequeño papiloma ductal con un núcleo fibrovascular central revestido por un epitelio normal con dos capas de células.

## TUMORES

Los tumores constituyen la lesión más importante, aunque no la más común, de la mama femenina. En la mama femenina puede aparecer una gran variedad de tumores, constituida como está por un tegumento de revestimiento, grasa adulta, tejido conjuntivo mesenquimal y estructuras epiteliales. Estos

tumores abarcan todo el espectro de las neoplasias que pueden surgir del epitelio escamoso, estructuras glandulares y tejido conjuntivo mesenquimatoso. Sólo expondremos los tumores más comunes específicos de la mama, haciendo mayor hincapié en el cáncer de mama.

## Tumores del estroma

Los dos tipos de estroma de la mama, intralobulillar e interlobulillar (véase el epígrafe Normal), dan lugar a tipos diferentes de tumores. El estroma intralobulillar específico de la mama es el origen de los tumores bifásicos específicos de la mama, fibroadenoma y tumor filodes. Este estroma especializado puede elaborar factores de crecimiento para las células epiteliales que dan lugar a la proliferación asociada del componente epitelial no neoplásico de estos tumores. El estroma interlobulillar es el origen de los mismos tipos de tumor que se pueden observar en el tejido conjuntivo de otras localizaciones del organismo (p. ej., lipomas, angiosarcomas).

### FIBROADENOMA

Es el tumor benigno más frecuente de la mama femenina. Como su nombre indica, es una neoplasia constituida por tejido fibroso y tejido glandular. Algunos fibroadenomas representan hiperplasias y tienen un origen policlonal<sup>22</sup>. Por ejemplo, casi la mitad de las mujeres que reciben ciclosporina A tras un trasplante renal desarrolla fibroadenomas<sup>23</sup>. Estos tumores son a menudo múltiples y bilaterales, y en muchas ocasiones se deben a la estimulación del crecimiento inducida por

fármacos. Por otra parte, existe un subgrupo de fibroadenomas que son tumores benignos de las células del estroma. En múltiples estudios se ha demostrado que el componente fibroso (estromal) es clonal y puede presentar aberraciones citogenéticas, pero el componente epitelial es policlonal<sup>4,34</sup>. Aparece a cualquier edad durante el período reproductor, y es ligeramente más frecuente antes de los 30 años. Habitualmente, las mujeres jóvenes presentan una masa palpable y las de edad más avanzada muestran una zona de mayor densidad mamográfica (Fig. 25-12B). Los fibroadenomas se asocian a un ligero incremento en el riesgo de cáncer de mama, especialmente cuando se acompañan de alteraciones fibroquísticas, enfermedad proliferativa mamaria o antecedentes familiares de cáncer de mama<sup>25</sup>.

**MORFOLOGÍA.** El fibroadenoma crece como un nódulo esférico que está, por lo general, netamente delimitado y que se mueve libremente respecto a la sustancia mamaria adyacente. Estos tumores aparecen frecuentemente en el cuadrante superoexterno de la mama. Varían de tamaño, desde menos de 1 cm a formas gigantes de 10 a 15 cm de diámetro (**fibroadenoma gigante**), pero la mayoría se extirpan quirúrgicamente cuando miden de 2 a 4 cm de diámetro (Fig. 25-12A). Al corte son de color blanco grisáceo, y con frecuencia contienen espacios de tipo hendidura.

El patrón histológico es esencialmente el de un estroma delicado, celular, fibroblástico, que simula el estroma intralobulillar y que incluye espacios glandulares y quísticos revestidos por epitelio (Fig. 21-13).

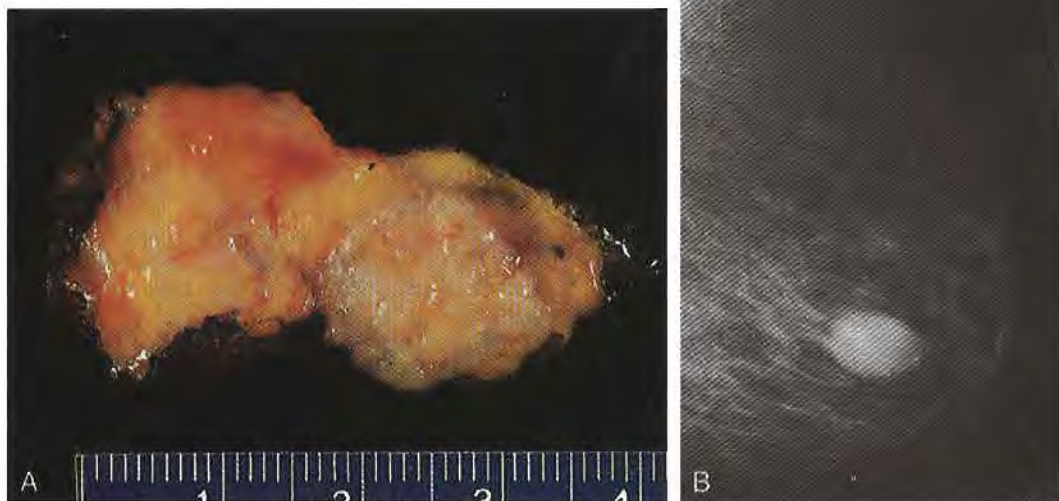


Figura 25-12

A, Fibroadenoma. La masa blanquecina y bien delimitada está claramente separada del tejido adiposo amarillento adyacente. B, Una densidad mamográfica bien circunscrita que con mayor frecuencia va a corresponder a un fibroadenoma. (Cortesía del Dr. Jack G. Meyer, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

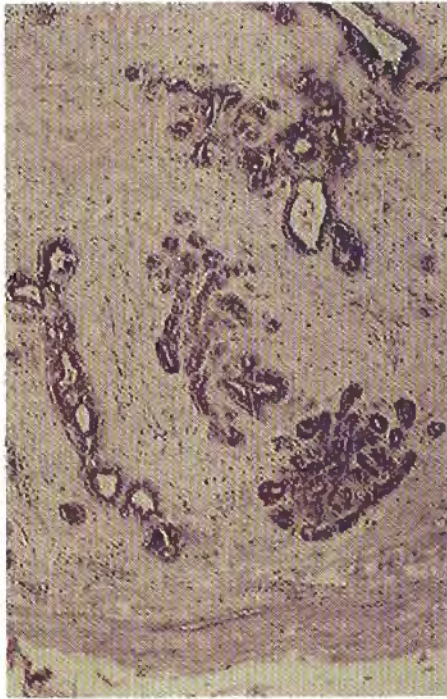


Figura 25-13

Aspecto microscópico de un fibroadenoma de mama. La cápsula fibrosa (*abajo*) delimita claramente el tumor del tejido adyacente. (Cortesía del Dr. Trace Worrell, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

El epitelio del fibroadenoma tiene capacidad de respuesta frente a hormonas, de manera que durante las fases tardías de cada ciclo menstrual el tumor puede presentar un ligero aumento de tamaño. El incremento de tamaño debido a alteraciones de tipo lactación o, con cierta frecuencia, debido a infarto e inflamación, puede hacer que el fibroadenoma simule un carcinoma durante el embarazo. Habitualmente, después de la menopausia se produce la regresión del tumor. El estroma suele aparecer entonces intensamente hialinizado y se puede calcificar. Las calcificaciones grandes («en palomitas de maíz») muestran un aspecto mamográfico característico, pero pueden aparecer calcificaciones pequeñas agrupadas, que requieren la extirpación quirúrgica para excluir un carcinoma.

## TUMOR FILODES

Los tumores filodes, como los fibroadenomas, nacen del estroma intralobulillar. Aunque pueden aparecer a cualquier edad, la mayor parte afecta a mujeres en el sexto decenio de la vida, es decir, 10 a 20 años más tarde que la presentación promedio del fibroadenoma. Los más frecuentes son los tumores de bajo grado y pueden recidivar localmente, pero sólo rara vez metastatizan. Las raras lesiones de alto grado se comportan agresivamente con frecuentes recidivas locales y con metástasis hematógenas a distancia en aproximadamente la terce-

ra parte de los casos<sup>36</sup>. Como ocurre en otros sarcomas, las metástasis ganglionares linfáticas son infrecuentes. Para designar estas lesiones, se utiliza a veces el término *cistosarcoma filodes*; sin embargo, la mayoría de estos tumores se comporta de una forma relativamente benigna.

**MORFOLOGÍA.** Los tumores varían de tamaño, desde unos pocos centímetros a lesiones masivas que afectan a toda la mama. Las lesiones mayores con frecuencia están lobuladas debido a la presencia de nódulos de estroma proliferante revestido por epitelio (*phylloides* es un término griego que significa «como una hoja») (Fig. 25-14). Este patrón de crecimiento puede verse también en ocasiones en fibroadenomas grandes y no es por sí mismo un indicador de malignidad. Los tumores filodes se diferencian de los fibroadenomas, que son mucho más frecuentes, por la celularidad, el índice mitótico, el pleomorfismo nuclear, el crecimiento excesivo del estroma y los bordes infiltrantes. Histológicamente, las lesiones de bajo grado se parecen a fibroadenomas, pero con una mayor celularidad y más imágenes de mitosis. Las lesiones de alto grado pueden ser difíciles de distinguir de otros tipos de sarcomas de tejidos blandos y pueden tener focos de diferenciación mesenquimatosa heteróloga (p. ej., diferenciación rhabdomyosarcomatosa).

## SARCOMAS

Los tumores del tejido conjuntivo extrínseco de la mama son los mismos tipos de lesiones benignas y malignas que se pueden observar en cualquier otra localización del organismo. Las lesiones malignas son el angiosarcoma, rhabdomyosarcoma, liposarcoma, leiomyosarcoma, condrosarcoma y osteosarcoma. La diferenciación sarcomatosa también se pueden observar en los tumores filodes y en los carcinomas («carcinomas metaplásicos»). Habitualmente, los sarcomas aparecen

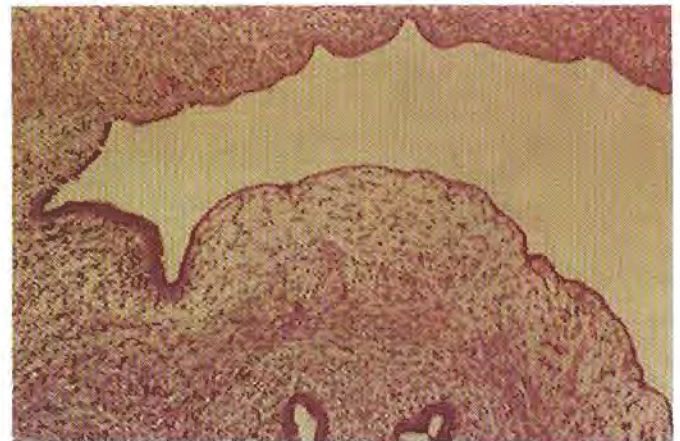


Figura 25-14

Tumor filodes. Se puede observar el aumento de la celularidad del estroma y un nódulo estromal típico que se proyecta en un espacio con forma de hendidura dando lugar al patrón macroscópico filodes (con forma de hoja).

como masas voluminosas y palpables. Son infrecuentes las metástasis en ganglios linfáticos; se observa con frecuencia diseminación hematológica al pulmón.

Los angiosarcomas de la mama se originan espontáneamente o como complicación de la radioterapia. Tras la radioterapia por cáncer de mama existe un riesgo del 0.3 % al 4 % de angiosarcoma, y la mayor parte de los casos se inicia entre 5 y 10 años después del tratamiento<sup>4</sup>. Los angiosarcomas también se pueden originar en la piel de un brazo con edema crónico tras mastectomía (síndrome de Stewart-Treves), pero esta complicación se ha hecho muy infrecuente debido al refinamiento de las técnicas quirúrgicas.

## Tumores epiteliales

### PAPILOMA INTRADUCTAL (DE CONDUCTOS GRANDES)

La mayor parte de estas lesiones son solitarias y se encuentran en el interior de los conductos o senos galactóforos principales. Representan proliferaciones clonales papilares de células del epitelio ductal y, por tanto, se clasifican como tumores verdaderos<sup>27</sup>. Más del 80 % se inicia clínicamente como una secreción serosa o hemática espontánea y unilateral a través del pezón, mientras que el resto lo hace como masas palpables de pequeño tamaño o como zonas de mayor densidad mamográfica. Aunque la secreción a través del pezón se debe con mayor frecuencia a estos papilomas benignos, acompaña al carcinoma en el 7 % de las mujeres menores de 60 años y en el 30 % de las que tienen más de esta edad.

**MORFOLOGÍA.** Estos tumores no suelen tener más de 1 cm de diámetro y están constituidos por múltiples papilas ramificadas, cada una de las cuales presenta un eje de tejido conjuntivo cubierto por células epiteliales y mioepiteliales (Fig. 25-15). El crecimiento se produce en el interior de un conducto o seno ga-

lactóforo dilatado, en la proximidad del pezón. Es frecuente la metaplasia apocrina. El papiloma se puede infartar espontáneamente debido posiblemente a la posición de su tallo, dando lugar a una secreción de carácter hemorrágico.

El consenso que existe en la actualidad es que la mayor parte de los papilomas intraductales solitarios son benignos y **no** son lesiones precursoras de carcinoma papilar. Sin embargo, los **papilomas múltiples de conductos pequeños** se deben diferenciar, ya que se acompañan de un incremento en el riesgo de aparición de carcinoma.

**Adenoma del pezón y papilomatosis florida del pezón** son términos que se utilizan para describir tumores del pezón constituidos por adenosis del epitelio ductal y que en ocasiones se acompañan de zonas papilares. Se deben diferenciar del papiloma intraductal debido a que se acompañan de carcinoma simultáneo o subsiguiente en el 16 % de los casos, a menudo en otra localización de la mama<sup>4</sup>.

## CARCINOMA DE MAMA

En Estados Unidos, una de cada nueve mujeres desarrolla cáncer de mama a lo largo de su vida; la tercera parte de estas mujeres fallece debido a la enfermedad, lo que da lugar a más de 44 000 muertes anuales. Comprensiblemente, el cáncer de mama ha recibido una gran publicidad justificada y ha sido objeto de numerosos estudios en relación con su origen, los métodos diagnósticos y el tratamiento. Se ha avanzado mucho, especialmente en el diagnóstico precoz y, tras permanecer estable durante muchos decenios, la tasa de mortalidad por cáncer de mama en las mujeres estadounidenses de raza blanca ha disminuido ligeramente entre 1989 y 1992. Por desgracia, la tasa de mortalidad en las mujeres de raza negra se incrementó durante el mismo período de tiempo. Es irónico y trágico el hecho de que una neoplasia que se origina en un órgano expuesto y fácilmente accesible para la autoexploración

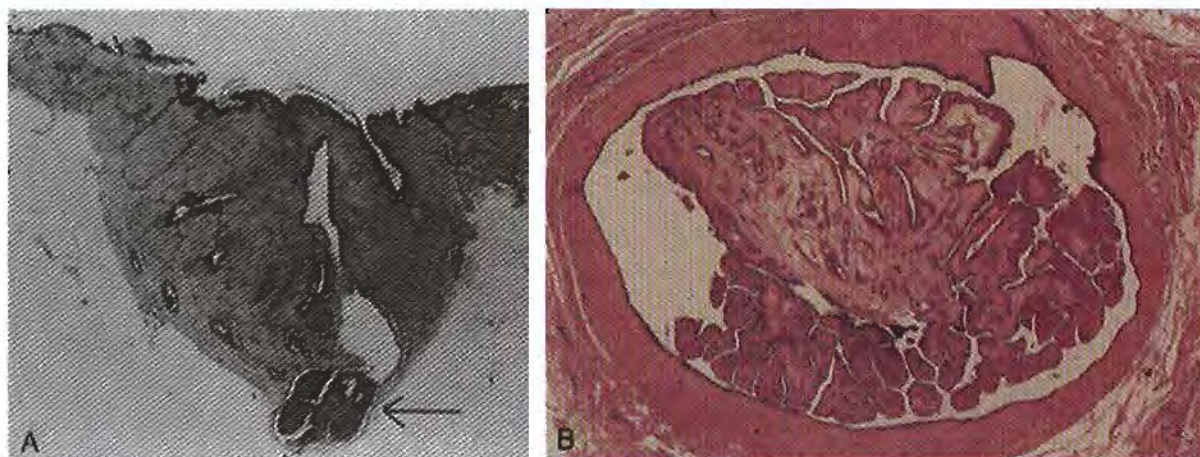


Figura 25-15

Papiloma intraductal. A, Imagen a pequeño aumento del pezón en la que se observa el tumor en el interior del conducto galactóforo (flecha). B, Papiloma de conducto grande. La lesión presenta un grueso centro fibrovascular.

y el diagnóstico clínico siga cobrándose tan elevado número de vidas, en segundo lugar detrás del cáncer de pulmón en las mujeres.

**Incidencia y epidemiología.** El cáncer de la mama femenina es muy infrecuente antes de los 25 años de edad excepto en ciertos casos familiares. La incidencia aumenta con la edad desde 1 por cada 232 mujeres, en el cuarto decenio de la vida, hasta 1 por cada 29 mujeres, en el séptimo decenio. La incidencia global de cáncer de mama en la población general aumentó progresivamente hasta 1988, pero desde entonces ha permanecido estable.

Pocos tumores malignos han sido sometidos a un estudio epidemiológico tan intensivo como el cáncer de mama. Las observaciones relativas a la incidencia de esta enfermedad se pueden resumir de la siguiente manera.

**Predisposición genética.** Los antecedentes familiares representan un factor de riesgo para la aparición del cáncer de mama, y entre el 5 y el 10 % de los cánceres de mama son atribuibles a la herencia de un gen autosómico dominante<sup>28</sup>. La probabilidad de la herencia genética aumenta cuando son múltiples los familiares afectados y el cáncer aparece a edades tempranas. Dos genes, *BRCA1* y *BRCA2* (Tabla 25-1), están relacionados con la mayoría de los cánceres de mama hereditarios<sup>29,30</sup>. No obstante, menos del 20 % de las mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama posee estos genes<sup>31,32</sup>. La susceptibilidad genética debida a otros genes es mucho menos frecuente. El cáncer de mama afecta a la mayor parte de las mujeres con el síndrome de Li-Fraumeni (sarcomas y carcinomas múltiples) que, como ya se ha descrito en el Capítulo 8, se asocia a mutaciones en la línea germinal del gen supresor tumoral *p53*. Las mujeres con la enfermedad de Cowden («síndrome del hamartoma múltiple») debido a una mutación en un gen localizado en el cromosoma 10q) presen-

tan un riesgo del 30 al 50 % de cáncer de mama a los 50 años de edad, y las portadoras heterocigotas del gen de la ataxia-telangiectasia (gen *ATM*) presentan un riesgo del 11 % a la misma edad.

Aunque la incidencia global de cáncer de mama es menor en las mujeres de raza negra, las mujeres de este grupo presentan el cáncer de mama en estadios más avanzados y tienen una tasa de mortalidad mayor en comparación con la que presentan las mujeres de raza blanca. Los factores sociales, como las posibilidades menores de acceso a la asistencia sanitaria y la menor frecuencia de realización de mamografías explican parte de la diferencia, pero los factores genéticos también pueden desempeñar un papel. Se diagnostican más cánceres de mama en las mujeres negras jóvenes que en las mujeres blancas menores de 40 años, y el carcinoma de mama en las mujeres negras presenta un grado nuclear mayor, carece de receptores hormonales con mayor frecuencia y presenta diferentes tipos de mutaciones esporádicas del gen *p53*.

**Edad avanzada.** El cáncer de mama es infrecuente antes de los 25 años de edad, pero a partir de este momento se produce un aumento progresivo de la frecuencia hasta la menopausia seguido de un aumento más lento durante el resto de la vida. La edad media de diagnóstico es de 64 años.

**Enfermedad mamaria proliferativa.** La enfermedad mamaria proliferativa da lugar a un incremento del riesgo, como ya se ha señalado previamente al exponer este proceso.

**Carcinoma de la mama contralateral o del endometrio.** El carcinoma de la mama contralateral y el carcinoma de endometrio se acompañan de un aumento del riesgo.

**Exposición a radiación.** Las mujeres expuestas a radioterapia y las que han sufrido exposición a radiación por bombas atómicas presentan una mayor incidencia de cáncer de mama.

Tabla 25-1. PROPIEDADES Y FUNCIONES DE LOS GENES *BRCA1* Y *BRCA2*

	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>
Cromosoma	17q21	13q12
Gen	100 kb	70 kb
Proteína	1863 aminoácidos Componentes de la holoenzima RNA polimerasa	3418 aminoácidos
Función	Supresor tumoral Interactúa con proteínas nucleares Posible función en la reparación del DNA	Supresor tumoral Interactúa con proteínas nucleares Posible función en la reparación del DNA
Mutaciones	> 500 identificadas	> 200 identificadas
Riesgo de cáncer de mama	Más del 70 % a los 80 años	Más del 60 % a los 70 años
Edad al inicio	Más jóvenes (entre los 40 y los 50)	50 años; mayores que respecto al <i>BRCA1</i>
Riesgo de otros tumores	30-60 % de riesgo de cáncer ovárico a los 70 años Próstata, colon	Cáncer de mama masculino, ovario, vejiga, próstata, páncreas
Mutaciones en el cáncer de mama no familiar	Muy infrecuentes (< 5 %)	< 50 %
Epidemiología	Mutaciones específicas más frecuentes en algunos grupos raciales (p. ej., una mutación presente en el 20 % a 30 % de los carcinomas de mama en judías Ashkenazi)	Mutaciones específicas más frecuentes en algunos grupos étnicos
Anatomía patológica de los carcinomas de mama	Mayor incidencia (13 %) de carcinoma medular y de tumores de alto grado Carcinoma ductal <i>in situ</i> menos frecuente	Tipos variables, según las mutaciones específicas

El riesgo aumenta cuanto menor es la edad de la paciente y cuanto mayor es la dosis de radiación.

**Influencias geográficas.** La incidencia del cáncer de mama varía entre 4 y 7 veces cuando se comparan los países asiáticos y otros países con Estados Unidos y los países del norte de Europa, en los que la incidencia es mayor. No se han identificado factores específicos, pero probablemente tienen relación muchos de los que se recogen a continuación.

**Duración de la vida reproductora.** Aumenta el riesgo con la menarquia precoz y la menopausia tardía.

**Paridad.** El cáncer de mama es más frecuente en las mujeres nulíparas que en las multíparas.

**Edad a la que se tiene el primer hijo.** El riesgo aumenta en las mujeres que tienen su primer hijo después de los 30 años de edad.

**Obesidad.** Se observa una disminución del riesgo en las mujeres obesas menores de 40 años de edad debido a la asociación con ciclos anovulatorios y con niveles menores de progesterona en las fases finales del ciclo. También existe un aumento del riesgo en las mujeres posmenopáusicas obesas, que se atribuye a la síntesis de estrógenos en el tejido adiposo.

**Estrógenos exógenos.** Sigue siendo controvertido el papel que desempeñan el tratamiento hormonal sustitutivo de la menopausia o los anticonceptivos orales como factores de riesgo para la aparición del cáncer de mama<sup>33</sup>. En caso de que exista este incremento del riesgo, su intensidad es pequeña.

**Etiología y patogenia.** Los datos epidemiológicos citados y los resultados obtenidos en estudios de tumores de mama *in vitro* y en animales de experimentación señalan tres grupos de influencias importantes en el cáncer de mama: 1) factores genéticos, 2) factores hormonales y 3) factores ambientales.

**Factores genéticos.** Claramente, existe una predisposición genética. Como ya se ha señalado las mutaciones de la línea germinal en los genes *BRCA1*, *BRCA2*, *p53*, en un locus del cromosoma 10q en el síndrome de Cowden y en el gen *ATM* (ataxia-telangiectasia) explican la mayor parte de los infrecuentes casos de cáncer familiar con herencia autosómica. Probablemente, estos genes actúan como genes de supresión tumoral (limitan el crecimiento de las células) o en la reparación del DNA (Capítulo 8), y las características más importantes de los genes *BRCA1* y *BRCA2* relativas al cáncer de mama se recogen en la Tabla 25-1.

**Factores hormonales.** El exceso de estrógenos endógenos o, con más precisión, el desequilibrio hormonal, desempeña claramente un papel importante. Muchos de los factores de riesgo mencionados (duración elevada de la vida reproductora, nuliparidad y edad avanzada cuando se tiene el primer hijo) implican una mayor exposición a los picos de estrógenos que aparecen durante el ciclo menstrual. Los tumores ováricos funcionantes que elaboran estrógenos se asocian al cáncer de mama en las mujeres posmenopáusicas. Se ha observado un ligero incremento en el riesgo de cáncer de mama en las mujeres posmenopáusicas con niveles de estrógenos circulantes en el límite alto de la normalidad<sup>34</sup>. También existen indicios de la forma de actuar de los estrógenos. El epitelio mamario normal posee receptores para estrógenos y progesterona. Estos receptores se han identificado en algunos cánceres de mama. Diversos factores promotores del crecimiento (factor transformador de crecimiento- $\alpha$  factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento derivado de plaquetas y factor de crecimiento de fibroblastos) e inhibidores del crecimiento (factor

transformador del crecimiento- $\beta$ ) son secretados por las células del cáncer de mama humano, y en muchos estudios se ha sugerido que estos factores pueden estar implicados en un mecanismo autocrino de progresión tumoral. La producción de estos factores del crecimiento depende de los estrógenos, y se supone que las interacciones entre las hormonas circulantes, los receptores hormonales localizados en las células neoplásicas y los factores de crecimiento autocrinos inducidos por las células tumorales están implicadas en la progresión del cáncer de mama (Capítulo 8)<sup>35</sup>.

**Factores ambientales.** La existencia de factores ambientales está sugerida por la variable incidencia del cáncer de mama en grupos genéticamente homogéneos, y por las diferencias geográficas que presenta la prevalencia. Históricamente, las tasas de incidencia del cáncer de mama en Estados Unidos y en otros países occidentales han sido entre cuatro y siete veces mayores que las observadas en países no occidentales. Sin embargo, el riesgo de cáncer de mama en mujeres que han emigrado a Estados Unidos aumenta en el transcurso de varias generaciones, lo que sugiere que gran parte del incremento del riesgo se debe a factores que pueden ser modificados. En efecto, a medida que Japón y Taiwan han adoptado un estilo de vida más occidental, también se ha incrementado la incidencia del cáncer de mama en estos países.

Las mujeres adolescentes y alrededor de los 20 años de edad (pero no las de mayor edad) que reciben radiación por enfermedad de Hodgkin presentan un riesgo del 20 al 30 % de padecer cáncer de mama entre 10 y 30 años después del tratamiento<sup>36</sup>. Pueden existir «ventanas de susceptibilidad» para otros factores exógenos, pero han sido difíciles de establecer debido a que la exposición crítica se puede haber producido decenios antes de la aparición de la enfermedad. La mamografía de detección selectiva utiliza dosis bajas de radiación y es improbable que aumente el riesgo a menos que exista una predisposición subyacente a la sensibilidad hacia la radiación, como ocurre en las mujeres heterocigotas para la ataxia-telangiectasia.

Diversos aspectos de la dieta, en particular la dieta grasa, han sido implicados sin que se hayan identificado hasta el momento alimentos específicos que puedan modificar el riesgo<sup>37</sup>. Las adictas al café se alegrarán de saber que no existen pruebas sustanciales de que el consumo de cafeína incremente el riesgo, aunque en algunos estudios se ha sugerido que el consumo moderado o intenso de alcohol se acompaña de un aumento en el riesgo de cáncer de mama. El consumo de cigarrillos no se asocia al cáncer mamario. El papel que pueden desempeñar los virus ha sido muy estudiado desde el brillante descubrimiento de Bittner, en 1936, de que un agente filtrable y transmitido a través de la leche de la madre produce cáncer de mama en ratones lactantes<sup>38</sup>. Este virus, denominado virus del tumor mamario del ratón, fue identificado posteriormente como un retrovirus. En este momento sabemos que existen muchas pruebas de la existencia de un virus análogo en el cáncer de mama humano, pero no se ha podido establecer una relación directa<sup>39</sup>. También existe la preocupación de que ciertos contaminantes ambientales, como los pesticidas organoclorados, puedan producir efectos estrogénicos en el ser humano. Se está investigando de manera intensiva el posible efecto de toxinas ambientales sobre el riesgo del cáncer de mama<sup>40</sup>.

**Alteraciones celulares en la progresión del cáncer de mama.** En este momento, se poseen abundantes conocimientos sobre las alteraciones celulares específicas que se producen en



la progresión al cáncer de mama, y muchas de ellas constituyen el fundamento de algunos de nuestros puntos de vista actuales acerca de la progresión del cáncer (Capítulo 8)<sup>41,42</sup>. Una de las primeras alteraciones detectables es la pérdida de la regulación normal del número de células, lo que da lugar a hiperplasia epitelial o adenosis esclerosante. Más adelante, se produce inestabilidad genética en múltiples pequeñas poblaciones clonales de células, lo que se reconoce histológicamente como hiperplasia atípica. Tras la progresión al carcinoma, se pueden identificar numerosas alteraciones celulares, como el aumento en la expresión de oncogenes (p. ej., *c-erb-B2*, *Her2/neu*, *INT2*, *c-ras*, *c-myc*), la disminución en la expresión o función de genes de supresión tumoral (p. ej., *NM23*, *p53*, *RB*), distintas alteraciones en la estructura celular (p. ej., aumento en la expresión de vimentina, disminución en la expresión de fodrina), pérdida de la adhesión celular (p. ej., pérdida de E-cadherina en los carcinomas lobulillares, pérdida de integrinas en los carcinomas mal diferenciados), aumento en la expresión de proteínas del ciclo celular (p. ej., ciclinas, Ki-67, antígeno celular de proliferación celular), incremento en la expresión de factores carcinógenos (p. ej., factor de crecimiento del endotelio vascular, factor de crecimiento de fibroblastos) y aumento en la expresión de proteasas (p. ej., catepsina D, estromelinas). Todas estas alteraciones se pueden observar en algunos carcinomas, pero no en todos, lo que sugiere que el fenotipo maligno se debe a una acumulación de alteraciones múltiples más que a una progresión ordenada. Además, muchas de estas alteraciones también se pueden observar en los carcinomas *in situ*, y todavía no se han establecido los factores específicos necesarios para la infiltración de la estroma y la aparición de metástasis.

**Clasificación y distribución.** Curiosamente, el carcinoma es más frecuente en la mama izquierda que en la derecha, en una proporción de 110:100. Los cánceres son bilaterales o secuenciales en la misma mama en el 4 % o más de casos.

Entre los carcinomas de mama que son lo suficientemente pequeños como para que sea posible identificar su zona general de origen, aproximadamente el 50 % se inicia en el cuadrante superior externo; el 10 % en cada uno de los cuadrantes restantes, y alrededor del 20 % en la región central o subareolar. Como se verá más adelante, la zona de origen influye considerablemente en el patrón de metástasis ganglionares.

El carcinoma se puede clasificar en carcinoma no infiltrante o *in situ* y carcinoma infiltrante. El carcinoma *in situ* fue clasificado originalmente como ductal o lobulillar según la similitud de las estructuras afectadas con conductos o lobulillos, respectivamente. Aunque todavía se utilizan estos términos descriptivos, se considera que todos los carcinomas se originan en la unidad lobulillar ductal terminal, y que los términos de «ductal» y «lobulillar» no implican realmente un punto de inicio o un tipo celular de origen<sup>43</sup>. Los tipos histológicos más frecuentes de carcinoma mamario infiltrante se recogen en la Tabla 25-2. Otros tipos menos frecuentes (carcinomas apocrinos, carcinomas con diferenciación neuroendocrina, carcinomas de células claras) son clínicamente similares a los carcinomas convencionales tanto en su evolución como en su pronóstico, y no quedan recogidos. El término carcinoma inflamatorio se refiere a la presentación clínica de un carcinoma que afecta intensamente a los linfáticos dérmicos y que hace que la mama aparezca aumentada de tamaño y con la piel eritematosa; sin embargo, no representa un tipo histológico específico.

**Tabla 25-2.** DISTRIBUCIÓN DE LOS TIPOS HISTOLÓGICOS DE CARCINOMA DE MAMA

	Carcinomas totales*	
<b>Carcinoma <i>in situ</i></b>	15-30 %	
Carcinoma ductal <i>in situ</i>		80 %
Carcinoma lobulillar <i>in situ</i>		20 %
<b>Carcinoma infiltrante</b>	70-85 %	
Carcinoma ductal (convencional)		79 %
Carcinoma lobulillar		10 %
Carcinoma tubular/cribiforme		6 %
Carcinoma coloide (mucinoso)		2 %
Carcinoma medular		2 %
Carcinoma papilar		1 %

\* La proporción de carcinomas *in situ* detectados depende del número de mujeres estudiadas mediante mamografía de detección selectiva y oscila entre menos del 5 % en poblaciones a las que no se aplican las pruebas de detección selectiva y casi en 50 % en las pacientes con carcinomas detectados mediante detección selectiva. Las cifras que se observan en la actualidad se sitúan entre ambos extremos.

Los datos acerca de los carcinomas infiltrantes son modificados de Dixon JM, et al: Long-term survivors after breast cancer. Br J Surg 72:445, 1985.

## Carcinoma *in situ* (no infiltrante)

### CARCINOMA DUCTAL *IN SITU* (INCLUIDA LA ENFERMEDAD DE PAGET)

El número de casos de carcinoma ductal *in situ* (CDIS) ha aumentado rápidamente durante los dos últimos decenios, desde menos del 5 % de todos los carcinomas, antes de la aplicación de pruebas de detección mamográficas, hasta el 15 al 30 % de los carcinomas en los grupos de población estudiados adecuadamente mediante estas pruebas de detección (Tabla 25-2). Entre los cánceres que se detectan mediante mamografía, casi la mitad son CDIS. Esta lesión consiste en una población maligna de células que carecen de capacidad para atravesar la membrana basal y que, por tanto, son incapaces de producir metástasis a distancia. Sin embargo, estas células se pueden diseminar a través del sistema ductal dando lugar a lesiones de gran tamaño que pueden afectar a toda una zona de la mama. Cuando el CDIS se disemina a los lobulillos, los ácinos aparecen distorsionados y adoptan el aspecto de conductos de pequeño tamaño.

Desde el punto de vista histórico, el CDIS se ha clasificado en cinco subtipos arquitecturales: *comedocarcinoma*, *sólido*, *cribiforme*, *papilar* y *micropapilar*. Algunos casos de CDIS presentan un solo patrón de crecimiento, pero la mayoría muestra una mezcla de patrones.

El **comedocarcinoma** se caracteriza por la presencia de un grupo sólido de células malignas de alto grado con necrosis en la parte central del cúmulo celular (Fig. 25-16B). Con frecuencia, la zona de necrosis sufre calcificación y se detecta mediante mamografía como pequeños cúmulos o imágenes lineales y ramificadas de microcalcificaciones. Macroscópicamente se pueden observar zonas puntiformes de material necrótico (de tipo «comedón»)

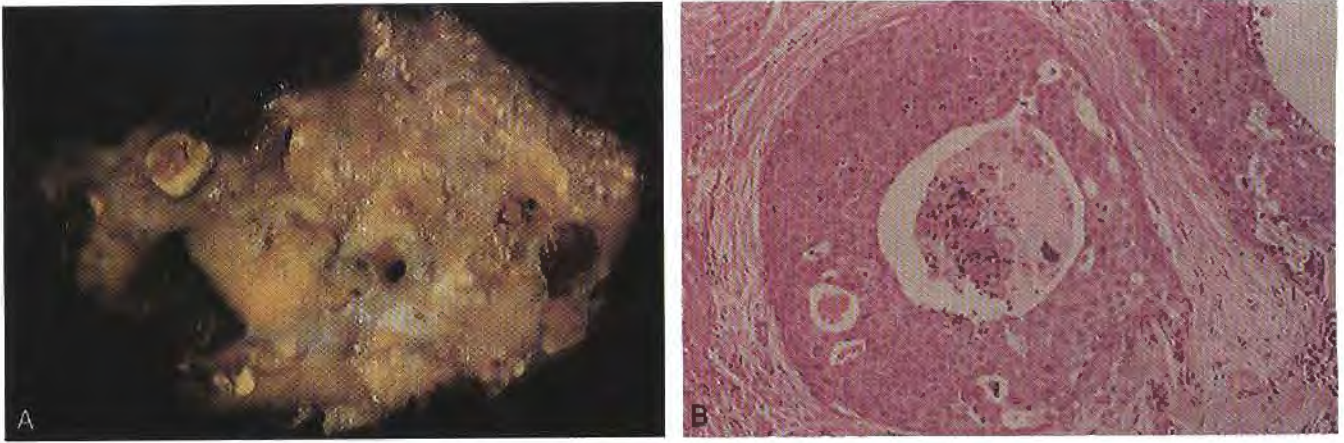


Figura 25-16

A. Aspecto macroscópico del comedocarcinoma en el que se observan los centros necróticos blanquecinos típicos. B. Comedocarcinoma con proliferación intraductal de células malignas y presencia de necrosis central y calcificaciones.

(Fig. 25-16A). Son frecuentes la fibrosis periductal concéntrica y la inflamación crónica, y en ocasiones se pueden palpar lesiones muy grandes como zonas de nodularidad vaga.

El **CDIS de tipo no comedón** puede presentar grados nucleares que van desde leve a intenso. Las calcificaciones se observan en asociación con necrosis central, pero son más frecuentes cuando existen secreciones intraluminales (Fig. 25-17A). Las células presentan un aspecto monomorfo. En el CDIS de tipo cribiforme se observan espacios intraepiteliales distribuidos al azar y con una morfología regular. Característicamente, el CDIS de tipo papilar carece de la capa normal de células mioepiteliales (Fig. 25-17B). El CDIS de tipo micropapilar se reconoce por la presencia de protrusiones epiteliales sin eje fibrovascular con frecuente formación de patrones intraductales complejos.

La **enfermedad de Paget del pezón** es una forma de CDIS que se extiende desde los conductos del pezón hasta la piel adyacente del pezón y la aréola. Las alteraciones macroscópicas más llamativas de esta lesión se observan en la piel del pezón y de la aréola, que con frecuencia presenta fisuras, ulceraciones y exudado. Se observa hiperemia inflamatoria con edema y, en ocasiones, ulceración total del pezón. En el 50 % al 60 % de los casos existe una masa palpable subyacente que indica habitualmente la presencia de un carcinoma infiltrante. **La característica histológica típica de esta entidad es la afectación de la epidermis por células malignas**, denominadas células de Paget. Estas células son grandes y presentan un citoplasma amplio y claro con un núcleo en el que se incluye un nucléolo prominente (Fig. 25-18). Con frecuencia, las células contienen mucina y presentan positividad inmu-

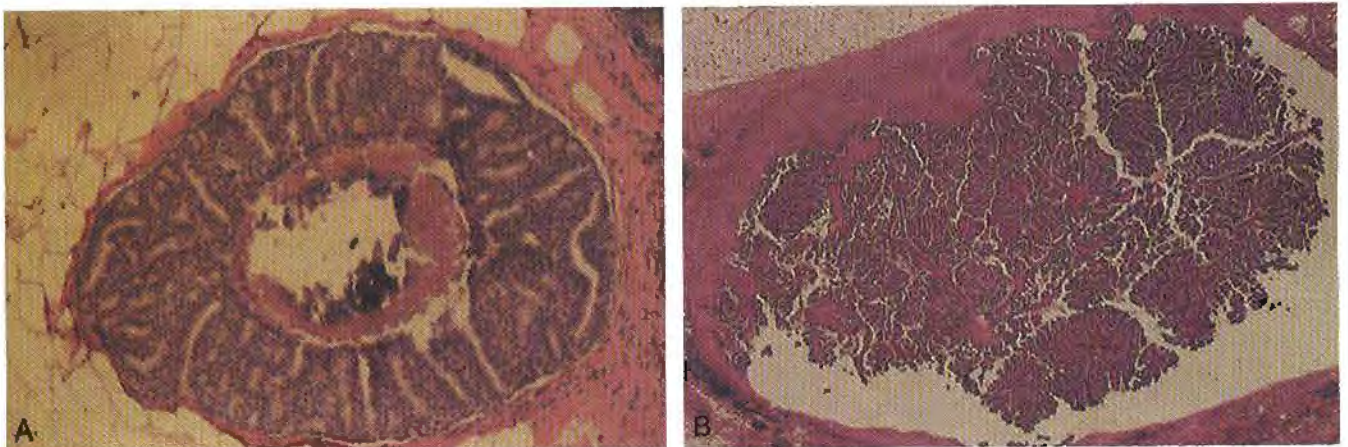


Figura 25-17

CDIS de tipo no comedón. A. CDIS cribiforme con núcleos de bajo grado y necrosis central con calcificaciones. B. CDIS papilar que crece en el interior de un espacio dilatado. Se pueden observar delicados ejes fibrovasculares.

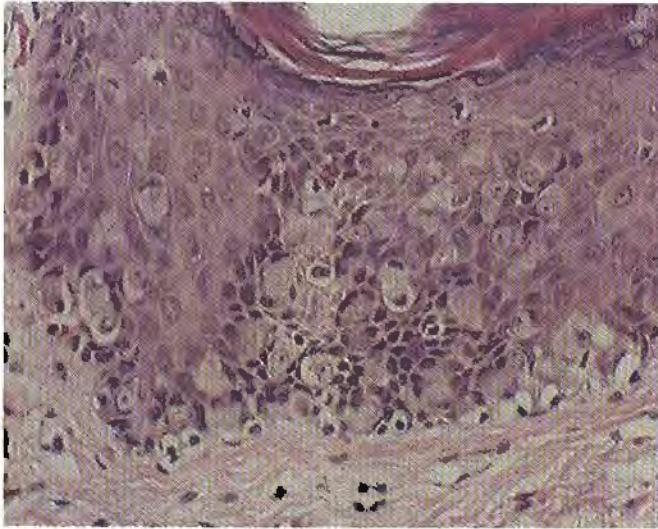


Figura 25-18

Enfermedad de Paget de la mama. Las células de Paget con amplio citoplasma claro y núcleo pleomórfico pueblan el epitelio.

nohistoquímica para el antígeno de membrana epitelial, *c-erb-B2 (Her2/neu)* y queratinas de bajo peso molecular. Además de las células de Paget, están presentes los restantes criterios histológicos del carcinoma ductal. El pronóstico depende de la extensión del carcinoma subyacente.

El **CDIS con microinfiltración** se reconoce por la coexistencia de focos de células tumorales menores de 0.1 cm de tamaño que infiltran el estroma. La microinfiltración se observa con mayor frecuencia en asociación con el comedocarcinoma. Los casos infrecuentes de CDIS con metástasis en ganglios linfáticos representan probablemente carcinomas con pequeños focos de infiltración que quedan sin detectar, especialmente cuando la zona afectada por el CDIS es grande (p. ej., más de 5 cm). Sin embargo, en términos generales, el pronóstico del CDIS con microinfiltración es similar al del CDIS sin esta característica.

La evolución natural del CDIS ha sido difícil de estudiar debido a que en épocas pasadas todas las mujeres eran tratadas mediante mastectomía, mientras que la práctica habitual de escisión quirúrgica seguida habitualmente por radioterapia tiene una gran capacidad de curación. En un pequeño grupo de 28 mujeres con CDIS de bajo grado, de tipo no comedón y de pequeño tamaño, diagnosticado inicialmente de manera errónea como enfermedad benigna y tratado únicamente con biopsia, el 32 % desarrolló carcinoma infiltrante en la misma zona tras períodos de observación de casi 30 años<sup>41</sup>. Por tanto, se considera en la actualidad que muchos casos de CDIS de bajo grado, y probablemente la mayoría de los CDIS de alto grado, pueden progresar a carcinoma infiltrante, lo que subraya la importancia del diagnóstico y tratamiento apropiados en esta enfermedad.

## CARCINOMA LOBULILLAR *IN SITU*

El carcinoma lobulillar *in situ* (CLIS) se manifiesta mediante la proliferación, en uno o más conductos o conductillos terminales (ácinos), de una población monomorfa de células con escasa cohesividad que son ligeramente más grandes que las normales y que presentan núcleo ovalado o redondeado con nucléolo pequeño (Fig. 25-19). Con frecuencia se observan células en anillo de sello que contienen mucina. El CLIS no suele deformar la arquitectura subyacente, de manera que los lobulillos afectados siguen siendo reconocibles. El CLIS representa un hallazgo incidental en las biopsias que se realizan por otras razones, debido a que casi nunca se acompaña de calcificaciones y nunca forma una masa. Por tanto, es infrecuente (1 al 6 % de todos los carcinomas) en los grupos de población en los que se realiza detección mediante mamografía (Tabla 25-2). El CLIS es bilateral en el 50 al 70 % de las mujeres cuando se estudian ambas mamas, en comparación con el 10 al 20 % de los casos de CDIS. Sin embargo, la mayor parte de las lesiones que se detecta de manera incidental no evoluciona a una enfermedad clínicamente reconocible.

Las mujeres en las que se realiza el diagnóstico de CLIS mediante biopsia desarrollan carcinoma infiltrante con una frecuencia similar a la que se observa en mujeres con CDIS no tratado. En las pacientes con un seguimiento mayor de 20 años, el carcinoma infiltrante se desarrolla en el 25 al 35%<sup>41</sup>. Sin embargo, a diferencia del CDIS, ambas mamas presentan un riesgo similar. Los carcinomas infiltrantes que apare-

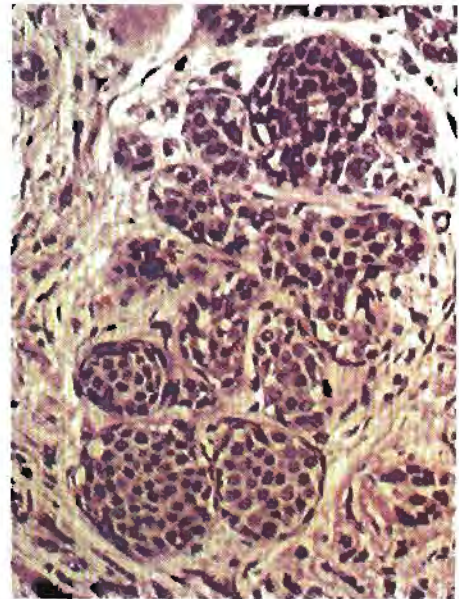


Figura 25-19

Carcinoma lobulillar *in situ*. Se puede observar la población monomorfa de células que expande y distorsiona el conducto terminal y el lobulillo. (Cortesía del Dr. Kyle Molberg, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

cen en mujeres tras un diagnóstico de CLIS tienen una probabilidad tres veces mayor de ser de tipo lobulillar, en comparación con los carcinomas considerados globalmente, pero en la mayor parte de los casos no muestran una diferenciación lobulillar específica.

## Carcinoma infiltrante

### CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE DE TIPO CONVENCIONAL

El carcinoma ductal infiltrante convencional incluye la mayor parte de los carcinomas (70 a 80 %) que no se pueden clasificar como ningún otro subtipo.

La mayor parte de estos cánceres presenta un incremento importante en el estroma denso de tejido fibroso, lo que le da al tumor una consistencia dura (**carcinoma escirro**). Estos tumores aparecen como nódulos muy bien delimitados de consistencia dura con un diámetro promedio de 1 a 2 cm, y raramente superan los 4 a 5 cm. En la palpación, pueden presentar una fijación de carácter infiltrativo a las estructuras adyacentes con fijación a la pared costal o retracción de la piel y del pezón. El tumor es característico en la superficie de corte. Queda retraído por debajo de la superficie de corte, presenta una consistencia cartilaginosa dura y da lugar a una sensación de «arenilla» cuando se corta con el bisturí. En la parte central existen pequeños focos o estrías de estroma elastósica blanquecina y algunos focos pequeños de calcificación (Fig. 25-20).

En el estudio histológico, el tumor está constituido por células malignas que se disponen en cordones, nidos celulares sólidos, túbulos, masas anastomosadas y mezcla de todos estos patrones infiltrando la estroma (Fig. 25-21). El detalle citológico de las células tumorales varía desde células pequeñas con núcleo regular y moderadamente hiper cromático has-

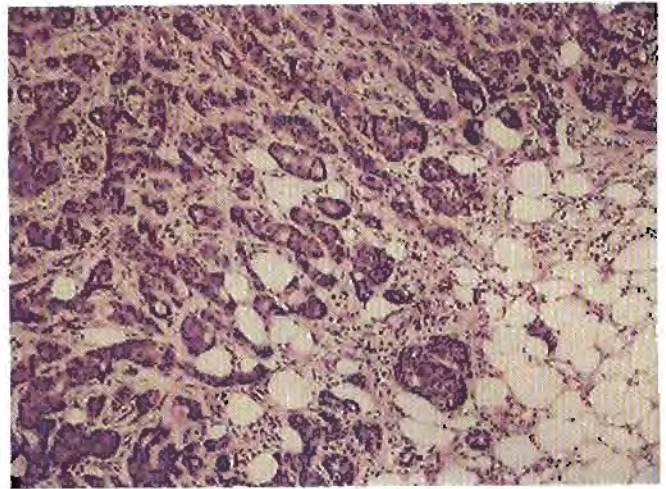


Figura 25-21

Carcinoma ductal infiltrante (convencional) que invade y sustituye el tejido adiposo adyacente.

ta células grandes con un núcleo irregular, hiper cromático y muy aumentado de tamaño. A menudo es evidente la infiltración de los vasos linfáticos y de los espacios perineurales.

La aneuploidía y la ausencia de receptores hormonales varían con el grado histológico del tumor, y se observan en más de la mitad de los tumores mal diferenciados y en menos de la mitad de los bien diferenciados.

### CARCINOMA LOBULLAR INFILTRANTE

Aunque constituye solamente el 5 al 10 % de los carcinomas de mama, el carcinoma lobulillar infiltrante tiene un interés particular debido a las siguientes razones:

- Es bilateral con mucha más frecuencia que otros subtipos, y la probabilidad de cáncer en la mama contralateral es de aproximadamente el 20 %.
- Suele ser multicéntrico dentro de la misma mama.
- A menudo presenta un patrón infiltrante difuso que hace difícil la detección del tumor primario y de sus metástasis tanto en la exploración física como en el estudio radiológico.
- En comparación con otros subtipos, metastatiza con mayor frecuencia en el líquido cefalorraquídeo, las superficies serosas, el ovario y el útero, y la médula ósea.

En el estudio macroscópico, el tumor es elástico y mal delimitado, aunque en ocasiones presenta el aspecto típico del carcinoma escirro. En el estudio histológico, se observan filas de células tumorales infiltrantes, con frecuencia constituidas por una sola célula en forma de fila india, dispersas en la matriz fibrosa (Fig. 25-22). Las células presentan las mismas características citológicas que las del CLIS, care-

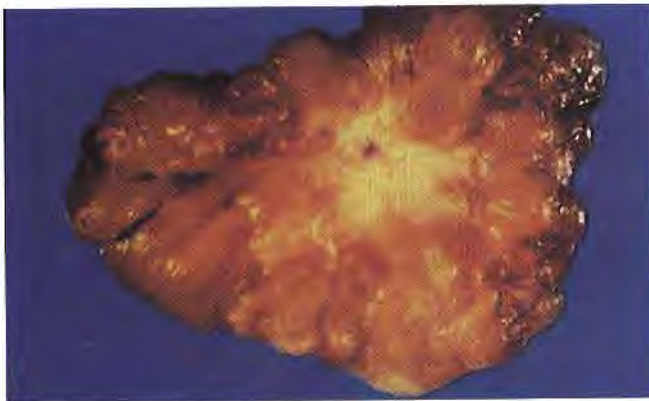


Figura 25-20

Imagen macroscópica del corte transversal de un carcinoma ductal infiltrante de la mama. La lesión aparece retraída, infiltra el parénquima mamario adyacente y tiene una consistencia pétreo con la palpación.

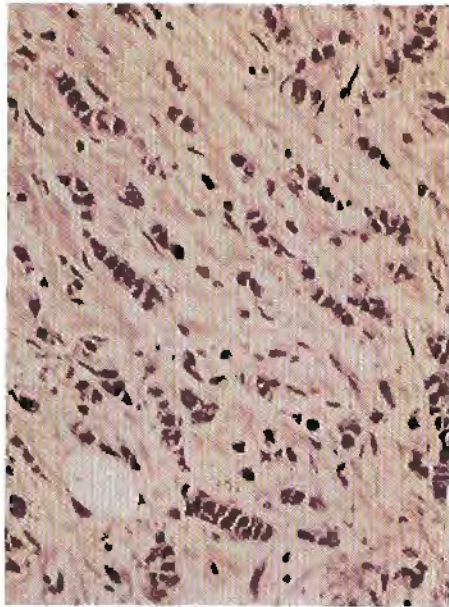


Figura 25-22

Carcinoma lobulillar infiltrante. Se pueden observar filas indias paralelas de células pequeñas y poco cohesivas en el seno de un estroma fibroso denso.

cen de cohesión y no forman túbulos ni papilas. En el tipo clásico, las células son pequeñas y muestran un pleomorfismo nuclear relativamente escaso. Son frecuentes las células en anillo de sello. También pueden aparecer nidos sólidos de configuración irregular en continuidad con el patrón de filas indias. A menudo, las células tumorales se disponen de manera concéntrica alrededor de conductos normales.

El carcinoma lobulillar infiltrante bien diferenciado clásico suele ser diploide, presenta receptores hormonales y se asocia a la presencia de CLIS en más del 90 % de los casos; también presenta un pronóstico mejor que el del carcinoma ductal convencional. La práctica totalidad de los carcinomas lobulillares infiltrantes, así como de los CLIS, carece de la molécula de adhesión celular E-cadherina, en comparación con sólo el 52 % de los carcinomas ductales infiltrantes<sup>45</sup>.

## CARCINOMA MEDULAR

El carcinoma medular representa del 1 al 5 % de todos los carcinomas de mama y se observa en mujeres más jóvenes que la media de edad en los carcinomas convencionales. Sin embargo, se observan con una frecuencia desproporcionada en las mujeres portadoras del gen *BRCA1*, entre las que representa el 13 % de carcinomas de mama.

Su tamaño característico es de 2 a 3 cm, aunque en algunos casos se observan masas tumorales carnosas y grandes de hasta 5 cm de diámetro o más. Estos tumores no presentan la intensa desmoplasia del carcinoma convencional y, por tanto, son más blan-

dos en la palpación externa y en la superficie de corte. El tumor presenta una consistencia blanda y carnosas (médula es la palabra latina que designa una estructura central blanda), y está bien delimitado. Este carcinoma se caracteriza histológicamente por: 1) grupos celulares sólidos de tipo sincitial (que ocupan más del 75 % del tumor) formados por células grandes con núcleo vesicular y pleomórfico que contiene un nucléolo prominente y que presenta abundantes mitosis; 2) moderado o intenso infiltrado linfoplasmocitario alrededor del tumor y en su interior y 3) un borde uniforme de carácter no infiltrante (Fig. 25-23).

El carcinoma medular presenta un pronóstico ligeramente mejor que el del carcinoma ductal convencional a pesar de su abundancia de factores pronósticos malos, como el elevado grado nuclear, la aneuploidía, la ausencia de receptores hormonales, la expresión del gen p53 y la elevada tasa de proliferación. El patrón de crecimiento sincitial y el borde uniforme no infiltrativo pueden reflejar la retención o expresión excesiva de moléculas de adhesión que podrían potencialmente limitar su capacidad metastásica. Se ha señalado que las células tumorales expresan intensamente HLA-DR<sup>4</sup>.

## CARCINOMA COLOIDE (MUCINOSO)

Esta variante infrecuente (1 a 6 % de todos los carcinomas) suele afectar a mujeres de edad avanzada y crece lentamente en el transcurso de muchos años.

Este tumor es extremadamente blando y tiene la consistencia y el aspecto de la gelatina gris-azulada pálida. El carcinoma coloide suele estar bien delimitado y puede simular una lesión benigna en la exploración física y en el estudio mamográfico.

En el estudio histológico se observan grandes lagos de mucina amorfa casi traslúcida que disecan

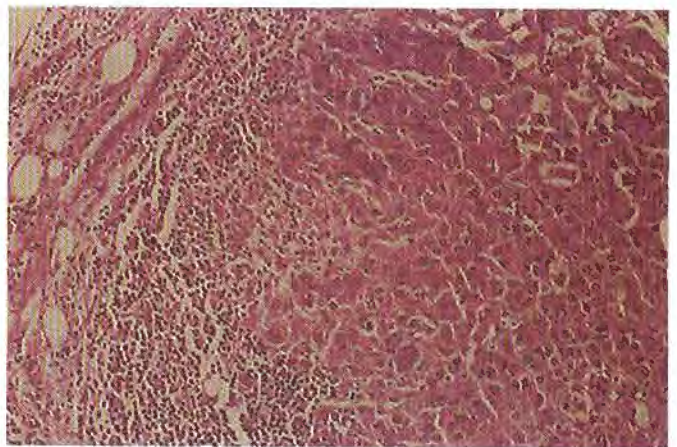


Figura 25-23

Carcinoma medular con infiltrado linfóide. Se pueden observar los linfocitos que infiltran los nidos de células tumorales de alto grado.

los espacios tisulares contiguos. En el seno de estas masas de mucina se observan pequeños islotes de células neoplásicas aisladas que en ocasiones forman glándulas (Fig. 25-24). Se observa diferenciación neuroendocrina en forma de gránulos argirófilos en el 14 al 50 % de los casos.

Los carcinomas coloides suelen ser diploides, y la mayor parte presenta receptores hormonales. La tasa de supervivencia es apreciablemente mayor en el carcinoma coloide que en los carcinomas ductales convencionales, y se observan metástasis en ganglios linfáticos en menos del 20 % de los pacientes.

## CARCINOMA TUBULAR

El carcinoma tubular representaba tan sólo el 2 % de todos los carcinomas de mama antes de las pruebas de detección con mamografía, pero en la actualidad ha incrementado su frecuencia y supone hasta el 10 % de los carcinomas con un tamaño menor de 1 cm. El carcinoma tubular se suele detectar como una masa irregular y espiculada en la mamografía. Las pacientes suelen ser más jóvenes que la media, y suelen estar cerca de los 50 años de edad. Estos tumores son multifocales dentro de la misma mama en el 10 al 56 % de los casos, y bilaterales en el 9 al 38 %.

Estos tumores están constituidos exclusivamente por túbulos bien formados y en ocasiones se confunden con alguna lesión esclerosante benigna (Fig. 25-25). Sin embargo, los túbulos carecen de capa de células mioepiteliales y las células tumorales están en contacto directo con el estroma. También pueden aparecer espacios cribiformes. Son típicas las proyecciones apicales apocrinas, y en la luz pueden existir calcificaciones. En el 40 % de los casos se observan imágenes de CDIS y en el 10 % imágenes de CLIS.

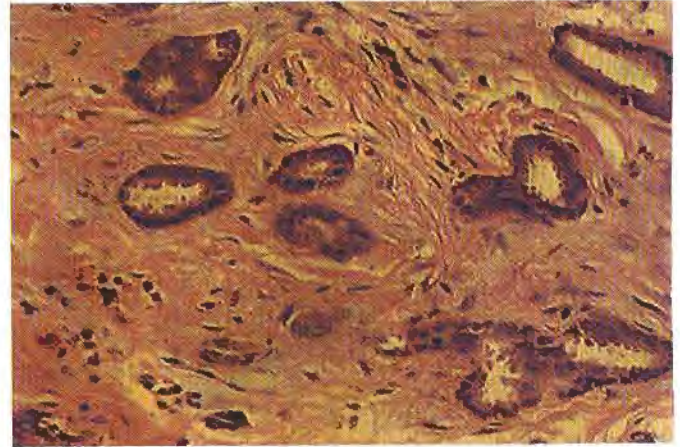


Figura 25-25

Carcinoma tubular. Se pueden observar los túbulos bien formados revestidos por una única capa de células con imágenes de secreción apocrina.

Más del 95 % de todos los carcinomas tubulares son diploides y presentan receptores hormonales. Por definición, todos son bien diferenciados. Las metástasis axilares se observan en menos del 10 % de los casos, excepto en las pacientes con enfermedad multifocal. Es importante reconocer este subtipo debido a su pronóstico excelente y a que es muy infrecuente el fallecimiento de la paciente cuando se diagnostica esta enfermedad en estadio I.

## CARCINOMA PAPILAR INFILTRANTE

Los carcinomas infiltrantes con una arquitectura papilar son infrecuentes y representan menos del 1 % de todos los carcinomas infiltrantes. La arquitectura papilar se observa con mayor frecuencia en el CDIS. La presentación clínica es similar a la de los carcinomas ductales convencionales, pero el pronóstico global es mejor.

## Características mamográficas del cáncer de mama

La utilización de la mamografía ha incrementado la detección del CDIS y de los tumores infiltrantes de pequeño tamaño antes de que alcancen un tamaño que permita su palpación (Tabla 25-3). Las lesiones no palpables detectadas mediante mamografía se pueden estudiar mediante biopsia con aguja gruesa guiada por la propia mamografía, o bien mediante la colocación de un alambre de localización en el interior de la lesión con objeto de guiar la excisión quirúrgica. Los principales signos radiológicos del carcinoma de mama son: 1) zonas de densidad aumentada, 2) distorsión de la arquitectura, 3) calcificaciones y 4) modificaciones en el transcurso del tiempo.

**Zonas de densidad aumentada.** La mayor parte de los tumores crecen como masas sólidas y son radiológicamente más densos que el tejido conjuntivo y el tejido adiposo de la mama normal. Con frecuencia, los carcinomas infiltrantes aparecen como una zona de mayor densidad mamográfica (Tabla 25-3).

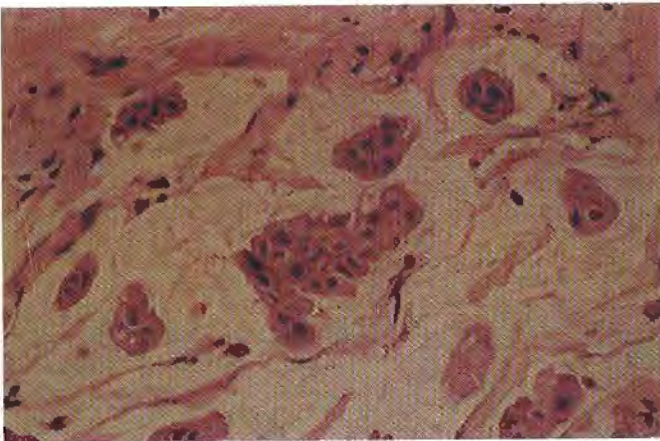


Figura 25-24

Carcinoma coloide. Lagos de mucina que se tiñen débilmente y en cuyo interior se observan islotes pequeños de células tumorales.

**Tabla 25-3. CARCINOMA INFILTRANTE E *IN SITU* EN BIOPSIAS POR LESIONES PALPABLES Y MAMOGRAFICAS**

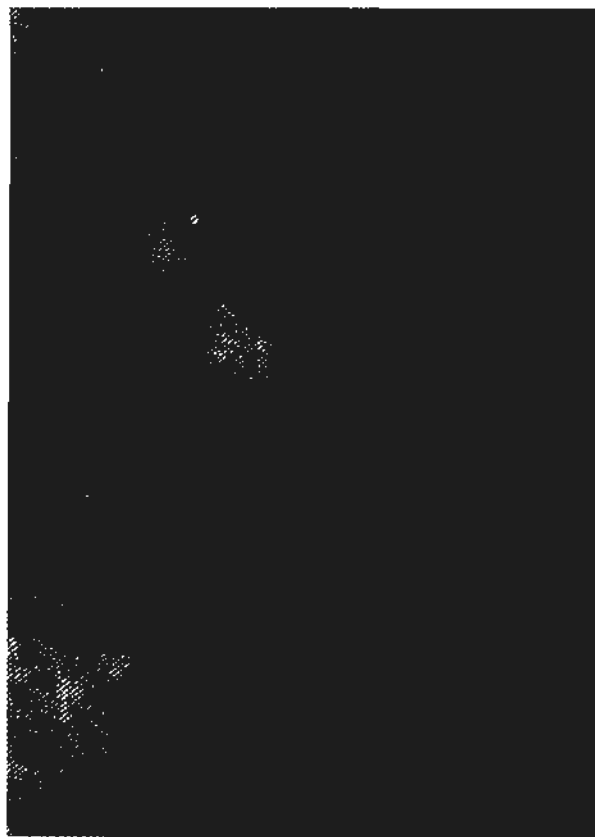
	Carcinoma infiltrante (%) <sup>*</sup>	Tamaño promedio del carcinoma infiltrante (cm)	CDIS (%) <sup>*</sup>	CLIS (%) <sup>*</sup>
Datos antes de la mamografía		3,5	< 5	< 5
Masas palpables	20	2,0	2	0,4
Densidad mamográfica	28	1,1	3	3
Calcificaciones	7	0,6	22	3

\* Porcentaje de biopsias con carcinoma.

CDIS, carcinoma ductal *in situ*; CLIS, carcinoma lobulillar *in situ*.

S. Lester, datos no publicados.

La presentación más frecuente de un carcinoma infiltrante es una zona densa y espiculada con infiltración irregular del tejido adyacente (Fig. 25-26). Las alteraciones postinflamatorias, por ejemplo en zonas de intervención quirúrgica previa, y las lesiones



**Figura 25-26**

Mamografía con proyección cráneo-caudal. Carcinoma infiltrante con un borde espiculado (flechas). Se observa una pequeña calcificación superpuesta incidental. (Cortesía del Dr. Jack E. Meyer, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

esclerosantes complejas pueden en ocasiones presentar este aspecto mamográfico. El CDIS también puede dar lugar en algunas ocasiones a una masa densa. Las zonas de densidad aumentada bien delimitadas y con bordes lisos suelen ser lesiones benignas, como quistes o fibroadenomas (Fig. 25-12B). Sin embargo, los carcinomas infiltrantes, sobre todo los medulares y los mucinosos, también pueden estar bien delimitados.

**Distorsión de la arquitectura.** La distorsión de la arquitectura se observa raramente en el parénquima mamario normal. Aunque este hallazgo puede ser debido a alteraciones de carácter involucional, los carcinomas infiltrante difusos que alcanzan el tejido adiposo sin sustituirlo, principalmente los carcinomas lobulillares, pueden dar lugar a distorsión sin presencia de una zona de mayor densidad.

**Calcificaciones.** Las calcificaciones se deben a material secretor calcificado o a restos necróticos. Las calcificaciones que se asocian a malignidad suelen ser pequeñas, irregulares, abundantes y agrupadas, o con configuración lineal o ramificadas. El CDIS es el tumor maligno que con mayor frecuencia se asocia a calcificaciones (Tabla 25-3). Las calcificaciones benignas se suelen asociar a agrupaciones de quistes apocrinos, adenosis esclerosante, necrosis grasa o fibroadenomas hialinizados.

**Modificaciones en el transcurso del tiempo.** El estudio de mamografías seriadas puede revelar cambios sutiles de malignidad. La aparición de zonas de densidad aumentada, la distorsión de la arquitectura y el incremento en el número de calcificaciones pueden indicar el crecimiento inexorable de un tumor maligno subyacente.

Algunos carcinomas, incluso siendo palpables, no son detectables mediante mamografía. Las razones principales son el aumento de densidad del tejido adyacente (especialmente en las mujeres jóvenes), la ausencia de calcificaciones, el tamaño pequeño o la localización en la proximidad de la pared torácica o en la periferia de la mama.

Otras modalidades de técnicas de imagen son útiles como auxiliares de la mamografía. La ecografía permite diferenciar lesiones sólidas y quísticas, y puede definir con mayor precisión los bordes de las lesiones sólidas. La resonancia magnética permite detectar carcinomas debido a la rápida captación de agentes de contraste por la mayor vascularización del tumor. Esta técnica ha sido más útil para determinar la extensión de la infiltración de la pared torácica en carcinomas localmente avanzados, y también para la evaluación de la rotura de implantes mamarios.

## Características comunes a todos los carcinomas infiltrantes

Existen características morfológicas adicionales que son comunes a todos los carcinomas infiltrantes de mama, cualquiera que sea su tipo histológico. Como lesiones focales, se extienden progresivamente en todas las direcciones. En el transcurso del tiempo se pueden adherir a la fascia profunda de la pared torácica y, entonces, quedan fijadas en esta posición. La extensión hacia la piel puede dar lugar no sólo a fijación sino también a retracción cutánea, una característica importante de crecimiento maligno. Al mismo tiempo, los linfáticos pueden quedar afectados de manera que bloquean la

zona local de drenaje cutáneo, con linfedema y engrosamiento de la piel, una alteración que durante muchos años se ha denominado *piel de naranja*. La fijación de la piel a la mama mediante los ligamentos de Cooper es responsable de esta manifestación. Cuando el tumor afecta a la porción central de la mama, se puede producir retracción del pezón. Ciertos carcinomas pueden infiltrar ampliamente el parénquima mamario con afectación de la mayor parte de los linfáticos dérmicos, dando lugar a una tumefacción aguda con enrojecimiento y sensibilidad dolorosa de la mama, que se denomina clínicamente *carcinoma inflamatorio*. En este cuadro existe una elevada incidencia de metástasis sistémicas.

La diseminación del tumor se produce finalmente a través de las vías linfática y hemática. Las vías de diseminación linfática se prolongan en todas las direcciones posibles: lateral hacia la axila, superior hacia los ganglios supraclaviculares y del cuello, medial hacia la otra mama, inferior hacia los órganos y ganglios linfáticos abdominales, y profunda hacia los ganglios linfáticos del tórax, especialmente a lo largo de las arterias mamarias internas. Las dos direcciones más frecuentes del drenaje tumoral son los ganglios linfáticos axilares y los ganglios linfáticos situados a lo largo de la arteria mamaria interna.

Globalmente, alrededor de la tercera parte de las pacientes presenta metástasis en los ganglios linfáticos en el momento del diagnóstico inicial del cáncer de mama. El patrón de diseminación ganglionar está muy influido por la localización del cáncer dentro de la mama. Los tumores de mayor tamaño que se originan en los cuadrantes externos afectan a los ganglios axilares aisladamente en aproximadamente el 50 % de los casos, y presentan afectación de ganglios mamarios internos y axilares en un 15 % adicional de casos. Por el contrario, los carcinomas que se originan en los cuadrantes internos y en la parte central de la mama afectan a los ganglios axilares de manera aislada en aproximadamente el 25 % de los casos. En un 40 % adicional, se afectan los ganglios linfáticos mamarios internos junto con los de la axila. Los ganglios supraclaviculares representan la tercera localización más frecuente de diseminación metastásica ganglionar del cáncer de mama. Las metástasis a distancia a través del torrente sanguíneo pueden afectar prácticamente a cualquier órgano. Se afectan con mayor frecuencia por la diseminación los pulmones, huesos, hígado, suprarrenales, cerebro y meninges. En estas localizaciones, las células tumorales se pueden detectar mediante estudio citológico en la pleura, la cavidad peritoneal o el líquido cefalorraquídeo (Fig. 25-27).

## Estadificación y evolución clínica

El cáncer de mama se ha clasificado en cuatro grupos para estandarizar las comparaciones de los resultados de las diferentes modalidades terapéuticas y para guiar el tratamiento.

El *American Joint Committee on Cancer Staging*<sup>46</sup> propone los siguientes estadios clínicos:

Estadio 0. CDIS o CLIS (tasa de supervivencia a los 5 años del 92 %).

Estadio I. Carcinoma infiltrante de 2 cm o menos de diámetro (incluido el carcinoma *in situ* con microinfiltración) sin afectación de ganglios linfáticos y sin metástasis a distancia (tasa de supervivencia a los 5 años del 87 %).



Figura 25-27

Líquido cefalorraquídeo en el que se observan células metastásicas de cáncer de mama. En la imagen aparece una estructura de tipo ductal: una célula en anillo de sello que contiene mucina, y una imagen de mitosis. (Cortesía del Dr. Edmund Cibas, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

Estadio II. Carcinoma infiltrante de 5 cm o menos de diámetro con ganglios linfáticos axilares afectados pero móviles y sin metástasis a distancia; o bien carcinoma infiltrante mayor de 5 cm de diámetro sin metástasis ganglionares ni metástasis a distancia (tasa de supervivencia a los 5 años del 75 %).

Estadio III. Carcinoma de mama con más de 5 cm de diámetro y con metástasis ganglionares; o bien cualquier cáncer de mama con ganglios axilares metastásicos fijos o fusionados; o bien cualquier cáncer de mama con afectación de ganglios linfáticos mamarios internos ipsolaterales; o bien cualquier cáncer de mama con afectación cutánea, fijación del pectoral o a la pared torácica, edema o carcinoma inflamatorio clínico, en ausencia de metástasis a distancia (tasa de supervivencia a los 5 años del 46 %).

Estadio IV. Cualquier forma de cáncer de mama con metástasis a distancia (incluidos los ganglios linfáticos supraclaviculares ipsolaterales) (tasa de supervivencia a los 5 años del 13 %).

Los carcinomas en estadios II y III también se subdividen según el número de ganglios linfáticos axilares infiltrados con objeto de tomar decisiones terapéuticas y de incluir a las pacientes en ensayos clínicos. Cuando no existen metástasis axilares, algunas pacientes pueden no requerir tratamiento sistémico, según otras características del tumor. Casi todas las mujeres con 1 a 3 ganglios linfáticos axilares positivos reciben alguna forma de tratamiento sistémico convencional, bien hormonoterapia o quimioterapia. Las mujeres con 4 a 9 ganglios linfáticos axilares positivos pueden ser elegidas para participar en ensayos clínicos en los que se utiliza quimioterapia en dosis elevadas. Cuando existen 10 o más ganglios positivos, la paciente puede ser candidata a otros tratamientos experimentales, como el autotrasplante de médula ósea.

**Evolución clínica.** Inicialmente, el cáncer de mama suele ser descubierto por la propia mujer o por su médico, en forma de una masa solitaria e indolora en la mama, o bien mediante la detección de alteraciones mamográficas en pruebas



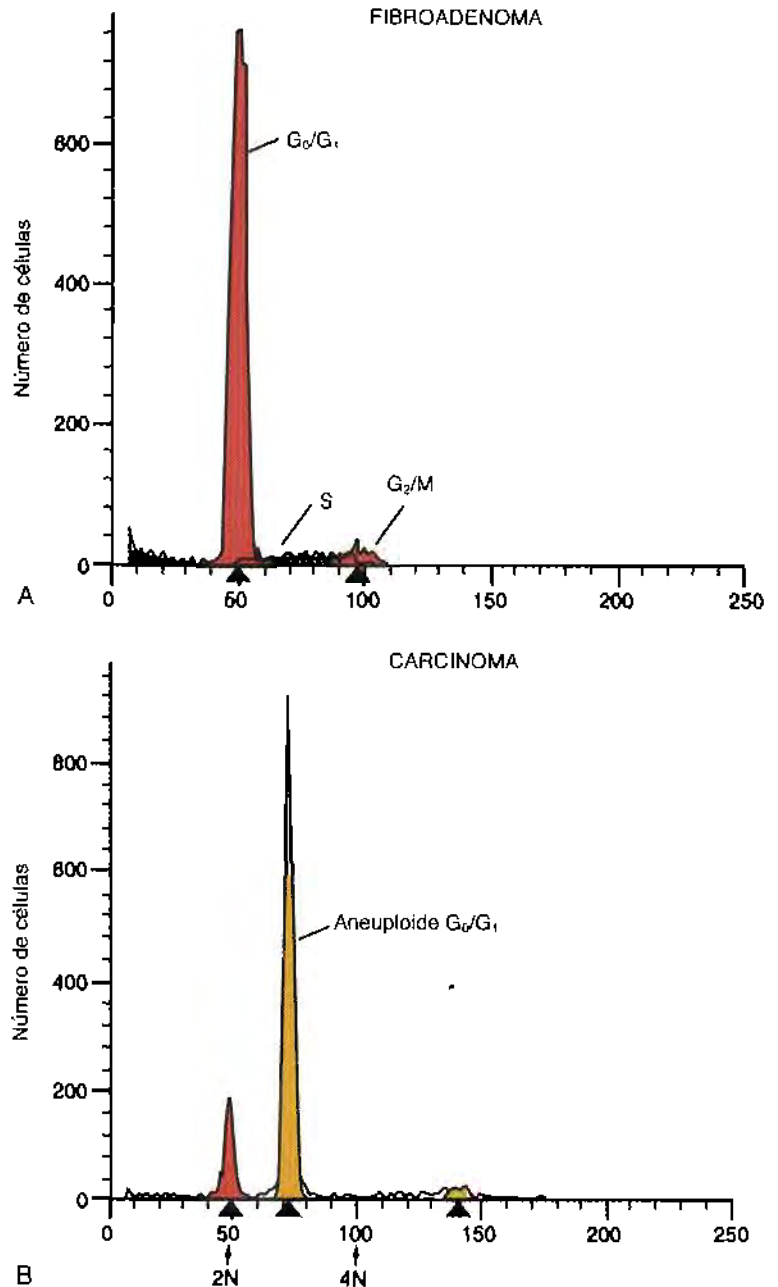
de detección selectiva. Cuanto mayor es la paciente que presenta una lesión única de mama, mayor es la probabilidad de que esta masa sea un cáncer. En promedio, los carcinomas infiltrantes palpables tienen un diámetro de 2 a 3 cm cuando se detectan por primera vez, y aproximadamente la tercera parte de los mismos ya presenta en este momento diseminación a los ganglios linfáticos axilares o de otras localizaciones. Por el contrario, los carcinomas infiltrantes detectados mediante mamografía tienen un diámetro promedio de 1 cm, y menos de la quinta parte de los mismos presenta metástasis axilares cuando se detecta. El CDIS se detecta con mayor frecuencia en forma de calcificaciones mamográficas y sólo rara vez como una masa palpable o radiológica, o bien como un exudado a través del pezón (Tabla 25-3). La detección del CDIS es importante, ya que es una lesión limitada a la mama que en la mayor parte de los casos se puede curar mediante tratamiento local.

Una vez que han aparecido metástasis a distancia, la curación es improbable, aunque se pueden conseguir remisiones y efectos paliativos a largo plazo, especialmente en las mujeres con tumores que responden a hormonas. Diversos factores influyen en el pronóstico de las mujeres con cáncer de mama y sin metástasis a distancia<sup>4</sup>.

1. *Metástasis en ganglios linfáticos.* El estado de los ganglios linfáticos axilares constituye el factor pronóstico más importante. Cuando no están afectados, la tasa de supervivencia libre de enfermedad a los 10 años es del 70 al 80 %; este porcentaje disminuye hasta el 35 a 40 % cuando existen metástasis en uno a tres ganglios, y hasta el 10 al 15 % cuando están afectados más de diez ganglios. El tamaño de las metástasis (macrometástasis frente a micrometástasis menores de 0.2 cm) y la presencia de infiltración en la cápsula del ganglio son también indicadores de mal pronóstico.
2. *Enfermedad localmente avanzada.* Los tumores que infiltran la piel o el músculo esquelético se asocian con frecuencia a afectación de órganos a distancia de forma simultánea o subsiguiente. Felizmente, tras la introducción de las pruebas de detección del cáncer de mama la frecuencia de estos casos ha disminuido y en la actualidad son raros como presentación inicial.
3. *Tamaño del tumor.* Más del 98 % de las mujeres con tumores menores de 1 cm sobrevive durante cinco años. Más del 96 % de las mujeres con tumores menores de 2 cm y sin metástasis ganglionares sobrevive durante el mismo período de tiempo. Sin embargo, los tumores muy pequeños también pueden ser capaces, aunque raras veces, de producir metástasis a distancia.
4. *Subtipo histológico.* La supervivencia a los 30 años de mujeres con tipos especiales de carcinomas infiltrantes (tubular, coloide, medular, lobulillar y papilar) es superior al 60 %, en comparación con la tasa menor del 20 % en las mujeres con carcinomas convencionales («carcinomas ductales»)<sup>47</sup>. Como ya se ha señalado previamente, los carcinomas tubular y coloide presentan un pronóstico excepcionalmente bueno<sup>48</sup>. Sin embargo, si el tumor no tiene un tipo histológico «puro», o si existen factores de mal pronóstico como el tamaño tumoral grande, el grado nuclear alto o la afectación de ganglios linfáticos, el pronóstico favorable puede reducirse o desaparecer.
5. *Grado tumoral.* El sistema de gradación tumoral que se utiliza con mayor frecuencia (sistema modificado de Bloom y Richardson) combina el grado nuclear, la formación de túbulos y el índice mitótico. Más del 80 % de las mujeres con tumores de grado I sobrevive 16 años, mientras que menos del 60 % de las mujeres con tumores de grado II y III sobrevive durante el mismo período de tiempo. En ciertos estudios a gran escala se ha sugerido que el índice mitótico por sí mismo puede tener tanto valor predictivo como el sistema de gradación tumoral completo.
6. *Receptores para estrógenos y progesterona.* Entre el 50 y el 85 % de los carcinomas de mama presenta receptores estrogénicos, y estos tumores se observan con mayor frecuencia en mujeres posmenopáusicas. El 70 % de los tumores con positividad para receptores estrogénicos regresa tras la manipulación hormonal, mientras que sólo el 5 % de los tumores negativos presenta esta respuesta. Las tasas más elevadas de respuesta se observan en pacientes cuyos tumores presentan receptores para estrógenos y progesterona. Los carcinomas con niveles elevados de receptores hormonales muestran un pronóstico ligeramente mejor que aquellos que carecen de receptores.
7. *Infiltración de luces linfáticas y capilares.* En ocasiones, las células tumorales se pueden observar en el interior de espacios vasculares (linfáticos o capilares) alrededor del propio tumor. Esta observación presenta una relación muy intensa con la presencia de metástasis ganglionares y constituye un factor de mal pronóstico en las mujeres que carecen de metástasis en ganglios linfáticos. La presencia de células tumorales en los vasos linfáticos de la dermis se asocia fuertemente con el aspecto clínico de carcinoma inflamatorio y conlleva un pronóstico muy malo, con una supervivencia a los 3 años del 3 al 10 %.
8. *Tasa de proliferación.* La proliferación se puede cuantificar mediante citometría de flujo (como la fracción de fase S [Fig. 25-28]), mediante el índice de marcado con timidina, a través del recuento de mitosis o mediante la detección inmunohistoquímica de proteínas celulares (p. ej., ciclinas, Ki-67) producidas durante el ciclo celular. Los tumores con una tasa de proliferación elevada presentan un pronóstico peor, aunque todavía no se ha establecido cuál es el método más fiable para valorar esta tasa de proliferación<sup>49</sup>.
9. *Contenido de DNA.* La cantidad de DNA en las células tumorales se puede determinar mediante citometría de flujo o mediante citometría de imagen en cortes tisulares. Los tumores con un índice de DNA de 1 presentan la misma cantidad de DNA que las células diploides normales, aunque pueden existir alteraciones importantes del cariotipo. Los tumores aneuploides son aquellos que presentan índices de DNA anómalos y tienen un pronóstico ligeramente peor (Fig. 25-28).
10. *Expresión de oncogenes o pérdida de la expresión de genes de supresión tumoral.* Las modificaciones en la expresión de *c-erb-B2 (Her2/neu)*, *c-myc*, *ras p21* e *INT2*, *p53* y *NM23* se asocian a un mal pronóstico y se observan con frecuencia en los carcinomas que ya presentan otros factores de mal pronóstico.
11. *Angiogénesis.* En la mayor parte de los estudios se ha demostrado una correlación entre la densidad de luces vasculares (que refleja la angiogénesis; Capítulo 8) y la aparición subsiguiente de metástasis<sup>40</sup> (Fig. 25-29).

Figura 25-28 ■

Histograma de citometría de flujo en un fibroadenoma (*histograma superior*) y un carcinoma infiltrante (*histograma inferior*) obtenidos mediante el software de análisis del ciclo celular ModFit LT (Verity, Topsham, ME). El histograma del fibroadenoma contiene un único pico que representa la fase  $G_0/G_1$  de los núcleos euploides con un contenido  $2N$  normal de DNA (en color rojo). El histograma del carcinoma muestra, además, una población aneuploide con un contenido de DNA en la fase  $G_0/G_1$  casi tetraploide (en color amarillo). Los picos más pequeños de la derecha representan la población celular  $G_2/M$  y se utilizan para calcular la fracción de fase S. (Cortesía del Dr. David Dorfman, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)



12. *Proteasas*. Las proteasas del estroma pueden estar implicadas en la infiltración tumoral al degradar la matriz extracelular (Capítulo 8), y en algunos estudios se ha demostrado que la estimación del contenido de proteasas en el tumor se correlaciona con un mal pronóstico.

Aunque el estado de los ganglios linfáticos axilares representa el factor pronóstico más importante, entre el 20 y el 30 % de las pacientes con ganglios linfáticos histológicamente negativos sufren recidivas y fallece debido a su enfermedad en el transcurso de 10 años. A pesar de los factores pronósticos que hemos referido, es imposible predecir la evolución en un caso individual. Tristemente, ¡sólo el tiempo nos dice cuál va a ser ésta! Por estas razones, continúa la investigación para obtener

marcadores biológicos mejores o más refinados y modalidades terapéuticas más eficaces.

Los enfoques terapéuticos actuales son el control local y regional, mediante combinaciones de cirugía (mastectomía o cirugía de conservación de la mama) y radiación posquirúrgica, y control sistémico mediante tratamiento hormonal, quimioterapia o ambos. La disección de los ganglios linfáticos axilares se realiza por motivos pronósticos, pero la axila también se puede tratar adecuadamente mediante radioterapia. Entre las nuevas estrategias terapéuticas se incluyen la inhibición (mediante agentes farmacológicos o anticuerpos específicos) de los receptores de factores de crecimiento de membrana (p. ej., *Her2/neu*), de las proteasas del estroma y de la angiogénesis<sup>51</sup>.

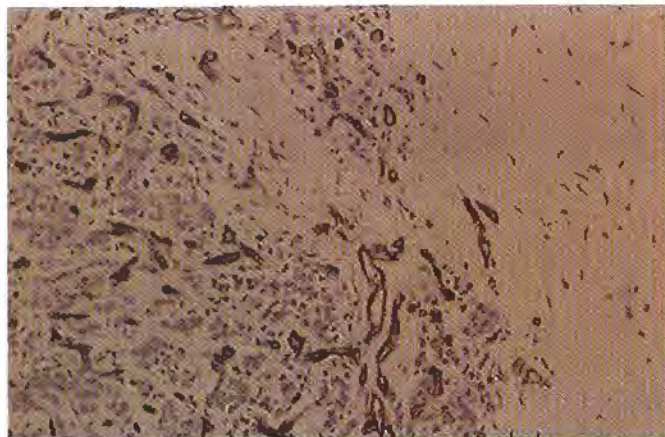


Figura 25-29

Carcinoma infiltrante (a la izquierda) con reactividad inmunohistoquímica en las células endoteliales para el factor VIII (color marrón). Se puede observar el importante aumento de la densidad de los vasos sanguíneos (angiogénesis) en el tumor, en comparación con el estroma adyacente (a la derecha). (Cortesía del Dr. Noel Weidner, University of California, San Francisco.)

Estos tratamientos están basados en modelos de diseminación del cáncer de mama que se han puesto en práctica a medida que han cambiado nuestros conocimientos acerca de su biología. En los modelos iniciales, se proponía que el cáncer de mama se disemina de forma contigua mediante extensión directa desde la mama hasta los ganglios linfáticos y que, por tanto, se podía curar mediante resección quirúrgica en bloque. Sin embargo, la cirugía radical, incluyendo la mastectomía con extirpación de los músculos pectorales, los ganglios linfáticos mamarios internos e incluso de los ganglios supraclaviculares, no dio lugar a una disminución de la mortalidad. En un modelo posterior, basado en estudios en los que se demostró que la *nodulectomía* (extirpación de la masa mamaria) y la

radioterapia eran equivalentes a la mastectomía, se postulaba que todos los cánceres presentan diseminación sistémica en el momento en que son diagnosticados, y que la extensión local o regional del tratamiento no era importante para la supervivencia global. En la actualidad, en un momento en el que se ha incrementado de manera importante la detección de lesiones *in situ* y de carcinomas infiltrantes de pequeño tamaño mediante la mamografía, parece ser más adecuado un tercer modelo que combina los dos primeros para guiar el tratamiento<sup>52</sup>; aunque muchas mujeres presentan afectación sistémica cuando se diagnostica el cáncer y no pueden ser curadas mediante control regional y local, los carcinomas *in situ* y precoces pueden estar limitados a la mama, de manera que en estos tumores el objetivo debe ser el tratamiento local y regional con intención de curar<sup>51</sup>.

Por tanto, esta exposición sobre el cáncer de mama termina prácticamente donde se inició. El problema clínico es extraordinario a pesar de los enormes esfuerzos que se han dedicado a resolverlo, y todavía nos queda mucho que aprender.

## Otros tumores malignos

Pueden originarse tumores malignos en la piel de la mama, en las glándulas sudoríparas, en las glándulas sebáceas y en los folículos pilosos, que son idénticos a los que se pueden observar en otras zonas del organismo. Los linfomas pueden originarse de manera primaria en la mama, o bien las mamas se pueden afectar secundariamente en casos de linfoma sistémico. La mayor parte son linfomas B de células grandes. Las mujeres jóvenes con linfoma de Burkitt pueden presentar una afectación mamaria bilateral masiva, y con frecuencia están embarazadas o en fase de lactación. Las metástasis en la mama son infrecuentes y son más comunes las que proceden de un carcinoma de la mama contralateral. Las metástasis no mamarías más frecuentes son las producidas por el melanoma y el cáncer de pulmón.



## La mama masculina

### ANATOMÍA PATOLÓGICA

La rudimentaria mama masculina carece relativamente de alteraciones patológicas. Sólo existen dos procesos patológicos que aparecen con suficiente frecuencia como para ser abordados en este texto.

#### GINECOMASTIA

De la misma forma que la femenina, la mama masculina está sometida a influencias hormonales, y la ginecomastia (au-

mento de tamaño de la mama masculina) puede ser debida al desequilibrio entre los estrógenos, que estimulan el tejido mamario, y los andrógenos que contrarrestan estos efectos. Se puede observar en diversas circunstancias normales y patológicas. Se puede encontrar en la pubertad o en personas de edad muy avanzada, y en estos últimos se debe presumiblemente al incremento relativo de los estrógenos suprarrenales a medida que disminuye la función androgénica del testículo. Constituye una de las manifestaciones del síndrome de Klinefelter y puede aparecer en pacientes con tumores testiculares funcionantes, como los tumores de células de Leydig y, raramente, tumores de células de Sertoli. También se puede observar en cualquier momento durante la vida adulta en situaciones de hiperestrinismo. La causa más importante de

hiperestrinismo en el varón es la cirrosis hepática, debido a que el hígado es el responsable del metabolismo de los estrógenos. Diversas sustancias como el alcohol, la marihuana, la heroína, los esteroides anabolizantes que utilizan algunos deportistas y personas que practican el culturismo, así como algunos agentes psicoactivos, también se han asociado a ginecomastia<sup>53</sup>.

**MORFOLOGÍA.** La lesión puede ser unilateral o bilateral. Aparece un aumento de tamaño, como un botón, en la zona subareolar. En los casos más avanzados, la tumefacción puede simular la mama femenina adolescente.

En el estudio microscópico, se observa proliferación de un tejido conjuntivo denso y colagenizado periductal, pero son más llamativos los cambios en el epitelio de los conductos. Puede existir una hiperplasia micropapilar intensa en el revestimiento epitelial ductal (Fig. 25-30). Las células individuales son bastante regulares, con configuración cilíndrica o cuboidea y núcleo regular. Es infrecuente la formación de lobulillos.

La lesión es bastante evidente en la exploración clínica y se debe diferenciar del carcinoma de la mama masculina, que es bastante infrecuente. La ginecomastia tiene importancia sobre todo como indicador de hiperestrinismo, lo que sugiere la posible existencia de un tumor testicular funcionante o de algún otro proceso, como cirrosis hepática.

## CARCINOMA

El carcinoma de la mama masculina es muy infrecuente y presenta un cociente de incidencia con respecto al cáncer de mama femenina menor de 1:100. Los factores de riesgo son similares a los que se observan en las mujeres y consisten en la residencia en países occidentales, la presencia de familiares de primer grado con cáncer de mama, la edad avanzada, la in-

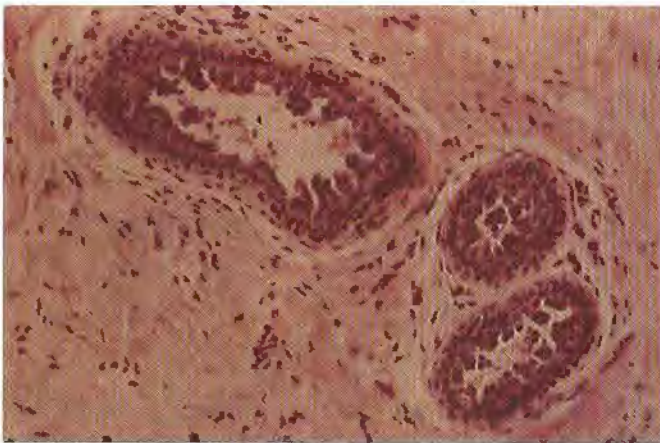


Figura 25-30

Ginecomastia. Conductos con epitelio hiperplásico en múltiples capas, hialinización periductal y fibrosis.

fertilidad, la obesidad, la exposición a estrógenos exógenos, los antecedentes de enfermedad mamaria benigna y la exposición a radiación ionizante<sup>54</sup>. La disminución de la función testicular (p. ej., en el síndrome de Klinefelter) también es un factor de riesgo. Los factores pronósticos son asimismo similares en hombres y mujeres. El carcinoma de la mama masculina se asocia fuertemente al gen *BRCA2* en algunas familias, pero no al gen *BRCA1*.

Los tipos de carcinoma CDIS y CLIS son infrecuentes en el varón. Se pueden observar los mismos subtipos histológicos de carcinoma infiltrante, y los tipos especiales tienen también un pronóstico mejor. Sin embargo, el cáncer de la mama masculina presenta positividad para receptores estrogénicos con mayor frecuencia.

Debido a la escasa cantidad de parénquima mamario que existe en el varón, el tumor maligno infiltra rápidamente y se fija a la piel y a la pared torácica subyacente. La ulceración de la piel es quizá más frecuente que en las mujeres. La diseminación sigue el mismo patrón que en las mujeres y existen metástasis en ganglios linfáticos axilares en aproximadamente la mitad de los casos cuando se descubre la lesión. Las metástasis a distancia en pulmones, cerebro, hueso e hígado son frecuentes. Aunque el varón presenta un estadio mayor cuando se diagnostica el tumor, a igualdad de estudios el pronóstico es similar en hombres y mujeres.

## REFERENCIAS

1. Ellis H, et al: Surgical embryology and anatomy of the breast and its related anatomic structures. *Surg Clin North Am* 73:611, 1993.
2. Longacre TA, Bartow SA: A correlative morphologic study of human breast and endometrium in the menstrual cycle. *Am J Surg Pathol* 10: 382, 1986.
3. Donegan WL, Spratt JS: *Cancer of the Breast*. Philadelphia, WB Saunders, 1995.
4. Rosen PP, Oberman HA: *Tumors of the Mammary Gland*. Atlas of Tumor Pathology, Third Series, Fascicle 7. Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1993.
5. Ellis H, Cox PJ: Breast problems in 1,000 consecutive referrals to surgical out-patients. *Postgrad Med J* 60:653, 1984.
6. Peters F, Schuth W: Hyperprolactinemia and nonpuerperal mastitis (duct ectasia). *JAMA* 261:1618, 1989.
7. Shousha S, et al: Mammary duct ectasia and pituitary adenoma. *Am J Surg Pathol* 12:180, 1988.
8. Meguid M, et al: Pathogenesis-based treatment of recurring subareolar breast abscesses. *Surgery* 118:775, 1995.
9. Hameed MR, et al: Capsular synovial-like hyperplasia around mammary implants similar to detritic synovitis, a morphologic and immunohistochemical study of 15 cases. *Am J Surg Pathol* 19:433, 1995.
10. Barnard JJ, et al: Distribution of organosilicon polymers in augmentation mamoplastics at autopsy. *Plast Reconstr Surg* 100:197, 1997.
11. Noone RB: A review of the possible health implications of silicone breast implants. *Cancer* 79:1747, 1997.
12. Yoshida SH, et al: Silicon and silicone: theoretical and clinical implications of breast implants. *Regul Toxicol Pharmacol* 17:3, 1993.
13. Hutter RVP: Good-bye to «fibrocystic disease». *N Engl J Med* 312: 179, 1985.
14. Bartow SA, et al: Fibrocystic disease: a continuing enigma. *Pathol Annu* 17:93, 1982.
15. Page DL, Dupont WD: Premalignant conditions and markers of elevated risk in the breast and their management. *Surg Clin North Am* 70:831, 1990.
16. London SJ, et al: A prospective study of benign breast disease and the risk of breast cancer. *JAMA* 267:941, 1992.
17. Rosenberg CL, et al: Detection of monoclonal microsatellite alterations in atypical breast hyperplasia. *J Clin Invest* 98:1095, 1996.

18. Rosenberg CL, et al: Microsatellite alterations indicating monoclonality in atypical hyperplasias associated with breast cancer. *Hum Pathol* 28:214, 1997.
19. Page DL, et al: Ductal involvement by cells of atypical lobular hyperplasia in the breast. *Hum Pathol* 19:201, 1988.
20. Jensen RA, et al: Invasive breast cancer risk in women with sclerosing adenosis. *Cancer* 64:1977, 1989.
21. Marshall LM, et al: Risk of breast cancer associated with atypical hyperplasia of lobular and ductal types. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 6:297, 1997.
22. Noguchi S, et al: Clonal analysis of fibroadenoma and phyllodes tumor of the breast. *Cancer Res* 53:4071, 1993.
23. Baidam AD, et al: Cyclosporin A and multiple fibroadenomas of the breast. *Br J Surg* 83:1755, 1996.
24. Koerner FC, O'Connell JX: Fibroadenoma: morphological observations and a theory of pathogenesis. *Pathol Annu* 29(pt 1):1, 1994.
25. Dupont WD, et al: Long-term risk of breast cancer in women with fibroadenoma. *N Engl J Med* 331:10, 1994.
26. Cohn-Cedermark G, et al: Prognostic factors in cystosarcoma phyllodes. *Cancer* 68:2017, 1991.
27. Noguchi S, et al: Clonal analysis of solitary intraductal papilloma of the breast by means of polymerase chain reaction. *Am J Pathol* 144: 1320, 1994.
28. Radford DM, Zehnbauser BA: Inherited breast cancer. *Surg Clin North Am* 76:205, 1996.
29. Miki Y, et al: A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene *BRCA1*. *Science* 266:66, 1994.
- 29a. Zhang H, et al: *BRCA 1*, *BRCA 2*, and DNA damage response: collision or collusion? *Cell* 92:433, 1998.
30. Wooster R, et al: Identification of the breast cancer susceptibility gene *BRCA2*. *Nature* 378 789, 1995.
- 30a. Bertwistle D, Ashworth A: Functions of the *BRCA 1* and *BRC 2* genes. *Curr Opin Genet Dev* 8:14, 1998.
31. Newman B, et al: Frequency of breast cancer attributable to *BRCA1* in a population-based series of American women. *JAMA* 279:915, 1996.
32. Malone KE, et al: *BRCA1* mutations and breast cancer in the general population. Analyses in women before age 35 years and in women before age 45 years with first-degree family history. *JAMA* 279:922, 1998.
33. Helzlsouer KJ, Couzi R: Hormones and breast cancer. *Cancer* 76(Suppl): 2059, 1993.
34. Toniolo PG, et al: A prospective study of endogenous estrogens and breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 87:190, 1995.
35. Dickson RB, Lippman ME: Molecular determinants of growth, angiogenesis, and metastases in breast cancer. *Semin Oncol* 19:286, 1992.
36. Aisenberg AC, et al: High risk of breast carcinoma after irradiation of young women with Hodgkin's disease. *Cancer* 79:1203, 1997.
37. Kohlmeier L, Mendez M: Controversies surrounding diet and breast cancer. *Proc Nutr Soc* 56:369, 1997.
38. Bittner JJ: Some possible effects of nursing on mammary gland tumor incidence in mice. *Science* 84:162, 1936.
39. Ziegler J: An unlikely link? Researchers probe viral role in breast cancer [news]. *J Natl Cancer Inst* 89:608, 1997.
40. Ahlborg UG, et al: Organochlorine compounds in relation to breast cancer, endometrial cancer, and endometriosis: an assessment of the biological and epidemiological evidence. *Crit Rev Toxicol* 25:463, 1995.
41. Shay JW, et al: Toward a molecular understanding of human breast cancer: a hypothesis. *Breast Cancer Res Treat* 25:83, 1993.
42. Leslie KO, Howard P: Oncogenes and antioncogenes in human breast carcinoma. *Pathol Annu* 27(pt 1):321, 1992.
43. Wellings SR: A hypothesis of the origin of human breast cancer from the terminal ductal lobular unit. *Pathol Res Pract* 166:515, 1980.
44. Page DL, et al: Continued local recurrence of carcinoma 15-25 years after a diagnosis of low grade ductal carcinoma in situ of the breast treated only by biopsy. *Cancer* 76:1197, 1995.
45. Siitonen SM, et al: Reduced E-cadherin expression is associated with invasiveness and unfavorable prognosis in breast cancer. *Am J Clin Pathol* 105:394, 1996.
46. *AJCC Cancer Staging Manual*. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997, pp 171-180.
47. Simpson JF, Page DL: Prognostic value of histopathology in the breast. *Semin Oncol* 19:254, 1992.
48. Fisher ER, et al: Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Projects (NSABP): prognostic discriminants for 8-year survival for node-negative invasive breast cancer patients. *Cancer* 65:2121, 1990.
49. Weinberg DS: Proliferation indices in solid tumors. *Adv Pathol Lab Med* 5:163, 1992.
50. Folkman J: The influence of angiogenesis research on management of patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 36:109, 1995.
51. Sledge GW Jr: Implications of the new biology for therapy in breast cancer. *Semin Oncol* 23(Suppl 2):76, 1996.
52. Hellman S: Natural history of small breast cancers. *J Clin Oncol* 12:2229, 1994.
53. Braunstein GD: Gynecomastia. *N Engl J Med* 328:490, 1993.
54. Donegan WL, Redlich PN: Breast cancer in men. *Surg Clin North Am* 76:343, 1996.

INICIO

26

# El sistema endocrino

## ■ Hipófisis

GLÁNDULA HIPÓFISIS

HIPERPIUITARISMO Y  
ADENOMAS  
HIPOFISARIOS

PROLACTINOMAS

ADENOMAS SECRETORES  
DE HORMONA DEL  
CRECIMIENTO (DE CÉLULAS  
SOMATOTROFAS)

ADENOMAS DE CÉLULAS  
CORTICOTROFAS

OTROS ADENOMAS DE LA  
HIPÓFISIS ANTERIOR

HIPOPIUITARISMO

SÍNDROMES DE LA  
HIPÓFISIS POSTERIOR

TUMORES SUPRASELARES  
HIPOTALÁMICOS

## ■ Tiroides

GLÁNDULA TIROIDES

HIPERTIROIDISMO

HIPOTIROIDISMO

CRETINISMO

MIXEDEMA

TIROIDITIS

TIROIDITIS DE HASHIMOTO

TIROIDITIS SUBAGUDA  
(GRANULOMATOSA)

TIROIDITIS LINFOCITARIA  
SUBAGUDA (INDOLORA)

ENFERMEDAD DE GRAVES

BOCIO DIFUSO, Y  
MULTINÓDULAR

BOCIO DIFUSO NO TÓXICO  
(SIMPLE)

BOCIO MULTINODULAR

NEOPLASIAS DEL TIROIDES

ADENOMAS

OTROS TUMORES BENIGNOS

CARCINOMAS

Carcinoma papilar

Carcinoma foliular

Carcinoma medular

Carcinoma anaplásico

MALFORMACIONES  
CONGÉNITAS

## ■ Paratiroides

GLÁNDULAS PARATIROIDES

## HIPERPARATIROIDISMO

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

HIPERPARATIROIDISMO  
SECUNDARIO

HIPOPARATIROIDISMO

PSEUDOHIPOPARATI-  
ROIDISMO

## ■ Corteza suprarrenal

HIPERFUNCIÓN DE LA  
CÓRTEZA SUPRARRENAL  
(HIPERADRENALISMO)

HIPERCORTISOLISMO (SÍNDROME  
DE CUSHING)

HIPERALDOSTERONISMO  
PRIMARIO

SÍNDROMES ADRENOGENITALES

Déficit de 21-hidroxilasa

INSUFICIENCIA  
SUPRARRENAL

INSUFICIENCIA  
CORTICOSUPRARRENAL  
AGUDA PRIMARIA

SÍNDROME DE WATERHOUSE-  
FRIDERICHSEN

INSUFICIENCIA  
CORTICOSUPRARRENAL  
CRÓNICA PRIMARIA  
(ENFERMEDAD DE ADDISON)

INSUFICIENCIA  
CORTICOSUPRARRENAL  
SECUNDARIA

NEOPLASIAS  
CORTICOSUPRARRENALES

OTRAS LESIONES DE LAS  
GLÁNDULAS  
SUPRARRENALES

## ■ Médula suprarrenal

FEOCROMOCITOMA

TUMORES DE LOS  
PARAGANGLIOS  
EXTRASUPRARRENALES

NEUROBLASTOMA

SÍNDROMES DE  
NEOPLASIAS  
ENDOCRINAS MÚLTIPLES

## ■ Glándula pineal

GLÁNDULA PINEAL

PINEALOMAS

El sistema endocrino está formado por un grupo de órganos, muy integrados y ampliamente distribuidos, que orquestan un estado de equilibrio metabólico u homeostasis entre los diversos órganos del cuerpo. Estos órganos pueden diferenciarse en tres tipos, según la señalización ejercida por las moléculas que secretan hacia el espacio extracelular: autocrinos, paracrinos o endocrinos, que dependen de la distancia a la que estas señales actúan. En el caso de la señalización endocrina, las moléculas secretadas, a las que suele denominarse *hormonas*, actúan en células diana situadas a distancia del lugar donde fueron sintetizadas. A menudo, la hormona endocrina es transportada por la sangre desde el tejido que la libera hasta el lugar donde actúa. A su vez, el aumento de la actividad del tejido diana inhibe la actividad de la glándula secretora de la hormona estimulante, proceso al que se denomina *inhibición por retroalimentación*.

Las hormonas pueden clasificarse en varias categorías amplias, según su acción sobre los distintos tipos de receptores ya estudiados, por lo que aquí sólo se harán algunos comentarios sobre cada una de sus clases:

- **Moléculas de señalización, que establecen interacciones con receptores de la superficie celular.** Esta amplia clase de sustancias está formada por dos grupos: 1) las hormonas peptídicas, como la hormona del crecimiento o la insulina y 2) las moléculas pequeñas, como la adrenalina o la histamina, que derivan de aminoácidos y que actúan como hormonas. La unión de estas sustancias a los receptores de la superficie celular induce el aumento de las moléculas de señalización intracelulares, conocidas como *segundos mensajeros*, tales como el monofosfato de adenosina cíclico (AMP), el aumento de los fosfolípidos de la membrana (p. ej., 1,4,5-trifosfato de inositol o  $IP_3$ ) y desviaciones de los ni-

veles intracelulares de calcio ionizado. La elevación de los niveles de uno o varios de estos mensajeros desencadena una rápida alteración de la actividad de distintas proteínas diana. Estas moléculas intracelulares pueden controlar también la proliferación, la diferenciación o la supervivencia de las células, en parte a través de la regulación de la expresión de genes específicos.

- **Hormonas esteroideas, que difunden a través de la membrana plasmática estableciendo interacciones con los receptores intracelulares.** Muchas hormonas liposolubles difunden a través de la membrana plasmática y se unen a receptores situados en el citosol o en el núcleo. Los complejos hormona-receptor resultantes se unen de manera específica a elementos de reconocimiento situados en el DNA, influyendo así en la expresión de genes diana específicos. Las hormonas de este tipo son los esteroides (p. ej., estrógenos, progesterona y glucocorticoides), la tiroxina y el ácido retinoico.

Existen diversos procesos que pueden alterar la actividad normal del sistema endocrino, produciendo alteraciones de la síntesis o la liberación de hormonas, interacciones anormales entre ellas y con sus tejidos diana, y respuestas anormales de los órganos diana a sus respectivas hormonas. En general, las enfermedades endocrinas pueden clasificarse en: 1) enfermedades por *producción deficitaria o excesiva* de hormonas, con sus correspondientes consecuencias bioquímicas y clínicas, y 2) enfermedades asociadas al desarrollo de *lesiones ocupantes de espacio*. Estas lesiones pueden no ser funcionantes o asociarse a una producción hormonal exagerada o deficiente. Para llegar a conocer las enfermedades endocrinas, es necesario llevar a cabo una integración cuidadosa de los hallazgos morfológicos con las determinaciones bioquímicas de los niveles hormonales, sus reguladores y otros metabolitos.



## Hipófisis

### GLÁNDULA HIPÓFISIS

Pocos órganos del cuerpo son tan pequeños y tan importantes como la hipófisis. Se encuentra en la base del encéfalo, donde reside dentro de los límites de la silla turca, en estrecha proximidad con el quiasma óptico y los senos cavernosos. La hipófisis es un pequeño órgano en forma de alubia, con un diámetro máximo aproximado de 1 cm y con un peso de alrededor de 0.5 gramos; su tamaño es algo mayor durante el embarazo. Está unida al hipotálamo por el tallo hipofisario, que sale de la silla turca a través de una abertura existente en la duramadre que rodea al encéfalo. Junto con el hipotálamo, la hipófisis desempeña un papel esencial en la regulación de la mayor parte de las demás glándulas endocrinas. Está formada por dos componentes morfológica y funcionalmente distintos: el lóbulo anterior (adenohipófisis) y el lóbulo posterior (neurohipófisis).

La *hipófisis anterior*, o adenohipófisis, constituye alrededor del 80 % de la glándula. Embriológicamente, deriva de la bolsa de Rathke, que es una extensión de la cavidad bucal en desarrollo. Se separa finalmente de su origen por el crecimiento del hueso esfenoides, que crea una depresión en silla de montar, denominada silla turca. A lo largo de su trayecto pueden encontrarse restos de epitelio escamoso. La hipófisis anterior posee un sistema vascular de tipo porta, encargado de transportar las hormonas liberadoras hipotalámicas desde el hipotálamo a la hipófisis anterior. Las neuronas hipotalámicas disponen de terminales en la eminencia media, donde liberan las hormonas hacia el sistema porta, que atraviesa el tallo hipofisario y penetra en la parte anterior de la glándula. El control de la mayoría de las hormonas hipofisarias depende fundamentalmente de factores liberadores que actúan positivamente y que proceden del hipotálamo. La excepción más importante es la prolactina, ya que el control hipotalámico principal ejercido sobre

dicha hormona consiste en su inhibición mediante la acción de la dopamina. En los cortes histológicos habituales de la hipófisis anterior, se observa un conjunto muy colorista, con células de citoplasma eosinófilo (acidófilas), otras de citoplasma basófilo (basófilas) y otras de citoplasma escasamente teñido (*células cromóforas*) (Fig. 26-1). Mediante anticuerpos específicos frente a las distintas hormonas hipofisarias es posible identificar cinco tipos celulares:

1. *Células somatotrofas* productoras de hormona del crecimiento (GH): estas células acidófilas representan la mitad de todas las células productoras de hormonas de la hipófisis anterior.
2. *Células lactotrofas* (mamotrofas), productoras de prolactina: células acidófilas que secretan prolactina, esencial para la producción de leche.
3. *Células corticotrofas*: células basófilas que producen hormona adrenocorticotropa (ACTH), proopiomelanocortina, hormona estimulante de los melanocitos (MSH), endorfinas y lipotropina.
4. *Células tirotrofas*: células basófilas pálidas que producen la hormona estimulante del tiroides (TSH).
5. *Células gonadotrofas*: células basófilas que producen tanto hormona estimulante del folículo (FSH) como hormona luteinizante (LH). La primera estimula la formación de los folículos de De Graaf en el ovario, y la segunda induce la ovulación y la formación de cuerpos lúteos en el ovario.

La *hipófisis posterior*, o neurohipófisis, está formada por células gliales modificadas (denominadas *pituiticos*) y prolongaciones axonales, que nacen en los cuerpos de las células nerviosas de los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo, desde donde, a través del tallo hipofisario, llegan al lóbulo posterior, en el que se almacenan dos hormonas: la *oxitocina* y la *vasopresina*. Embriológicamente, la hipófisis posterior deriva de una yema del suelo del tercer ventrículo que crece en sentido caudal a lo largo del lóbulo anterior. Al contrario que el lóbulo anterior, el posterior está irrigado por una arteria y drena en una vena, mediante la cual las hormonas pasan directamente a la circulación general. Por tanto, la hipófi-

sis posee un doble sistema circulatorio, compuesto por arterias y venas y por el sistema venoso portal, que relaciona el hipotálamo con el lóbulo anterior.

Algunas enfermedades de la hipófisis afectan de manera primordial al lóbulo anterior y otras, al lóbulo posterior. Las primeras pueden llamar la atención del médico por el aumento o la disminución de la secreción hormonal, que se denomina *hiperpituitarismo* o *hipopituitarismo*. En la mayoría de los casos, el *hiperpituitarismo* se debe a un adenoma funcionante del lóbulo anterior. El *hipopituitarismo* puede ser consecuencia de diversas enfermedades destructivas como, por ejemplo, una lesión isquémica, la radiación, las reacciones inflamatorias y diversas neoplasias no funcionantes. Además de las alteraciones endocrinas, las enfermedades de la hipófisis anterior pueden manifestarse también por *efectos tumorales locales*, con aumento de tamaño radiográfico de la silla turca, alteraciones de los campos visuales, debidas a la presión ejercida por las lesiones ocupantes de espacio sobre las vías visuales, y signos de aumento de la presión intracraneal. Las enfermedades del lóbulo posterior pueden manifestarse clínicamente por un aumento o una disminución de la secreción de uno de sus productos, la *hormona antidiurética* (ADH).

## HIPERPITUITARISMO Y ADENOMAS HIPOFISARIOS

En muchos casos, la producción excesiva de hormonas de la hipófisis anterior se debe a un adenoma de esa localización<sup>1</sup>. Otras causas menos frecuentes son las hiperplasias y los carcinomas de la hipófisis anterior, la secreción de hormonas por algunos tumores hipofisarios, y determinados trastornos hipotalámicos. Como se verá más adelante, los adenomas hipofisarios pueden ser no funcionantes y también pueden provocar un hipopituitarismo, cuando comprimen y destruyen el parénquima hipofisario adyacente. En general, los adenomas hipofisarios funcionantes suelen estar formados por un solo tipo celular y producen una sola hormona, aunque se han descrito excepciones. Algunos adenomas hipofisarios se de-

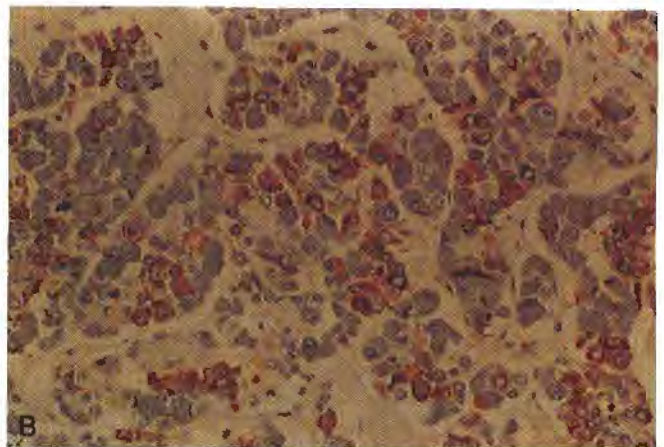
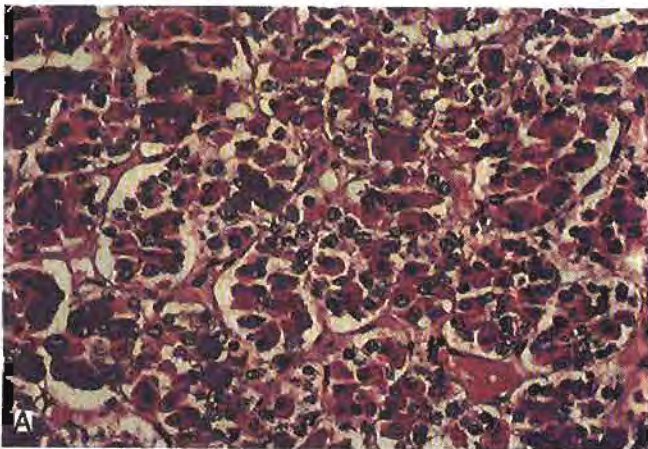


Figura 26-1

Microfotografía de la hipófisis normal (A) y con una técnica inmunohistoquímica para hormona del crecimiento humana (B).



ben a un único tipo de células, pero secretan más de una hormona (p. ej., GH y prolactina); en ocasiones, los adenomas pueden estar formados por más de una población celular.

Los adenomas de la hipófisis representan alrededor del 10 % de todas las neoplasias intracraneales y hasta el 25 % de los casos constituyen hallazgos incidentales de autopsia. Suelen encontrarse en adultos, con una incidencia máxima entre el cuarto y el sexto decenios de la vida<sup>2</sup>. La mayoría son lesiones únicas, pero en un 3 % de los casos se asocian al síndrome de *neoplasia endocrina múltiple (MEN) tipo 1* (véase más adelante). De una forma algo arbitraria, los adenomas hipofisarios se denominan *microadenomas*, cuando su diámetro es inferior a 1 cm, y *macroadenomas*, en caso contrario. Es probable que los adenomas no funcionantes se manifiesten clínicamente en estadios más avanzados que los que se asocian a alteraciones endocrinas, por lo que suelen alcanzar un tamaño mayor.

La gran mayoría de los adenomas hipofisarios son de origen monoclonal, incluso los que fabrican varias hormonas, lo que indica que surgen a partir de una sola célula somática<sup>3</sup>. Algunos tumores plurihormonales podrían derivar de la expansión clonal de células precursoras primitivas, que posteriormente se diferenciarían en varias direcciones. Los estudios moleculares demuestran la existencia de mutaciones que activan a las proteínas que se unen al trifosfato de guanosina (GTP) en algunos subgrupos de adenomas hipofisarios<sup>4</sup>. El 40 % de los tumores que secretan GH sólo tienen una mutación de sentido equivocado en un único par de bases de la subunidad  $\alpha$  de G, que la convierte en un oncogén denominado *gsp*. Estas mutaciones estabilizan la proteína G en su forma activa al inhibir su actividad GTPasa, lo que hace que su efecto sea similar al producido por factores de crecimiento extracelulares específicos. Se han identificado también otras alteraciones moleculares, pero son raras y esporádicas y la patogenia de los demás adenomas hipofisarios sigue siendo en gran parte desconocida. La Tabla 26-1 muestra los diversos tipos de adenomas de la hipófisis anterior y sus frecuencias relativas.

**MORFOLOGÍA.** El adenoma hipofisario habitual es una lesión blanda y bien circunscrita que puede estar confinada en la silla turca. Es típico que las lesiones de mayor tamaño se extiendan en sentido cra-



Figura 26-2

Imagen macroscópica de un adenoma hipofisario. Este gran adenoma no funcionante sobrepasa con mucho los límites de la silla turca, distorsionando el encéfalo suprayacente. En el momento del diagnóstico, los adenomas no funcionantes tienden a ser mayores que los secretadores de hormonas.

neal a través del diafragma y que penetren en la región supraselar, donde suelen comprimir al quiasma óptico y a las estructuras adyacentes, como algunos de los nervios craneales (Fig. 26-2). Cuando estos adenomas se expanden, suelen erosionar la silla turca y las apófisis clinoides anteriores. También pueden extenderse localmente hacia los senos cavernosos y esfenoidales. Hasta en el 30 % de los casos, se trata de adenomas no encapsulados, macroscópicamente, que infiltran el hueso adyacente, la duramadre y, más rara vez, el encéfalo. Estas lesiones se denominan adenomas infiltrantes. En los adenomas de mayor tamaño son frecuentes los focos de hemorragia y necrosis. En ocasiones, la hemorragia aguda en un adenoma provoca los signos clínicos característicos de un tumor de crecimiento rápido, situación a la que a veces se alude como **apoplejía hipofisaria**.

Los adenomas hipofisarios están formados por células poligonales, relativamente uniformes, dispuestas en capas o cordones. El tejido conjuntivo de sostén, o reticulina, es escaso, lo que hace que la consistencia de muchas de estas lesiones sea blanda y gelatinosa. Los núcleos de las células neoplásicas pueden ser uniformes o pleomorfos. La actividad mitótica suele ser escasa. Dependiendo del tipo y de la cantidad de producto de secreción existente en el interior de las células, sus citoplasmas pueden ser acidófilos, basófilos o cromófilos, si bien la tinción es, en general, homogénea en todo el citoplasma. Este monomorfismo celular y la ausencia de una red significativa de reticulina permiten distinguir los adenomas hipofisarios del parénquima no neoplásico de la hipófisis anterior (Fig. 26-3). Mediante el aspecto histológico no es posible predecir de manera fiable el estado funcional del adenoma.

**Evolución clínica.** Los signos y síntomas de los adenomas hipofisarios consisten en alteraciones endocrinas y en los derivados del efecto de masa. Las alteraciones asociadas a la secreción de cantidades excesivas de hormonas por la hipófisis

Tabla 26-1. ADENOMAS HIPOFISARIOS

Tipo	Frecuencia (%)
Adenomas de células productoras de prolactina	20-30
Adenomas de células productoras de hormona del crecimiento	5
Adenomas mixtos, prolactina-hormona del crecimiento	5
Adenomas de células productoras de ACTH	10-15
Adenomas de células gonadotróficas	10-15
Adenomas de células nulas	20
Adenomas de células productoras de hormona estimulante del tiroides	1
Otros adenomas plurihormonales	15

ACTH, hormona adrenocorticotropa.

Modificado de Burger PC, Scheithauer BW, Vogel FS: Pituitary neoplasia. En *Surgical Pathology of the Nervous System and its Coverings*, 3.ª edición, New York, Churchill Livingstone, 1991.

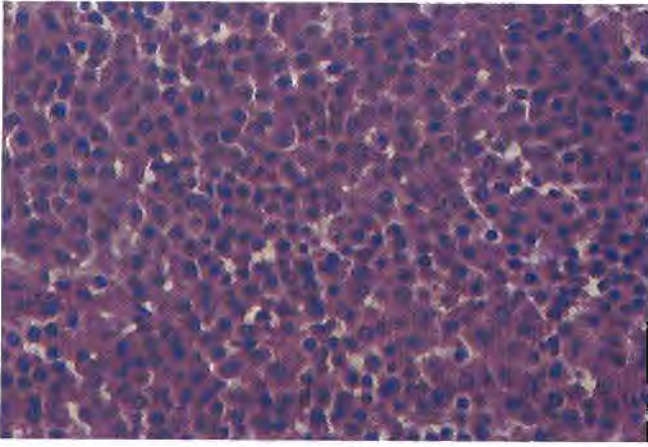


Figura 26-3

Microfotografía de un adenoma hipofisario. El aspecto monomorfo de estas células contrasta mucho con la mezcla de células que se observa en el lóbulo anterior de una glándula normal. Obsérvese también la ausencia de trama de reticulina.

anterior se describen con cada uno de los tipos específicos. Los efectos locales de ocupación de espacio pueden asociarse a cualquier tipo de tumor hipofisario. Entre las alteraciones más precoces, se encuentran las *alteraciones radiográficas de la silla turca*, como expansión, erosión del hueso y rotura del diafragma de la silla. Debido a la estrecha proximidad entre los nervios y el quiasma óptico y la silla, las lesiones hipofisarias expansivas comprimen las fibras nerviosas del quiasma, lo que origina *alteraciones del campo visual*, que clásicamente adoptan la forma de defectos de los campos laterales (temporales), la llamada *hemianopsia bitemporal*. Además, el crecimiento asimétrico de muchos tumores puede dar lugar a otras alteraciones de los campos visuales. Como sucede con cualquier otra lesión intracraneal expansiva, los adenomas hipofisarios pueden producir signos y síntomas de elevación de la *presión intracraneal*, como cefaleas, náuseas y vómitos. Por último, los adenomas hipofisarios expansivos pueden comprimir la hipófisis anterior adyacente no tumoral o el tallo hipofisario, y dar lugar a trastornos funcionales que se pueden traducir en un *hipopituitarismo*. La hemorragia aguda en el interior de un adenoma conlleva un rápido aumento de los efectos locales de masa.

## Prolactinomas

Los prolactinomas (adenomas lactotrofos) son el tipo más frecuente de adenoma hipofisario funcionante, ya que representan el 30 % de todos los adenomas con manifestaciones clínicas reconocibles. Su tamaño oscila entre el de un pequeño microadenoma al de un gran tumor expansivo, con importantes efectos de masa<sup>5</sup>. Microscópicamente, la mayoría de los prolactinomas están formados por células cromóforas o débilmente acidófilas. Con técnicas de inmunohistoquímica puede demostrarse la presencia de prolactina en el citoplasma de estas células, donde la hormona se encuentra en el interior de gránulos de secreción (Fig. 26-4). La secreción de prolactina

por estos adenomas se caracteriza por su *eficiencia*, de forma que incluso los microadenomas secretan hormona suficiente como para provocar hiperprolactinemia, y por su *proporcionalidad*, ya que la concentración de prolactina en el suero tiende a ser proporcional al tamaño del tumor.

El aumento de los niveles séricos de prolactina, o *prolactinemia*, produce amenorrea, galactorrea, pérdida de la libido y esterilidad. El diagnóstico del adenoma es más fácil en las mujeres que en los varones, sobre todo entre los 20 y 40 años de edad, lo que probablemente se debe a la gran sensibilidad de la menstruación frente a la hiperprolactinemia, que provoca su interrupción. El tumor es el responsable de casi la cuarta parte de los casos de amenorrea. Por el contrario, en los varones y en las mujeres posmenopáusicas, las manifestaciones hormonales pueden ser sutiles, permitiendo que el tumor alcance un tamaño considerable antes de que pueda ser detectado.

La hiperprolactinemia puede obedecer a causas distintas a los adenomas secretores de prolactina. El embarazo se asocia a una hiperprolactinemia fisiológica, con niveles séricos que ascienden paulatinamente hasta alcanzar su valor máximo en el parto. Estos niveles también aumentan al estimular el pezón, como sucede durante la succión en las mujeres lactantes, y como respuesta a muchos tipos de estrés. La hiperprolactinemia patológica puede deberse a una *hiperplasia de células lactotrofas*, como sucede cuando se produce una interferencia en la inhibición normal que produce la dopamina sobre la secreción de prolactina. Este fenómeno puede ser secundario a la alteración de las neuronas dopaminérgicas del hipotálamo, a la rotura del tallo hipofisario (p. ej., por un traumatismo craneoencefálico) o a alguno de los fármacos que bloquean los receptores de dopamina existentes en las células lactotrofas. *Cualquier lesión ocupante de espacio en el compartimiento supraselar puede alterar la influencia inhibitoria normal ejercida por el hipotálamo en la secreción de prolactina, con la consiguiente hiperprolactinemia, fenómeno conocido como efecto del tallo. Por tanto, una ligera elevación de la prolactina sérica en un paciente con un adenoma hipofisario no significa necesariamente que el tumor secrete dicha hormona.* Existen varios tipos de fármacos que pueden provocar hiperprolactinemia, entre ellos los antagonistas de los receptores de dopamina, como los neurolepticos (fenotiazinas, haloperidol), y los antiguos antihipertensivos, como la reserpina, que inhiben el almacenamiento del mediador. Otras causas de hiperprolactinemia son los estrógenos, la insuficiencia renal y el hipotiroidismo. Los prolactinomas se tratan con bromocriptina, un agonista de los receptores de dopamina, que reduce el tamaño de las lesiones.

## Adenomas secretores de hormona del crecimiento (de células somatotrofas)

Los tumores que secretan GH ocupan el segundo lugar por orden de frecuencia entre los adenomas hipofisarios funcionantes. Estas lesiones, al igual que los demás adenomas hipofisarios, se originan a partir de la expansión monoclonal de una sola célula que sufre una mutación somática. Como se señaló anteriormente, el 40 % de los adenomas de células soma-

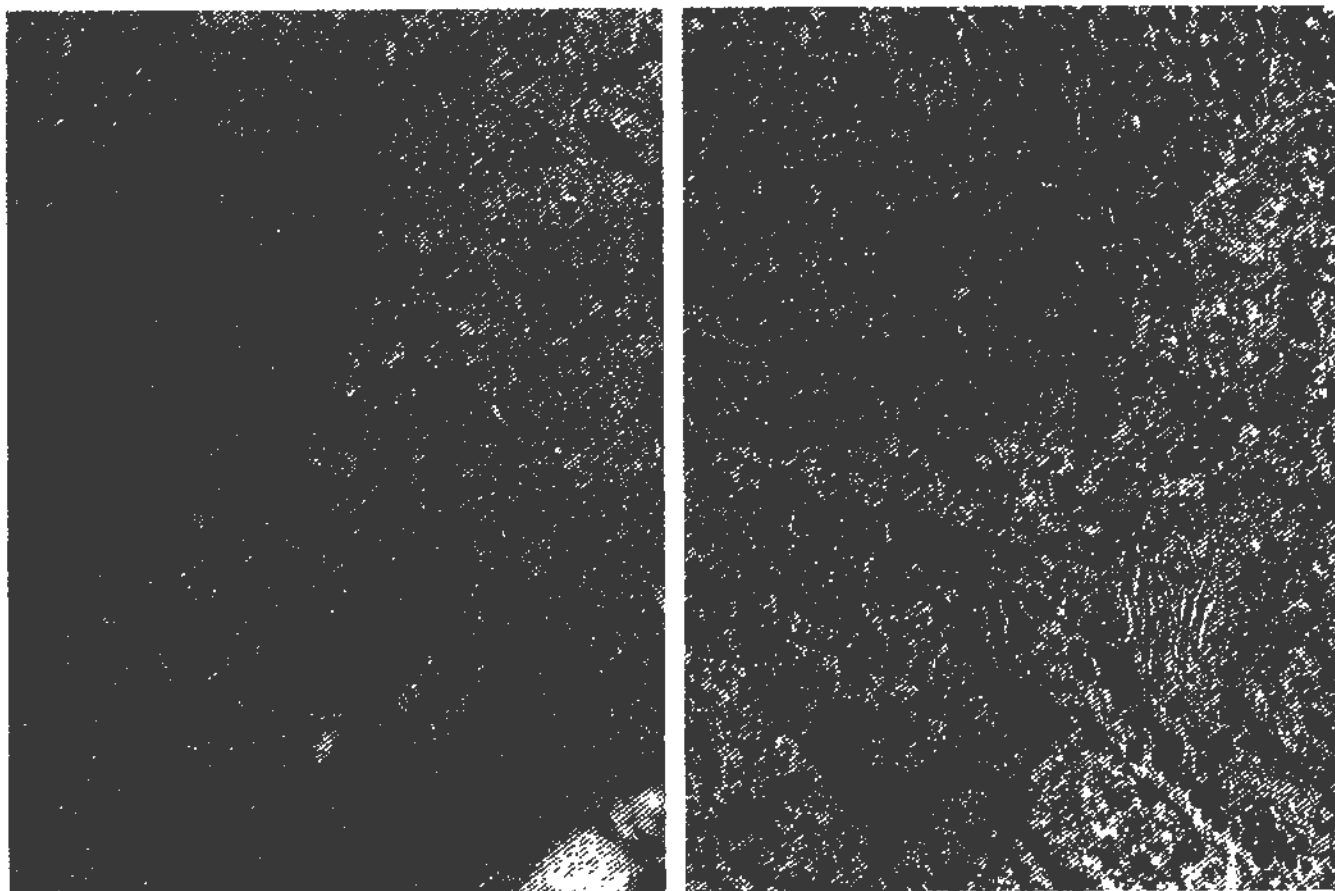


Figura 26-4

A. Micrografía electrónica de un prolactinoma con gránulos dispersos. Las células tumorales contienen un abundante retículo endoplásmico rugoso (lo que indica una activa síntesis de proteínas) y un número pequeño de gránulos de secreción (6000 $\times$ ). B. Micrografía electrónica de un adenoma secretor de hormona del crecimiento densamente granular. Las células tumorales aparecen llenas de grandes gránulos de secreción rodeados de membrana (6000 $\times$ ). (Cortesía de la Dra. Eva Horvath, St. Michael's Hospital, Toronto, Ontario, Canadá.)

trotrofas expresan un oncogén (*gsp*), que es una subunidad  $\alpha$  mutante actividad de la proteína G con déficit de la GTPasa. Los adenomas de células somatotrofas pueden haber alcanzado un gran tamaño cuando producen síntomas clínicos, ya que las manifestaciones del exceso de GH suelen ser sutiles. Histológicamente, los adenomas que contienen GH están formados por células granulares que, en los cortes habituales, son cromóforas o acidófilas. Las tinciones inmunohistoquímicas demuestran la GH en el citoplasma de las células neoplásicas. Además, a menudo se encuentran también pequeñas cantidades de prolactina inmunorreactiva.

La hipersecreción persistente de GH estimula la secreción hepática del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1), responsable de muchas de las manifestaciones clínicas<sup>6</sup>. Cuando un adenoma somatotrofo aparece en niños antes de que se cierren las epífisis de los huesos, los altos niveles de GH producen *gigantismo*, caracterizado por un aumento generalizado del tamaño del cuerpo, con brazos y piernas desproporcionadamente largos. Si la elevación de los niveles de GH se produce después del cierre de las epífisis, los pacientes desarrollarán *acromegalia*, cuadro en el que el crecimiento afecta sobre todo a la piel y a los tejidos blandos, a las vísceras (útrides,

corazón, hígado y suprarrenales), y a los huesos de la cara, las manos y los pies. La densidad ósea puede aumentar (hiperostosis) tanto en la columna como en las caderas. El crecimiento de la mandíbula determina su protrusión (prognatismo) y el ensanchamiento de la parte inferior de la cara. Las manos y los pies crecen y los dedos se hacen más anchos, con aspecto de salchicha. En la mayoría de los casos, el gigantismo va acompañado de signos de acromegalia. Estas alteraciones se van desarrollando durante decenios antes de ser reconocidas, por lo que el adenoma llega a alcanzar un tamaño sustancial. El exceso de GH está relacionado también con otros trastornos, como disfunción gonadal, diabetes mellitus, debilidad muscular generalizada, hipertensión, artritis, insuficiencia cardíaca congestiva y un riesgo mayor de desarrollar cánceres gastrointestinales. En una proporción importante de los adenomas productores de GH se detecta también prolactina, en algunos casos suficiente como para producir hiperprolactinemia.

Los objetivos del tratamiento consisten en restablecer los niveles normales de GH y reducir los síntomas secundarios a la lesión ocupante de espacio en la hipófisis, evitando a la vez el hipopituitarismo. Para lograrlos, es necesario extirpar quirúrgicamente el tumor a través de un abordaje transesfenoidal

o destruirlo con radioterapia; también puede reducirse la secreción de GH con fármacos. Con el control eficaz de la hipersecreción de GH, el crecimiento excesivo característico y los síntomas relacionados ceden de manera gradual, al tiempo que mejoran las alteraciones metabólicas.

## Adenomas de células corticotrofas

Cuando se diagnostican, los adenomas de células corticotrofas suelen ser pequeños microadenomas. Son tumores basófilos o cromóforos que se tiñen con la técnica del ácido periyódico de Schiff (PAS), ya que la molécula precursora de la ACTH posee carbohidratos.

La producción excesiva de ACTH por los adenomas corticotrofos desencadena la hipersecreción de cortisol por las glándulas suprarrenales, con desarrollo de *hipercortisolismo* (también conocido como *síndrome de Cushing*). Este síndrome se describirá más adelante, con las enfermedades de las glándulas suprarrenales. Puede deberse a una amplia variedad de entidades, además de a los tumores hipofisarios productores de ACTH. Cuando el hipercortisolismo se debe a una producción excesiva de ACTH por la hipófisis, el proceso recibe el nombre de *enfermedad de Cushing*. Los pacientes a los que se han extirpado las glándulas suprarrenales como tratamiento del síndrome de Cushing pueden desarrollar grandes adenomas destructivos. En la mayoría de los casos, el cuadro, también denominado *síndrome de Nelson*, es el resultado de la pérdida del efecto inhibitorio de los corticosteroides suprarrenales sobre un microadenoma corticotrofo preexistente. Como estos enfermos carecen de suprarrenales, no desarrollan hipercortisolismo y los síntomas iniciales se deben al efecto de masa del tumor. Además, puede encontrarse una hiperpigmentación debida al efecto estimulante de los melanocitos ejercido por otros productos de la molécula precursora de la ACTH.

## Otros adenomas de la hipófisis anterior

Los adenomas hipofisarios pueden producir más de una hormona. Como ya se ha mencionado, los adenomas somatotrofos suelen contener prolactina inmunorreactiva. En algunos tumores, llamados *adenomas mixtos*, existe más de una población celular. En otros, un solo tipo celular es capaz, aparentemente, de sintetizar más de una hormona. A continuación, se harán algunos comentarios sobre varios de estos tumores funcionantes menos frecuentes.

Los adenomas *gonadotrofos* (*productores de LH y de FSH*) constituyen el 10-15 % de los adenomas hipofisarios. Pueden ser difíciles de diagnosticar, ya que su secreción hormonal es ineficaz y variable, y los productos de secreción no suelen dar lugar a ningún síndrome clínico reconocible. Los adenomas gonadotrofos afectan principalmente a varones y mujeres de mediana edad, en los que alcanzan el tamaño suficiente como para provocar síntomas neurológicos, como alteraciones de la visión, cefaleas, diplopía o apoplejía hipofisaria<sup>7</sup>. También pueden encontrarse déficit de hormonas hipofisarias, sobre todo alteración de la secreción de LH, con disminución de la energía y de la libido en los varones (por reducción de testosterona) y amenorrea en las mujeres premenopáusicas. Estas neo-

plasias están formadas por células basófilas o cromóforas y pueden alcanzar un gran tamaño antes de que sean detectadas.

Los adenomas *tirotrofos* (*productores de TSH*) son raros y representan alrededor del 1 % de todos los adenomas hipofisarios<sup>8</sup>. Están formados por células cromóforas o basófilas, y constituyen una causa rara de hipertiroidismo.

Un número importante de adenomas hipofisarios no producen sustancias hormonales detectables, por lo que se conocen como *adenomas de células nulas*. En conjunto, estos adenomas no funcionantes representan alrededor del 20 % de todos los adenomas hipofisarios. Están formados por células cromóforas o de citoplasma granular y acidófilo. Al contrario que los tumores hormonalmente activos, la granulación citoplasmática de sus células se debe a la presencia de numerosas mitocondrias, siendo raros los gránulos de secreción. Es típico que los adenomas de células nulas se manifiesten con síntomas de lesión ocupante de espacio y pueden provocar en el resto de la hipófisis anterior daños suficientes como para causar hipopituitarismo, bien a consecuencia de su crecimiento progresivo, bien por un aumento brusco de tamaño secundario a una hemorragia aguda (apoplejía hipofisaria).

*Los carcinomas hipofisarios son muy raros* y en su mayor parte no son funcionantes. Estos tumores malignos oscilan entre los bien diferenciados, similares a adenomas algo atípicos, y los mal diferenciados, con grados variables de pleomorfismo y las características habituales de los carcinomas de otras localizaciones. El diagnóstico de carcinoma requiere la demostración de metástasis, generalmente en los ganglios linfáticos, los huesos, el hígado y, a veces, otros lugares lejanos.

## HIPOPITUITARISMO

El *hipopituitarismo* consiste en una disminución de la secreción de hormonas hipofisarias debida a enfermedades del hipotálamo o de la hipófisis. La hipofunción de la hipófisis anterior se manifiesta sólo cuando la pérdida de parénquima alcanza alrededor del 75 %. Puede ser congénito o secundario a diversas alteraciones hipofisarias adquiridas. La mayoría de los casos de hipofunción se debe a procesos destructivos que afectan directamente a la hipófisis anterior, como los tumores, la necrosis isquémica hipofisaria o el síndrome de la silla vacía; no obstante, también se han descrito otros mecanismos.

- **Tumores y otras lesiones ocupantes de espacio:** los adenomas hipofisarios, otros tumores benignos del interior de la silla, las neoplasias malignas primarias o metastásicas, y los quistes pueden producir hipopituitarismo. La presión ejercida por cualquier lesión ocupante de espacio en la silla turca puede lesionar las células hipofisarias adyacentes.
- **Cirugía o radiación hipofisarias:** la extirpación quirúrgica de un adenoma hipofisario puede extenderse inadvertidamente al tejido hipofisario no adenomatoso. Si se extirpa una cantidad suficiente de tejido normal, puede aparecer hipopituitarismo. La radioterapia de la hipófisis, usada para evitar que un tumor residual crezca de nuevo tras su extirpación quirúrgica, expone al tejido hipofisario no adenomatoso a la misma radiación.
- **Quiste de la hendidura de Rathke:** estos quistes, revestidos por epitelio cúbico ciliado con algunas células calciformes y células de la hipófisis anterior, pueden acumu-

lar un líquido proteináceo y provocar síntomas por compresión.

- **Apoplejía hipofisaria:** como se señaló anteriormente, se trata de una hemorragia brusca en la glándula hipofisaria y a menudo ocurre en un adenoma. En su forma más espectacular, da lugar a una cefalea intensísima de aparición brusca, diplopía por presión sobre los nervios oculomotores e hipopituitarismo.
- **Necrosis isquémica de la hipófisis y síndrome de Sheehan:** la necrosis isquémica de la hipófisis anterior es una causa importante de insuficiencia hipofisaria. En general, la hipófisis anterior tolera la isquemia bastante bien y pueden producirse pérdidas de hasta el 50 % del parénquima sin que ello se traduzca en consecuencias clínicas. Sin embargo, cuando la lesión afecta al 75 % o más de la glándula, aparecen signos de hipopituitarismo. El *síndrome de Sheehan*, o necrosis puerperal de la hipófisis anterior, es la forma más frecuente de necrosis isquémica clínicamente significativa<sup>9</sup>. Durante el embarazo, la adenohipófisis crece hasta casi duplicar su tamaño. Esta expansión fisiológica no va acompañada de un aumento del aporte de sangre a través del sistema venoso de baja presión, por lo que la glándula sufre una anoxia relativa. De esta forma, puede producirse un infarto brusco del lóbulo anterior desencadenado por una hemorragia o un shock obstétricos. La hipotensión sistémica brusca provoca el vasoespasmo de los vasos y, por tanto, la necrosis isquémica de gran parte del lóbulo anterior. La hipófisis posterior, que recibe la sangre directamente de ramas arteriales, es mucho menos propensa a la lesión isquémica, por

lo que, en estos casos, suele quedar respetada. También se produce necrosis hipofisaria en otras circunstancias, por ejemplo, en la coagulación intravascular diseminada o, más rara vez, en la drepanocitosis, en la elevación de la presión intracraneal, la lesión traumática y el shock de cualquier origen. Sea cual sea su patogenia, la adenohipófisis infartada tiene un aspecto blando, pálido e isquémico o hemorrágico. Con el tiempo, la zona isquémica se reabsorbe y es sustituida por tejido fibroso. En algunos casos de larga evolución, la glándula queda reducida a una cicatriz de menos de 0.1 gramos de peso fijada a la pared de una silla turca vacía (Fig. 26-5).

- **Síndrome de la silla turca vacía:** cualquier entidad que destruya parte o la totalidad de la hipófisis, como la ablación quirúrgica o la radiación, puede dar lugar a una *silla turca vacía*. El *síndrome de la silla turca vacía* consiste en una silla turca de gran tamaño y vacía, que no contiene tejido hipofisario<sup>10</sup>. Existen dos tipos: 1) en la silla turca vacía *primaria* hay un defecto en el diafragma, por el que penetran la aracnoides y el líquido cefalorraquídeo, causando la expansión de la silla y la compresión de la hipófisis. La paciente típica es una mujer obesa y múltipara. El síndrome de la silla vacía puede asociarse a defectos del campo visual y, a veces, a alteraciones endocrinas, como la hiperprolactinemia, debida a la interrupción de los efectos inhibidores del hipotálamo. Sólo en raras ocasiones se asocia a hipopituitarismo, ya que la cantidad de parénquima restante suele bastar para mantener la función. 2) En la silla turca vacía *secundaria*, una lesión ocupante de espacio, como un

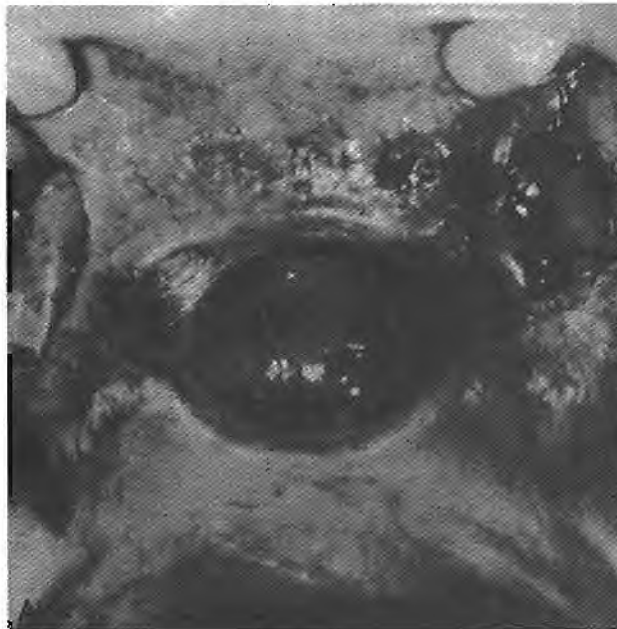


Figura 26-5

A, Imagen de la silla turca de un paciente que murió con una insuficiencia hipofisaria crónica. Puede verse un diminuto botón de hipófisis residual que surge de la pared posterior de la silla (*abajo*). B, Microfotografía de la hipófisis anterior residual ilustrada en A. La mayor parte de la glándula ha sido reemplazada por un denso tejido fibroso y sólo se observan algunas células residuales de la parte intermedia.

adenoma hipofisario, distiende la silla, pero después la masa es extirpada o radiada. El hipopituitarismo puede ser secundario al tratamiento o a un infarto espontáneo.

- **Defectos genéticos:** en niños se han descrito raras deficiencias congénitas de una o varias hormonas hipofisarias. Existe un defecto en el gen que codifica *pit-1*, un factor de transcripción importante para la expresión de genes hipofisarios específicos, como los que codifican la GH, la prolactina y la TSH. La forma defectuosa de la proteína puede unirse al elemento de respuesta del DNA, pero no activa a los genes diana. Por tanto, los niños que nacen con este déficit no sintetizan la hormona correspondiente<sup>11</sup>.

Con menos frecuencia, los trastornos que interfieren en la liberación de factores liberadores de hormonas hipofisarias en el hipotálamo, como sucede por ejemplo con los tumores hipotalámicos, pueden causar hipofunción del lóbulo anterior de la hipófisis. Cualquier enfermedad que afecte al hipotálamo puede alterar la secreción de una o más hormonas hipofisarias y, en consecuencia, la de sus correspondientes hormonas hipofisarias. Al contrario que las enfermedades que afectan directamente a la hipófisis, cualquiera de estos cuadros puede reducir también la secreción de ADH, con la consiguiente diabetes insípida (véase más adelante). Estas lesiones hipotalámicas son:

- **Tumores,** entre ellos lesiones benignas que se originan en el hipotálamo, como el craneofaringioma, y lesiones malignas que han metastatizado en esta localización a partir de sus localizaciones primarias en las mamas o los pulmones. La radioterapia de los tumores cerebrales o nasofaríngeos puede provocar déficit de hormonas hipotalámicas.
- **Enfermedades infiltrantes e infecciones,** como la sarcoidosis o la meningitis tuberculosa, pueden producir déficit de las hormonas de la hipófisis anterior y diabetes insípida.

Las manifestaciones clínicas de la hipofunción de la hipófisis anterior dependen de la naturaleza y la magnitud del proceso causal, así como del tipo y grado de los déficit hormonales. Estas alteraciones afectan a la función de la corteza suprarrenal, el tiroides o las gónadas. Las manifestaciones específicas del hipotiroidismo y del déficit de hormonas corticosuprarrenales se expondrán más adelante. Otras alteraciones adicionales asociadas al hipopituitarismo son: palidez, debida a la pérdida de hormona estimulante de los melanocitos (MSH), atrofia de los genitales con amenorrea, impotencia y pérdida de la libido, y caída del vello púbico y axilar.

## SÍNDROMES DE LA HIPÓFISIS POSTERIOR

La hipófisis posterior está formada por células gliales modificadas (llamadas *pituiticos*) y prolongaciones axonales procedentes de los cuerpos de las células nerviosas de los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo. Estas neuronas producen dos péptidos, *hormona antidiurética (ADH)* y *oxitocina*. Las hormonas se almacenan en las terminales axonales de la hipófisis posterior y pasan a la circulación en respuesta a los estímulos adecuados. La oxitocina estimula la contracción

de las células musculares lisas del útero grávido y la de las que rodean a los conductos galactóforos de las glándulas mamarias. No se han descrito asociaciones entre los déficit de la secreción de oxitocina y alteraciones clínicas. La ADH es un nonapéptido sintetizado sobre todo en el núcleo supraóptico. En respuesta a distintos estímulos, entre ellos el aumento de la presión oncótica del plasma, la distensión de la aurícula izquierda, el ejercicio y determinados estados emocionales, se produce una liberación de ADH desde las terminales axonales de la neurohipófisis hacia la circulación general. Los síntomas de la hipófisis posterior de importancia clínica están relacionados con la ADH y consisten en *diabetes insípida* y *secreción de niveles inadecuadamente altos de ADH*. Los pituiticos también pueden dar lugar, aunque en ocasiones muy raras, a tumores gliales.

- **Diabetes insípida:** el déficit de ADH produce diabetes insípida, cuadro caracterizado por una diuresis excesiva (poliuria), debida a la incapacidad del riñón para reabsorber agua a partir de la orina filtrada. Puede asociarse a diversos procesos, entre ellos traumatismos craneoencefálicos, tumores y enfermedades inflamatorias del hipotálamo y la hipófisis, así como a intervenciones quirúrgicas sobre dichos órganos. Además, el cuadro puede surgir espontáneamente, en ausencia de trastornos subyacentes identificables. Las manifestaciones clínicas consisten en excreción de grandes volúmenes de orina diluida con una densidad demasiado baja. La concentración sérica de sodio y la osmolalidad aumentan porque hay una gran pérdida de agua libre con la orina, con las consiguientes sed y polidipsia. Los pacientes que pueden beber agua suelen compensar las pérdidas urinarias, pero los que se encuentran obnubilados, confinados al lecho o tienen cualquier otra limitación que les impida beber pueden sufrir una deshidratación potencialmente mortal.
- **Síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH):** el exceso de ADH estimula la reabsorción de cantidades excesivas de agua libre, con la consiguiente *hiponatremia*. Las causas más frecuentes de SIADH son la secreción ectópica de la hormona por neoplasias malignas (sobre todo carcinomas de células pequeñas de pulmón), enfermedades pulmonares no neoplásicas y lesiones locales del hipotálamo, del lóbulo posterior de la hipófisis o de ambos<sup>12</sup>. Las manifestaciones clínicas del SIADH consisten en hiponatremia, edema cerebral y alteraciones funcionales neurológicas. Aunque existe un aumento del agua orgánica total, el volumen sanguíneo se conserva normal y no aparecen edemas periféricos.

## TUMORES SUPRASELARES HIPOTALÁMICOS

Las neoplasias de esta localización pueden dar lugar a hipofunción o hiperfunción del lóbulo anterior de la hipófisis, a diabetes insípida o a combinaciones de ellas. Las lesiones más frecuentes son los *gliomas* (que a veces se originan en el quiasma, Capítulo 30) y los *craneofaringiomas*<sup>13</sup>. Se cree que estos últimos derivan de los vestigios de la bolsa de Rathke. Son tumores de crecimiento lento y representan alrededor del 1-5 % de todos los tumores intracraueales; algu-

nos de ellos nacen en el interior de la silla, pero la mayor parte son supraselares. Aunque son más frecuentes durante la infancia y la adolescencia, el 50 % se manifiestan después de los 20 años. Los niños suelen acudir al médico a causa de déficit endocrinos, como el retraso del crecimiento, mientras que los adultos lo hacen por alteraciones visuales. Los déficit de hormonas hipofisarias, incluida la diabetes insípida, son frecuentes.

**MORFOLOGÍA.** Los craneofaringiomas tienen un tamaño medio de 3 a 4 cm; pueden estar encapsulados y ser sólidos, aunque lo más frecuente es que sean quísticos, o veces con cavidades múltiples. Más de las tres cuartas partes de estos tumores contienen calcificaciones suficientes como para hacerlos visibles en las radiografías. Dada su localización estratégica, comprimen a menudo el quiasma óptico o los nervios craneales, y no es raro que protuyan en el suelo del tercer ventrículo y sobre la base del

cerebro. Histológicamente, se distinguen dos tipos: adamantinomatosos y papilares.

El **craneofaringioma adamantinomatoso** está formado por nidos o cordones de epitelio cilíndrico o escamoso estratificado inmersos en un retículo esponjoso. A menudo, los nidos de células escamosas se transforman gradualmente en una capa periférica de células cilíndricas. Se observa formación de queratina y es frecuente encontrar calcificaciones. Otras características típicas del craneofaringioma adamantinomatoso son: un contenido quístico rico en colesterol, fibrosis e inflamación crónica. Los tumores se extienden mediante prolongaciones digitiformes de epitelio hacia el encéfalo adyacente, donde despiertan una reacción glial.

El **craneofaringioma papilar** no suele tener queratina, calcificaciones ni contenido quístico. Las células escamosas de las partes sólidas del tumor no tienen la lámina de células cilíndricas y no generan el típico retículo esponjoso en sus capas internas.



## Tiroides

### GLÁNDULA TIROIDES

La glándula tiroides destaca entre los órganos que forman el sistema endocrino por su tamaño y su localización superficial. Está formada por dos grandes lóbulos laterales unidos por un istmo relativamente fino y se localiza por debajo y por delante de la laringe. Entre las variaciones normales de su estructura destaca la existencia de un lóbulo piramidal situado por encima del istmo.

Embriológicamente, la glándula se desarrolla a partir de una evaginación del epitelio faríngeo en desarrollo, que desciende hasta su posición definitiva en la parte anterior del cuello. Este descenso explica el hallazgo ocasional de tejido tiroideo en localizaciones atípicas. El descenso incompleto puede dar lugar a la formación del tiroides en lugares anormalmente altos en el cuello, con una glándula de posición lingual o subhioidea. El descenso excesivo hace que la glándula se forme bajo el esternón. Las malformaciones de la bolsa branquial pueden traducirse en localizaciones intratiroides del timo o de las glándulas paratiroides. Las posibles implicaciones de estas alteraciones se ponen de manifiesto en los pacientes sometidos a una tiroidectomía total que desarrollan hipoparatiroidismo.

El peso del tiroides adulto normal es de 15 a 20 gramos. La glándula posee una rica red capilar dependiente de las arterias tiroideas superior e inferior. Las fibras nerviosas procedentes de los ganglios simpáticos cervicales influyen indirectamente en la secreción del tiroides, actuando a través de los vasos sanguíneos. El tiroides se divide en lobulillos formados por unos 20 a 40 folículos dispuestos de manera homogénea. El tamaño de los folículos puede ser uniforme o variable, se encuentran revestidos por epitelio cúbico o cilíndrico bajo, y están ocupa-

dos por la tiroglobulina. En respuesta a factores tróficos procedentes del hipotálamo, las células tirotrofas del lóbulo anterior de la hipófisis liberan TSH hacia la circulación. La TSH actúa en el tiroides, haciendo que las células epiteliales de los folículos capten el coloide mediante pinocitosis y conviertan la tiroglobulina en *tiroxina* ( $T_4$ ) y en cantidades menores de *triyodotironina* ( $T_3$ ) (Fig. 26-6). Estas dos sustancias son liberadas hacia la circulación sistémica donde, en su mayor parte, se unen de manera reversible a proteínas plasmáticas circulantes, como la globulina de unión a la tiroxina (TBG, *thyroxine-binding globulin*), que las transportan hacia los tejidos periféricos<sup>14</sup>. Las proteínas de unión sirven para mantener las concentraciones séricas de  $T_3$  y  $T_4$  libre dentro de unos límites estrechos, al mismo tiempo que aseguran la fácil disponibilidad de las hormonas para los tejidos. Tanto  $T_3$  como  $T_4$  libres penetran en las células e interactúan con receptores nucleares, lo que produce un cambio en la expresión de los genes que, finalmente, se traduce en un aumento del catabolismo de los carbohidratos y de los lípidos y en la estimulación de la síntesis de proteínas en una amplia variedad de células. El efecto neto de estos procesos consiste en un incremento de la *tasa de metabolismo basal*.

La glándula tiroides es uno de los órganos con mayor capacidad de respuesta del organismo, de manera que responde a muchos tipos de estímulos y se encuentra en un estado de adaptación constante. Durante la pubertad, el embarazo y el estrés fisiológico de cualquier naturaleza, la glándula aumenta de tamaño y se hace más activa. Esta labilidad funcional se refleja en una hiperplasia transitoria del epitelio tiroideo. En ese momento, la tiroglobulina se reabsorbe y las células foliculares se hacen altas y cilíndricas, formando a veces pequeñas yemas o papilas que se proyectan hacia los folículos. Cuando

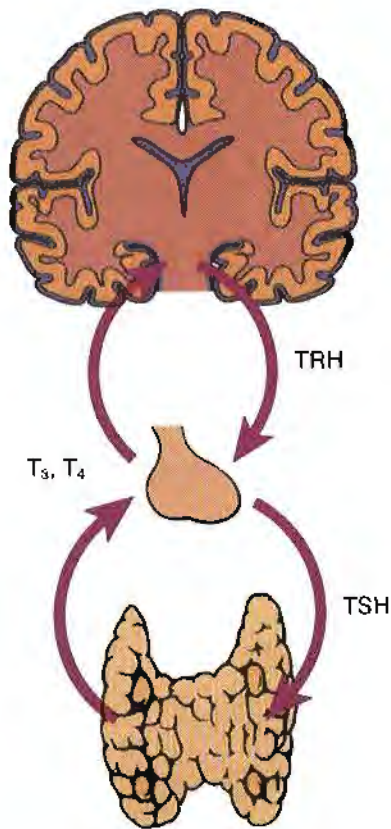


Figura 26-6

Esquema de las relaciones entre el hipotálamo, la hipófisis anterior y una glándula endocrina periférica, ejemplificada aquí por el tiroides. La secreción de hormonas tiroideas ( $T_3$  y  $T_4$ ) está controlada por factores tróficos secretados tanto por el hipotálamo como por la hipófisis anterior. La disminución de los niveles de  $T_3$  y  $T_4$  estimula la liberación de hormona liberadora de tirotrina (TRH) en el hipotálamo y, por tanto, de hormona estimulante del tiroides (TSH) en el lóbulo anterior de la hipófisis, lo que se traduce en una elevación de los niveles de  $T_3$  y  $T_4$ . A su vez, esta elevación de las hormonas tiroideas inhibe la secreción tanto de TRH como de TSH. Esta relación se denomina *circuito de retroalimentación negativa*. (Modificado del Dr. Ronald A. DeLellis, New England Medical Center, Boston.)

el estrés cesa, se produce su involución, es decir, el epitelio pierde altura, el coloide se acumula, y las células foliculares recuperan su tamaño y arquitectura normales. Cuando desaparece este equilibrio normal entre hiperplasia e involución, aparecen desviaciones de mayor o menor importancia en relación con el patrón histológico habitual.

Existen varios agentes químicos, a los que en conjunto se denomina *bociógenos*, que pueden inhibir la función de la glándula tiroidea. Al suprimir la síntesis de  $T_3$  y  $T_4$ , inducen un aumento del nivel de la TSH, con el consiguiente aumento hiperplásico de la glándula (bocio). El agente anti-tiroideo propiltiouracilo inhibe la oxidación del yodo y bloquea la producción de hormonas tiroideas. El yodo, cuando se administra a pacientes con hiperfunción tiroidea, también bloquea la liberación de hormonas, aunque por un mecanismo distinto. En grandes dosis, el yodo inhibe la proteólisis de la tiroglobulina, de manera que ésta se sintetiza y se incorpora en cantidades crecientes al coloide, pero no puede liberarse hacia la sangre.

En el estruma interfolicular de la glándula tiroidea existe además una población de *células parafoliculares*, o células C, que sintetizan y secretan la hormona *calcitonina*. Esta hormona estimula la absorción de calcio por el sistema esquelético e inhibe la resorción de hueso por los osteoclastos.

Las enfermedades de la glándula tiroidea tienen una gran importancia, ya que en su mayoría responden a tratamientos médicos o quirúrgicos. Entre ellas se encuentran las asociadas a la liberación excesiva de hormonas tiroideas (hipertiroidismo), las asociadas a déficit de la hormona (hipotiroidismo) y las lesiones tumorales del tiroides. Se considerarán en primer lugar las consecuencias clínicas de las alteraciones de la función tiroidea, y a continuación nos centraremos en los trastornos que generan dichos problemas.

## HIPERTIROIDISMO

La tirotoxicosis es un estado hipermetabólico causado por la elevación de los niveles de  $T_3$  y  $T_4$  libres<sup>15</sup>. Se denomina a menudo *hipertiroidismo*, ya que su causa más frecuente es la hiperfunción de la glándula tiroidea. Cuando la elevación de estos niveles se debe a una hiperfunción del tiroides, como sucede en la enfermedad de Graves, es correcto denominar *hipertiroidismo* a la tirotoxicosis. Sin embargo, cuando la elevación de los niveles hormonales se debe a la salida excesiva de hormonas desde una glándula que no es hiperactiva, es preferible el término de *tirotoxicosis*. No obstante, la costumbre tiende a hacer que estos términos sean equivalentes. Con independencia de la denominación empleada, el síndrome se caracteriza por nerviosismo, palpitaciones, aumento de la frecuencia cardíaca, fatigabilidad, debilidad muscular, pérdida de peso con buen apetito, diarrea, intolerancia al calor, piel caliente, transpiración excesiva, labilidad emocional, alteraciones menstruales, un temblor fino de las manos (sobre todo al extenderlas), alteraciones oculares y aumento variable del tamaño de la glándula. La tirotoxicosis puede deberse a diversos trastornos (Tabla 26-2):

- *Hiperplasia difusa* del tiroides asociada a enfermedad de Graves (representa el 85 % de los casos).
- Ingestión de *hormona tiroidea exógena* (administrada por hipotiroidismo).

**Tabla 26-2. TRASTORNOS ASOCIADOS CON EL HIPERTIROIDISMO**

### Frecuentes

Hiperplasia tóxica difusa (enfermedad de Graves)  
Bocio multinodular tóxico  
Adenoma tóxico

### Raros

Tiroiditis aguda o subaguda  
Carcinoma tiroideo hiperfuncionante  
Coriocarcinoma o mola hidatidiforme  
Adenoma hipofisario secretor de hormona estimulante del tiroides  
Tirotoxicosis neonatal asociada a enfermedad de Graves inatema  
Estruma ovárico (terstoma ovárico con tejido tiroideo)  
Hipertiroidismo inducido por el yodo  
Hipertiroidismo iatrogénico (exógeno)



- *Bocio multinodular* hiperfuncional.
- *Adenoma* tiroideo hiperfuncional.
- *Tiroiditis*.

A veces, se utilizan los términos *hipertiroidismo primario* y *secundario* para diferenciar los hipertiroidismos debidos a una anomalía intrínseca del tiroides de los secundarios a procesos externos a la glándula, como los tumores hipofisarios secretores de TSH. Entre las causas menos frecuentes de hipertiroidismo secundario se encuentra la secreción de cantidades excesivas de hormona tiroidea por un tiroides ectópico en un teratoma ovárico (estruma ovárico).

**Evolución clínica.** Las manifestaciones clínicas del hipertiroidismo consisten en los cambios relacionados con el *estado hipermetabólico* inducido por el exceso de hormona tiroidea, asociados a los relacionados con la hiperactividad del *sistema nervioso simpático*. Los niveles excesivos de hormona tiroidea inducen un incremento de la tasa de metabolismo basal. *Entre las manifestaciones más precoces y más constantes del hipertiroidismo se encuentran las cardíacas*<sup>16</sup>. Los pacientes con hipertiroidismo pueden tener un aumento del gasto cardíaco, debido tanto al incremento de la contractilidad del corazón como al aumento de las necesidades de oxígeno en los tejidos periféricos. Son frecuentes la taquicardia, las palpitaciones y la cardiomegalia. También son frecuentes las arritmias, especialmente la fibrilación auricular, aún más en pacientes ancianos. No se conoce con exactitud el origen de estas arritmias. Puede producirse una insuficiencia cardíaca congestiva, especialmente en ancianos con enfermedades cardíacas previas. Las lesiones del miocardio, como focos de infiltración por linfocitos o eosinófilos, ligera fibrosis intersticial, degeneración grasa de las miofibrillas, y aumento del tamaño y número de las mitocondrias son, asimismo, alteraciones descritas en estos casos. Estos cambios no son frecuentes y no se ha descartado de manera rigurosa otra posible patogenia simultánea, por lo que el debate sobre la llamada *miocardiopatía tirotóxica* aún continúa.

Otras manifestaciones orgánicas consisten en: atrofia e infiltración grasa de los músculos esqueléticos, a veces con infiltrados linfocitarios intersticiales focales; mínima esteatosis hepática, acompañada en ocasiones de ligera fibrosis periportal y un leve infiltrado linfocitario; osteoporosis y una hiperplasia linfoide generalizada con adenopatías.

Las *alteraciones oculares* forman parte del cuadro clínico sugestivo de hipertiroidismo. La estimulación simpática excesiva del músculo elevador del párpado superior provoca una mirada fija, con los ojos muy abiertos (Fig. 26-7). Sólo los pacientes con enfermedad de Graves sufren oftalmopatía (véase más adelante).

En el *sistema neuromuscular*, la actividad excesiva del sistema nervioso simpático produce temblor, hiperactividad, labilidad emocional, ansiedad, incapacidad para concentrarse e insomnio. Es frecuente la debilidad de los músculos, con disminución de la masa muscular.

La *piel* de los pacientes con tirotoxicosis tiende a estar caliente, húmeda y enrojecida, por aumento del aporte de sangre por la vasodilatación periférica, que pretende favorecer la pérdida de calor. Existe hipersudación, debida a la mayor producción de calor. Sólo en el hipertiroidismo de la enfermedad de Graves se encuentra la dermatopatía infiltrante, que se expondrá más adelante.



Figura 26-7

Fotografía de una paciente con hipertiroidismo. Una de las características de esta enfermedad es la mirada fija con ojos muy abiertos, debida a la hiperactividad del sistema nervioso simpático. En la enfermedad de Graves, una de las causas más importantes de hipertiroidismo, la acumulación de tejido conjuntivo laxo por detrás de los globos oculares contribuye también al aspecto protuberante de los ojos.

En el *aparato gastrointestinal*, el aumento de la actividad simpática conlleva un incremento de la motilidad. El apetito aumenta y el paciente presenta hiperfagia. A pesar de este mayor apetito, el peso disminuye, sobre todo debido al aumento del gasto energético, pero también por la mayor motilidad intestinal.

El *esqueleto* también se afecta en el hipertiroidismo. La hormona tiroidea estimula la resorción ósea, lo que se traduce en un aumento de la porosidad del hueso cortical y una reducción del volumen del trabecular. El efecto neto es una osteoporosis, de manera que los pacientes con hipertiroidismo crónico presentan un riesgo mayor de sufrir fracturas.

El diagnóstico de hipertiroidismo se establece a partir de las manifestaciones clínicas y analíticas. *El mejor sistema de detección selectiva inicial de los casos de sospecha de hipertiroidismo consiste en la determinación de la concentración sérica de TSH junto con la medición de la  $T_4$  libre (no unida)*. Los niveles de  $T_4$  libre están generalmente aumentados. Los niveles de TSH son muy sensibles a los niveles de  $T_4$  libre, por lo que descienden en los pacientes con hipertiroidismo primario (es decir, hipertiroidismo debido a una enfermedad intrínseca del tiroides). Sin embargo, los niveles de TSH no constituyen un indicador fiable de la función tiroidea en los pacientes con tirotoxicosis secundaria a enfermedades hipotálamicas o hipofisarias (p. ej., adenomas hipofisarios productores de TSH). En el estudio de los casos de sospecha de hipertiroidismo en los que las alteraciones del nivel sérico básico de TSH resultan equívocas, se recurre a la determinación de los niveles de TSH después de la inyección de TRH (*prueba de estimulación con TRH*). Una elevación normal de TSH tras la administración de TRH excluye el hipertiroidismo secundario. La medición de la *captación de yodo radiactivo* proporciona una indicación indirecta adicional del nivel de actividad en el interior de la glándula tiroides. Una variedad no habitual de hipertiroidismo es el hipertiroidismo- $T_3$  o tirotoxicosis- $T_3$ , en

el que la TSH sérica es normal. Se debe al aumento de la secreción de  $T_3$  en el tiroides y a la mayor conversión extratiroidea de  $T_4$  en  $T_3$ , lo que puede encontrarse en la enfermedad de Graves o en cualquier otra forma de hipertiroidismo primario. Las opciones terapéuticas del hipertiroidismo abarcan diversos fármacos, cada uno de los cuales actúa a través de un mecanismo diferente. Lo habitual es recurrir a: un betabloqueante, para controlar los síntomas inducidos por el aumento del tono adrenérgico; una tionamida, para bloquear la nueva síntesis de hormona, y un agente que inhiba la conversión periférica de  $T_4$  en  $T_3$ . También puede usarse yodo radiactivo, que se incorpora al tejido tiroideo y anula la función tiroidea durante períodos de 6 a 18 semanas.

## HIPOTIROIDISMO

Cualquier alteración estructural o funcional que interfiera en la producción de cantidades adecuadas de hormona tiroidea producirá *hipotiroidismo*. Éste puede ser consecuencia de defectos situados en cualquier nivel del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides y, al igual que sucede con el hipertiroidismo, puede ser primario o secundario, dependiendo de si obedece a una anomalía intrínseca del tiroides o a una enfermedad hipotalámica o hipofisaria. Las causas del hipotiroidismo pueden dividirse en varios grupos (Tabla 26-3).

La inmensa mayoría de los casos corresponde a *hipotiroidismos primarios* y su causa más frecuente, en las regiones geográficas donde no existe déficit de yodo, es la *tiroiditis autoinmunitaria crónica* o tiroiditis de Hashimoto<sup>17</sup>. La incidencia de este cuadro oscila entre el 15 y el 60 % de todos los casos de hipotiroidismo. Las lesiones del tiroides y el hipotiroidismo de la tiroiditis autoinmunitaria crónica se deben tanto a factores celulares como humorales.

*El hipotiroidismo puede aparecer tras la cirugía o la radiación tiroidea, puede deberse a fármacos o puede ocurrir como consecuencia de una enfermedad infiltrante. La resección amplia de la glándula (tiroidectomía total) para el tratamiento de un hipertiroidismo o la extirpación de una neoplasia primaria*

son causas frecuentes de hipotiroidismo. La radiación también puede destruir la glándula, tanto administrada en forma de yodo radiactivo, como tratamiento del hipertiroidismo, como por radiación exógena, como es el caso de la radioterapia externa del cuello. Los fármacos administrados de manera intencionada para reducir la secreción del tiroides (p. ej., metimazol o propiltiouracilo) pueden producir hipotiroidismo y lo mismo puede decirse de otros agentes utilizados para tratar enfermedades no tiroideas (p. ej., el litio). Por último, existen otras causas raras de hipotiroidismo, como son las enfermedades infiltrantes del tipo de la hemocromatosis, la amiloidosis o la sarcoidosis.

*El hipotiroidismo secundario se debe al déficit de TSH, y el terciario (central) se asocia al déficit de TRH.* El hipotiroidismo secundario puede ser consecuencia a cualquiera de las causas de hipopituitarismo, a menudo un tumor de la hipófisis; otras causas son, como se comentó anteriormente, la necrosis hipofisaria puerperal, los traumatismos y los tumores no hipofisarios. El hipotiroidismo central puede deberse a cualquiera de los trastornos que alteran el hipotálamo o que interfieren en la irrigación sanguínea portal hipotálamo-hipofisaria y que impiden la llegada de TRH a la hipófisis. Su causa puede ser un tumor, un traumatismo, la radioterapia o alguna de las enfermedades infiltrantes del hipotálamo. Las manifestaciones clínicas clásicas del hipotiroidismo son el cretinismo y el mixedema.

## Cretinismo

*El cretinismo* consiste en un hipotiroidismo que se desarrolla durante la lactancia o la primera infancia. El término *cretino* deriva de la palabra francesa *chrétien*, que significa cristiano o parecido a Cristo, y se aplicó a estos desafortunados niños porque se consideraba que, debido a su intenso retraso mental, eran incapaces de pecar. Antiguamente, esta enfermedad era bastante común en las áreas del mundo en que existía un déficit endémico de yodo en la dieta, por ejemplo, el Himalaya, el interior de China y África, así como en otras zonas montañosas. En los últimos años se ha reducido mucho su frecuencia, gracias a la adición de suplementos de yodo a los alimentos. En raras ocasiones, el cretinismo obedece a alteraciones congénitas del metabolismo (p. ej., déficit enzimático) que interfieren en la biosíntesis de cantidades normales de hormona tiroidea (*cretinismo esporádico*).

*Las manifestaciones clínicas del cretinismo consisten en alteración del desarrollo del sistema esquelético y del sistema nervioso central, que se manifiestan por grave retraso mental, enanismo, cara tosca, protrusión de la lengua y hernia umbilical.* La gravedad del retraso mental del cretinismo parece depender directamente del momento en el que se produce el déficit de yodo en el feto. Normalmente, las hormonas maternas, entre ellas  $T_3$  y  $T_4$ , atraviesan la placenta y resultan esenciales para el desarrollo del encéfalo fetal. Si el déficit tiroideo materno tiene lugar antes de que se desarrolle el tiroides fetal, el retraso mental será intenso. Por el contrario, el descenso de los niveles de hormonas tiroideas maternas en etapas más avanzadas del embarazo, una vez desarrollado el tiroides fetal, no impide el desarrollo normal del encéfalo del feto.

Tabla 26-3. CAUSAS DE HIPOTIROIDISMO

Insuficiencia del parénquima tiroideo	
Del desarrollo	
Lesión por radiación (yodo radiactivo, radiación externa)	
Ablación quirúrgica	
Tiroiditis de Hashimoto	
Alteración de la síntesis de hormona tiroidea	
Hipotiroidismo primario idiopático (posible bloqueo inmunitario de los receptores de TSH)	
Defectos hereditarios de la biosíntesis	
Déficit de yodo	
Fármacos (litio, yoduros, ácido <i>p</i> -aminosalicílico, otros)	
Tiroiditis de Hashimoto	
Supratiroideas	
Lesiones hipofisarias con reducción de la secreción de TSH	
Lesiones hipotalámicas que reducen la liberación de hormona liberadora de tirotropina	

TSH, hormona estimulante del tiroides.

## Mixedema

El término *mixedema* se aplica al hipotiroidismo que aparece en niños mayores o en adultos. Sus manifestaciones clínicas varían con la edad a la que se inicia el déficit. Los niños mayores presentan signos y síntomas intermedios entre los del cretinismo y los del hipotiroidismo de los adultos. En estos últimos, el cuadro comienza de manera insidiosa y puede tardar años en alcanzar la gravedad suficiente como para despertar la sospecha clínica.

Las manifestaciones clínicas del mixedema se caracterizan por la lentificación de la actividad física y mental. Los síntomas iniciales consisten en fatiga generalizada, apatía y una pereza mental que, en los primeros estadios de la enfermedad, puede simular una depresión. El lenguaje y las funciones intelectuales se hacen más lentos. Los pacientes con mixedema son *distráidos, no toleran el frío* y a menudo tienen sobrepeso. Es probable que la reducción del gasto cardíaco contribuya a la dificultad respiratoria y a la disminución de la capacidad de esfuerzo, dos molestias frecuentes en los enfermos con hipotiroidismo. La caída de la actividad simpática se traduce en estreñimiento y descenso de la sudación. La piel es fría y pálida por la disminución del aporte sanguíneo. Histológicamente, se observa una acumulación de las sustancias de la matriz, como glucosaminoglucanos y ácido hialurónico, que afecta tanto a la piel como a los tejidos subcutáneos y a diversas localizaciones viscerales. Esta acumulación se traduce en edema, mientras que la cara adopta un aspecto tosco y ancho, aumenta el tamaño de la lengua y el tono de la voz se hace más grave.

Los estudios analíticos desempeñan un papel importante en el diagnóstico del hipotiroidismo. Al igual que sucede en el hipertiroidismo, las pruebas de detección selectiva empleadas son las determinaciones de los niveles de  $T_4$  libre y de TSH. En los pacientes con hipotiroidismo franco causado por una enfermedad de la glándula tiroidea, el descenso de las concentraciones séricas de  $T_4$  y de  $T_3$  da lugar a una pérdida de la inhibición por retroalimentación de la producción de TSH en la hipófisis. En los pacientes con hipotiroidismo por enfermedad primaria del hipotálamo o la hipófisis, los niveles de TSH no están elevados. En todos los enfermos con hipotiroidismo, sea cual sea su origen, existe una *disminución de los niveles de  $T_4$* .

## TIROIDITIS

El término *tiroiditis*, o inflamación de la glándula tiroidea, engloba distintos trastornos, caracterizados todos ellos por una u otra forma de inflamación tiroidea. Algunos de ellos producen enfermedades agudas, con intenso dolor local (p. ej., las *tiroiditis infecciosas*, la *tiroiditis granulomatosa subaguda*), mientras que en otros el componente inflamatorio es relativamente escaso y predomina la disfunción tiroidea (la *tiroiditis linfocitaria subaguda [indolora]*, la *tiroiditis fibrosa [de Reidel]*).

La *tiroiditis infecciosa* puede ser aguda o crónica. Las infecciones agudas alcanzan el tiroides por vía hematogena o mediante siembra directa en la glándula, por ejemplo, a través de una fístula con el seno piriforme adyacente a la laringe. Otras infecciones del tiroides, entre ellas las producidas por

micobacterias, hongos y *Pneumocystis*, son más crónicas y suelen afectar a pacientes inmunodeprimidos. Sea cual sea su causa, la afectación inflamatoria provoca dolor y sensibilidad de comienzo agudo en la región del cuello correspondiente a la glándula, acompañados de fiebre, escalofríos y otros signos de infección. La *tiroiditis infecciosa* puede ser autolimitada o resolverse con el tratamiento adecuado. En general, no existe una afectación significativa de la función tiroidea y sus efectos residuales son escasos, salvo por posibles focos pequeños de cicatrización. En esta sección, se comentarán los tipos de *tiroiditis* más frecuentes e importantes en la práctica clínica: 1) la *tiroiditis de Hashimoto*, 2) la *tiroiditis granulomatosa subaguda* y 3) la *tiroiditis linfocitaria subaguda*.

## Tiroiditis de Hashimoto

Esta enfermedad es la causa más frecuente de hipotiroidismo en las regiones del mundo donde no existe déficit de yodo. Se caracteriza por una insuficiencia tiroidea gradual secundaria a la destrucción autoinmunitaria del tiroides. El nombre de *tiroiditis de Hashimoto* deriva del trabajo publicado en 1912 por este autor, en el que describía a pacientes con bocio e intensa infiltración linfocitaria del tiroides (es decir, *estruma linfomatosa*). La enfermedad alcanza su mayor prevalencia entre los 45 y los 65 años de edad, y es más frecuente en las mujeres que en los varones, con una proporción variable de 10:1 a 20:1. Aunque se trata sobre todo de una enfermedad de mujeres de edad relativamente avanzada, también puede afectar a niños, en los que constituye una causa importante de bocio no endémico. La enfermedad tiende a afectar a familias y la tasa de concordancia en los gemelos monocigóticos es del 30 % al 60 %. Algunos casos de *tiroiditis de Hashimoto* se asocian a HLA-DR5, mientras que la minoría, caracterizada por una intensa atrofia del tiroides, guarda relación con HLA-DR3. Estos hallazgos sugieren que dos mecanismos patogénicos distintos podrían intervenir en el desarrollo de la enfermedad. La evolución habitual de la *tiroiditis de Hashimoto* consiste en la pérdida gradual de la función tiroidea; no obstante, el proceso inflamatorio inicial puede tener la intensidad suficiente como para provocar la rotura de los folículos y un hipertiroidismo transitorio. La frecuencia de otros trastornos autoinmunitarios como el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide es mayor en los pacientes con *tiroiditis de Hashimoto* y en los que sufren una enfermedad de Graves que en la población general.

**Patogenia.** Aunque a la lesión tiroidea y al hipotiroidismo en la *tiroiditis de Hashimoto* contribuyen factores tanto celulares como humorales, se cree que el defecto fundamental de la enfermedad radica en las células T. Un modelo de este trastorno propone que las células T de los pacientes reconocen antígenos tiroideos procesados y asociados a tipos específicos de antígenos del complejo principal de histocompatibilidad (MHC, *major histocompatibility complex*). También la disminución de células T supresoras podría influir en la aparición de células T colaboradoras específicas del tiroides. Estas células T activadas desempeñan dos funciones en la enfermedad: 1) establecen interacciones con los linfocitos B y estimulan la secreción de diversos anticuerpos antitiroideos, que pueden activar mecanismos citotóxicos dependientes de anticuerpos, y 2) las células T colaboradoras podrían inducir la formación de células CD8+, que resultarían citotóxicas para las células del tiroides.

Los linfocitos B del tejido tiroideo de los pacientes con tiroiditis de Hashimoto están activados y secretan varios *autoanticuerpos* dirigidos contra antígenos tiroideos:

- **Tiroglobulina y peroxidasa tiroidea.** La tiroglobulina se sintetiza en las células foliculares y se secreta hacia la luz de los folículos tiroideos, donde se almacena en forma de coloide. La peroxidasa tiroidea se encuentra en la superficie luminal de las microvellosidades de las células epiteliales del tiroides y cataliza tanto la yodación de la tirosina como el acoplamiento de los residuos yodotirosil para formar  $T_3$  y  $T_4$ . Casi todos los pacientes con tiroiditis de Hashimoto tienen anticuerpos dirigidos tanto contra la tiroglobulina como contra la peroxidasa tiroidea, aunque estos autoanticuerpos no son específicos de la enfermedad. La inducción de tiroiditis autoinmunitaria experimental, utilizando como antígenos tiroglobulina o peroxidasa tiroidea, apoya su posible intervención en la tiroiditis de Hashimoto<sup>18</sup>.
- **Receptor de TSH.** Se trata de un receptor transmembrana acoplado a la proteína G. Al contrario de lo que sucede con los anticuerpos frente a la tiroglobulina y a la peroxidasa tiroidea, que se encuentran en pacientes con muchas otras enfermedades del tiroides, los anticuerpos frente al receptor de TSH son específicos de las enfermedades de Hashimoto y de Graves. En la primera, los anticuerpos frente al receptor de TSH bloquean la acción de la TSH, lo que explica el hipotiroidismo, mientras que en la enfermedad de Graves, los anticuerpos podrían tener una actividad estimuladora del tiroides.
- **Transportador del yodo.** El transportador del yodo interviene en la entrada de este elemento en el tiroides como primer paso para la síntesis hormonal. En algunos pacientes pueden detectarse anticuerpos frente a este transportador del yodo, que quizá desempeñen un papel en el hipotiroidismo.

Muchos de los autoanticuerpos antitiroideos fijan el complemento. Así pues, la citotoxicidad mediada por anticuerpos y dependiente del complemento podría contribuir a la destrucción del tejido tiroideo de los pacientes con enfermedad de Hashimoto. Sin embargo, la importancia de esta acción resulta dudosa, en comparación con los efectos mediados por las células T.

En la patogenia de la tiroiditis de Hashimoto se ha implicado también a la *apoptosis* mediada por el sistema Fas-FasL<sup>19</sup>. Tanto las células epiteliales normales del tiroides como las de la enfermedad de Hashimoto expresan FasL. En la glándula de la tiroiditis de Hashimoto se encuentra una abundante cantidad de interleucina IL-1 $\beta$ , que induce la expresión de Fas en las células. De esta forma, se desencadenan interacciones Fas-FasL entre las células epiteliales del tiroides y se activa el programa de muerte celular por apoptosis.

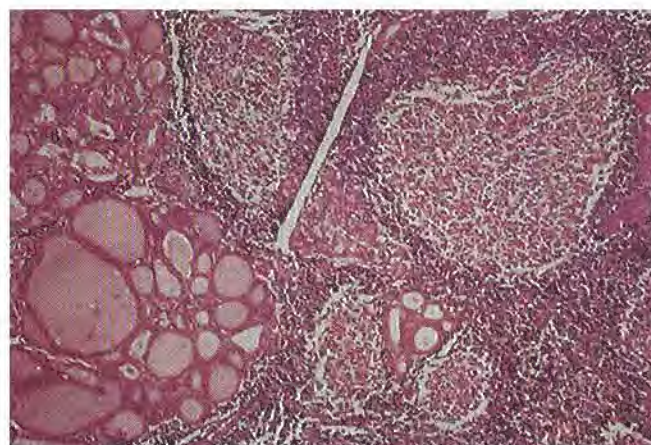


Figura 26-8

Microfotografía de la tiroiditis de Hashimoto. El parénquima tiroideo contiene un denso infiltrado linfocitario con centros germinales. También se observan folículos tiroideos residuales revestidos por células de Hürthle intensamente eosinófilas.

y centros germinales bien desarrollados (Fig. 26-8). Los folículos tiroideos son pequeños y se encuentran revestidos en muchas zonas por células epiteliales con un abundante citoplasma eosinófilo granular, llamadas células de Hürthle. El tejido conjuntivo intersticial aumenta y puede ser abundante, aunque la fibrosis no sobrepasa la cápsula de la glándula. En una variante menos frecuente, el tiroides es pequeño y atrófico, con una fibrosis más extensa.

**Evolución clínica.** La tiroiditis de Hashimoto se manifiesta clínicamente por el aumento indoloro de tamaño de la glándula, asociado generalmente a cierto grado de hipotiroidismo, en una mujer de mediana edad. El aumento del tamaño suele ser simétrico y difuso, pero en algunos casos está lo bastante localizado como para hacer sospechar una neoplasia. La evolución clínica habitual es hacia el hipotiroidismo progresivo. No obstante, en algunos casos, éste puede estar precedido por una *tirotoxicosis transitoria*, causada por la rotura de los folículos tiroideos, con liberación de las hormonas que contienen. Durante esta fase se detecta una elevación de los niveles de  $T_4$  y  $T_3$  libres; la TSH está baja y la captación de yodo radiactivo por la glándula es inferior a la normal. Cuando sobreviene el hipotiroidismo, los niveles de  $T_3$  y  $T_4$  caen progresivamente, provocando el ascenso compensador de la TSH. Los pacientes con enfermedad de Hashimoto corren mayores riesgos de desarrollar linfomas de células B.

### Tiroiditis subaguda (granulomatosa)

La tiroiditis subaguda, también llamada *tiroiditis granulomatosa* o *tiroiditis de DeQuervain*, es mucho menos frecuente que la enfermedad de Hashimoto. Alcanza su máxima frecuencia entre los 30 y los 50 años y, al igual que las demás formas de tiroiditis, afecta en mucha mayor medida a las mujeres que a los varones (3 a 5:1)<sup>20</sup>.

**MORFOLOGÍA.** El tiroides muestra un aumento difuso de tamaño, aunque en algunos casos este aumento puede ser más localizado. La cápsula se mantiene intacta y la glándula aparece bien delimitada de las estructuras adyacentes. La superficie de corte es pálida, gris bronceada, dura y algo nodular. El estudio microscópico demuestra una extensa infiltración del parénquima por un **infiltrado inflamatorio mononuclear** formado por linfocitos pequeños, células plasmáticas

**Patogenia.** Se cree que la tiroiditis subaguda se debe a una *infección viral* o que se trata de un proceso inflamatorio posviral. Casi todos los pacientes refieren antecedentes de infección de las vías respiratorias superiores inmediatamente antes de la aparición de la tiroiditis. La enfermedad tiene una incidencia estacional, con valores máximos durante el verano; además, se han descrito grupos de casos asociados al virus Coxsackie, de la parotiditis epidémica, del sarampión, adenovirus y otras enfermedades virales. En algunos grupos étnicos se ha observado una asociación bastante estrecha con HLA-B35.

Un modelo de patogenia unificada sugiere que el trastorno se debe a una infección viral que proporciona un antígeno, del propio virus o resultante de la lesión provocada por el virus en los tejidos del huésped. Este antígeno es presentado a los macrófagos en el contexto de HLA-B35 y estimula la formación de linfocitos T citotóxicos que, a su vez, lesionan las células foliculares del tiroides. Al contrario de lo que sucede en las enfermedades autoinmunitarias, la respuesta inmunitaria no se autoperpetúa, por lo que el proceso es limitado.

**MORFOLOGÍA.** La glándula puede mostrar un aumento de tamaño unilateral o bilateral, y tiene una consistencia dura, con una cápsula intacta, con algunas adherencias ligeras a las estructuras adyacentes. Al corte, las áreas afectadas son duras, de color blanco amarillento y destacan de la sustancia tiroidea normal, más elástica y de color pardo. Histológicamente, las lesiones son parcelares y dependen del estadio de la enfermedad. En la fase inicial de inflamación activa, puede haber destrucción de folículos dispersos, que son sustituidos por neutrófilos, formando microabscesos. Más adelante, aparecen las alteraciones más características en forma de agregados de linfocitos, histiocitos y células plasmáticas alrededor de los folículos tiroideos colapsados y alterados. Hay **células gigantes multinucleadas**, que engloban fragmentos de coloide (Fig. 26-9) y justifican el nombre de *tiroiditis granulomatosa*. En los estadios avanzados de la enfermedad, el infiltrado inflamatorio crónico y la fibrosis reemplazan a los focos de lesión. En la misma glándula se encuentran estadios histológicos distintos, lo que indica que, a lo largo del tiempo, se suceden varias oleadas de destrucción<sup>21</sup>.

**Evolución clínica.** La presentación de la tiroiditis subaguda puede ser brusca o gradual. Se caracteriza por dolor cervical, que puede irradiarse hacia la parte superior del cuello, la mandíbula, la garganta o los oídos, sobre todo al deglutir. La fiebre, la fatiga, el mal estado general, la anorexia y las mialgias acompañan al aumento variable del tamaño del tiroides. La inflamación tiroidea y el hipertiroidismo son transitorios y suelen disminuir al cabo de 2 a 6 semanas, incluso en ausencia de tratamiento. Esta fase puede ir seguida de un período de hipotiroidismo transitorio y generalmente asintomático de 2 a 8 semanas de duración, tras el cual hay una recuperación completa en prácticamente todos los casos.

El hipertiroidismo transitorio se debe, como sucede en otros casos de tiroiditis, a la rotura de los folículos tiroideos y consiguiente liberación excesiva de sus hormonas. Casi todos los pacientes tienen niveles séricos elevados de  $T_3$  y  $T_4$ , y bajos de TSH. La captación de yodo radiactivo es escasa, debido

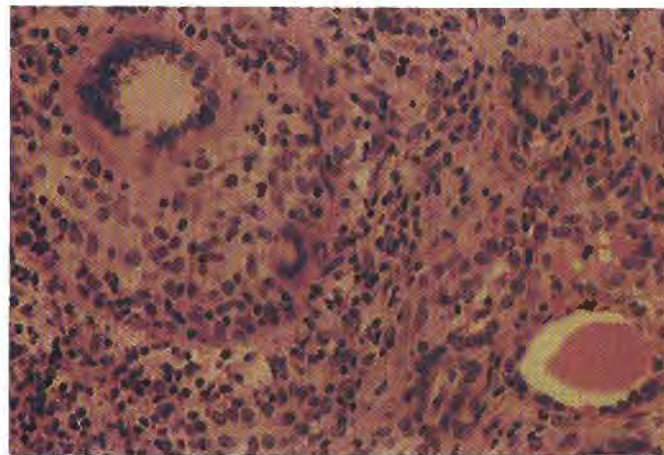


Figura 26-9

Tiroiditis subaguda. El parénquima tiroideo presenta una infiltración inflamatoria crónica con una célula gigante multinucleada (arriba a la izquierda) y un folículo coloidal (abajo a la derecha).

a la supresión de la TSH. La elevación de los niveles séricos de  $T_3$  y  $T_4$  es sólo modesta y, a diferencia de otros estados de hipertiroidismo, la captación de yodo radiactivo disminuye. Tras la recuperación, que habitualmente sucede en 6 a 8 semanas, la función tiroidea recupera la normalidad.

### Tiroiditis linfocitaria subaguda (indolora)

La *tiroiditis subaguda*, también llamada *tiroiditis indolora*, *tiroiditis silente* o *tiroiditis linfocitaria*, es una causa rara de hipertiroidismo. Suele manifestarse por un ligero hipertiroidismo, por un aumento bocioso de la glándula o por ambos. Aunque puede producirse a cualquier edad, es más frecuente en los adultos de mediana edad, sobre todo en las mujeres y especialmente en el puerperio. La frecuencia de esta forma de tiroiditis varía de manera considerable, desde el 1 % a alrededor del 10 % de los casos de hipertiroidismo.

No se conocen el origen de esta forma de tiroiditis ni el lugar que ocupa en el espectro de estas enfermedades. La tiroiditis linfocitaria subaguda se asocia a haplotipos HLA específicos, en concreto a HLA-DR3 y HLA-DR5, lo que indica una susceptibilidad hereditaria. Algunos autores la consideran una variante de la tiroiditis de Hashimoto y, para ellos, forma parte del espectro de las enfermedades autoinmunitarias del tiroides. En ambas enfermedades se observan niveles elevados de anticuerpos frente a la tiroglobulina y a la peroxidasa tiroidea, muchos pacientes tienen antecedentes familiares de enfermedades autoinmunitarias tiroideas y algunos terminan por desarrollar, años después, una tiroiditis autoinmunitaria franca. No existen pruebas que señalen hacia un agente específico, viral o de otro tipo.

**MORFOLOGÍA.** Salvo por un posible aumento ligero del tamaño, el tiroides es normal en el estudio macroscópico. El examen histológico revela un infiltrado inflamatorio multifocal, formado predominantemente

fe por linfocitos pequeños, y roturas y colapsos irregulares de folículos tiroideos. No existen células plasmáticas en abundancia ni centros germinales, por lo que, si se encuentran, deberá pensarse en la posibilidad de una enfermedad de Hashimoto.

**Evolución clínica.** La manifestación clínica más importante de la tiroiditis indolora es el hipertiroidismo. Los síntomas suelen desarrollarse a lo largo de 1 a 2 semanas y persisten durante 2 a 8 semanas, antes de desaparecer. El paciente puede presentar cualquiera de las manifestaciones habituales del hipertiroidismo (p. ej., palpitaciones, taquicardia, temblor, debilidad, fatiga). La glándula no suele ser dolorosa con la palpación, pero muestra un aumento de tamaño mínimo y difuso. No existen oftalmopatía infiltrante ni otras manifestaciones de la enfermedad de Graves (véase más adelante). Algunos enfermos no presentan ningún signo ni síntoma y el trastorno se detecta de manera incidental durante un estudio del tiroides hecho por otros motivos.

Durante los periodos de tirotoxicosis, las manifestaciones analíticas consisten en *elevación de los niveles de T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub>, y disminución de los niveles de TSH*. Al contrario que en la enfermedad de Graves, en la que se produce un aumento de la captación de yodo radiactivo, en la *tirotoxicosis asociada a la tiroiditis la captación siempre disminuye*.

Otras formas, más raras, de tiroiditis son la *tiroiditis de Reidel*, trastorno de etiología desconocida caracterizado por una extensa fibrosis que afecta tanto al tiroides como a las estructuras cervicales adyacentes. Puede asociarse a fibrosis idiopática de otras localizaciones del organismo, por ejemplo, del retroperitoneo.

## ENFERMEDAD DE GRAVES

En 1835, Graves publicó sus observaciones sobre una enfermedad caracterizada por «violentas y prolongadas palpitaciones en mujeres» asociadas a un aumento de tamaño de la glándula tiroidea<sup>22</sup>. *La enfermedad de Graves es la causa más frecuente de hipertiroidismo endógeno. Se caracteriza por una tríada de manifestaciones clínicas:*

1. *Hipertiroidismo*, debido a un aumento difuso e hiperfuncional del tiroides.
2. *Oftalmopatía infiltrante*, que provoca exoftalmos.
3. *Dermopatía infiltrante* localizada, a veces denominada mixedema pretibial, que sólo afecta a algunos pacientes.

La enfermedad de Graves alcanza su máxima incidencia entre los 20 y los 40 años, y *es hasta siete veces más frecuente en las mujeres que en los varones*. Se trata de una enfermedad muy frecuente; se calcula que en Estados Unidos afecta al 1,5 %-2 % de las mujeres. En su patogenia son importantes los factores genéticos, ya que los miembros de la familia de los pacientes muestran una incidencia mayor de la enfermedad y la tasa de concordancia entre gemelos monocigotos alcanza hasta el 60 %. La enfermedad presenta una fuerte asociación con los haplotipos HLA-B8 y HLA-DR3, aunque no se conoce la forma en que estas asociaciones incrementan la susceptibilidad.

**Patogenia.** La enfermedad de Graves es un trastorno autoinmunitario producido por autoanticuerpos dirigidos contra el receptor de TSH. Al menos algunos de estos autoanticuerpos parecen intervenir de manera directa en la patogenia de la enfermedad.

- *Anticuerpos frente al receptor de TSH*, o inmunoglobulina estimulante del tiroides (TSI, *thyroid-stimulating immunoglobulin*). Hace casi 50 años se demostró que el suero de los pacientes con enfermedad de Graves contenía una sustancia estimulante del tiroides de acción prolongada (LATS, *long-actin thyroid stimulator*), llamada así porque estimulaba la función del tiroides de una manera más lenta que la TSH. Posteriormente, se demostró que la LATS es una inmunoglobulina IgG que se une al receptor de TSH y estimula la actividad de la adenilato ciclasa, con el consiguiente aumento de la liberación de hormonas tiroideas. En casi todos los pacientes con enfermedad de Graves pueden detectarse autoanticuerpos frente al receptor de TSH. Como ya se ha mencionado, al contrario de lo que sucede con los anticuerpos antiglobulina y antiperoxidasa tiroidea, este anticuerpo es relativamente específico de la enfermedad de Graves.
- *Inmunoglobulinas estimulantes del crecimiento del tiroides*. Dirigidas también contra el receptor de TSH, las inmunoglobulinas estimulantes del crecimiento del tiroides influyen en la proliferación del epitelio de los folículos tiroideos<sup>23</sup>.
- *Inmunoglobulinas inhibitoras de la unión a TSH*. Estos anticuerpos frente al receptor de TSH impiden que esta última se una normalmente a su receptor en las células epiteliales del tiroides. En consecuencia, algunas formas de inmunoglobulinas inhibitoras de la unión a TSH ejercen una acción similar a la de ésta, con la consiguiente estimulación de la actividad de las células del epitelio tiroideo, mientras que otras formas *inhiben* realmente la función de dichas células.

El desencadenante de la reacción autoinmunitaria de la enfermedad de Graves sigue siendo desconocido, aunque en su desarrollo intervienen dos fenómenos:

- *Imitación molecular*. La imitación molecular implica una similitud estructural entre algunos agentes infecciosos o exógenos de otro tipo y proteínas de las células humanas, de forma que los anticuerpos fabricados como respuesta al agente exógeno reaccionan con una o varias proteínas del tiroides (Capítulo 7). Sin embargo, hasta la fecha no se han hallado pruebas convincentes de que la infección u otro tipo de exposiciones conduzcan directamente a la enfermedad autoinmunitaria del tiroides<sup>24</sup>.
- *Autoinmunidad primaria de células T*: las células epiteliales del tiroides pueden expresar tipos específicos de proteínas del MHC, en especial algunas relacionadas con productos del gen HLA-DR. Las células T reconocen estas proteínas del MHC asociadas a péptidos procesados derivados de antígenos tiroideos, por lo que se activan. Estas células T activadas cooperan con las células B, potenciando la formación de diversos autoanticuerpos procedentes de las células B, entre ellos anticuerpos dirigidos contra el receptor de TSH. Se ha observado que los receptores de antígenos de células T aisladas del tejido tiroideo son productos de un número limitado de familias génicas variables (V)<sup>25</sup>, lo que apoya la hipótesis según la cual las células T desem-

peñan un papel causal en la enfermedad de Graves. Estos hallazgos indican que el tejido tiroideo de los pacientes atrae y expande a las células T que poseen determinados tipos de receptores antigénicos, por lo que no se trata de una reacción inespecífica. La limitada heterogeneidad de células T en la enfermedad de Graves es similar a la observada en el tejido sinovial de los pacientes con artritis reumatoide.

También parece que la respuesta autoinmunitaria interviene en el desarrollo de la oftalmopatía infiltrante característica de la enfermedad de Graves<sup>26</sup>, en la que el volumen de los tejidos retroorbitarios y de los músculos extraoculares aumenta por la inflamación y la acumulación de componentes de la matriz extracelular, entre ellos proteoglucanos y ácido hialurónico. Estas alteraciones provocan el desplazamiento del globo ocular hacia delante y pueden interferir en la función de los músculos extraoculares.

Es probable que tanto las células T como los autoanticuerpos intervengan en el desarrollo de la oftalmopatía. En el infiltrado inflamatorio abundan las células T (CD4+ o CD8+) que pueden reaccionar con los músculos extraoculares. Se han descrito también autoanticuerpos frente a los tejidos retroorbitarios, sobre todo frente a los músculos extraoculares. La expresión del receptor de TSH en los músculos extraoculares sugiere que este receptor podría ser el antígeno involucrado en la patogenia de la oftalmopatía.

Para concluir esta exposición sobre la influencia de la autoinmunidad en la enfermedad de Graves, debe insistirse en que los trastornos autoinmunitarios del tiroides constituyen un espectro muy amplio. En dicho espectro, la enfermedad de Graves, caracterizada por hiperfunción del tiroides, se encuentra en uno de los extremos, mientras que la enfermedad de Hashimoto, caracterizada por hipotiroidismo, ocupa el extremo opuesto. En ambos cuadros son frecuentes los anticuerpos dirigidos contra antígenos tiroideos, pero sus epitopos específicos son distintos, lo que se traduce en consecuencias funcionales diferentes. A veces se produce un hipertiroidismo sobre una tiroiditis de Hashimoto preexistente, fenómeno conocido como *hashitoxicosis*. Como cabría esperar, otras enfermedades autoinmunitarias, por ejemplo el lupus eritematoso sistémico, la anemia perniciosa, la diabetes tipo I y la enfermedad de Addison, son mucho más frecuentes de lo habitual en los pacientes con enfermedad de Graves.

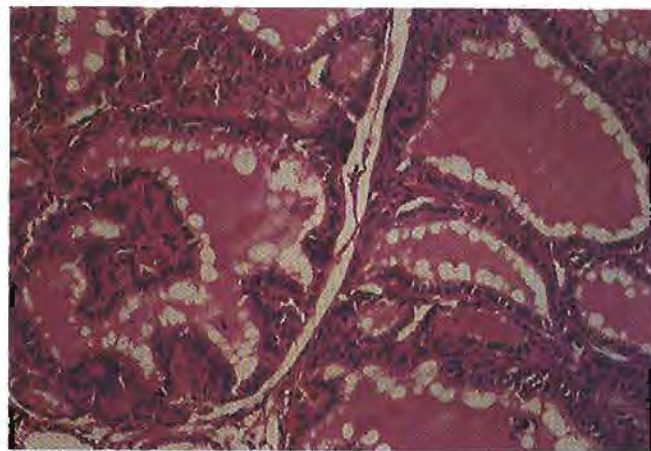


Figura 26-10

Microfotografía de una glándula con hiperplasia difusa en un caso de enfermedad de Graves. Los folículos están revestidos por células epiteliales cilíndricas altas, de gran tamaño y densamente dispuestas, de forma que se proyectan hacia la luz de los folículos. Estas células reabsorben activamente el coloide del centro de los folículos, lo que causa el aspecto festoneado del borde del coloide.

al contrario de lo que sucede en el carcinoma papilar (véase más adelante). A veces, las papilas son tan grandes que ocupan casi por completo los folículos. En el estroma interfolicular existe un llamativo incremento de tejido linfoide que, en algunas zonas, se dispone en grandes agregados formados por células B autorreactivas.

El tratamiento preoperatorio de la enfermedad de Graves altera la morfología del tiroides. Así, la administración de yodo provoca una involución del epitelio y una acumulación del coloide secundaria al bloqueo de la secreción de tiroglobulina. Por su parte, el tratamiento con el fármaco antitiroideo propiltiouracilo exagera la hipertrofia y la hiperplasia epitelial al estimular la secreción de TSH. Por tanto, el estudio histológico no permite valorar la actividad funcional de las glándulas que han recibido tratamiento médico antes de ser extirpadas.

Las alteraciones del tejido extratiroideo consisten en una hiperplasia linfoide generalizada. El corazón puede mostrar hipertrofia y desarrollar alteraciones isquémicas, sobre todo en pacientes con cardiopatía isquémica previa. En los enfermos con oftalmopatía, los tejidos de la órbita aparecen edematosos debido a la presencia de mucopolisacáridos hidrófilos. Además, existen infiltración linfocitaria y fibrosis. Inicialmente, los músculos orbitarios están edematosos, pero en fases más avanzadas de la evolución de la enfermedad pueden hallarse sustituidos por fibrosis.

**Evolución clínica.** Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Graves son las atribuibles a la *tirotoxicosis*, además de las propias de dicha enfermedad, es decir, la *hiperplasia difusa del tiroides*, la *oftalmopatía* y la *dermopatía*. El grado de tirotoxicosis varía de unos casos a otros y a veces puede ser menos llamativo que las demás manifestaciones de la enfermedad. Todos los casos de enfermedad de Graves se

**MORFOLOGÍA.** La glándula tiroides suele mostrar un aumento simétrico del tamaño, que se debe a la presencia de **hiperplasia e hipertrofia difusas** de las células epiteliales de los folículos tiroideos. No es raro encontrar glándulas de hasta 80 gramos de peso. El tiroides suele ser blando y liso, y su cápsula se mantiene intacta. Al corte, el parénquima tiene un aspecto carnoso y blando, similar al del músculo normal. Histológicamente, la característica dominante es el **exceso de células**. En los casos no tratados, las células epiteliales de los folículos son altas y más numerosas de lo habitual. Este hacinamiento suele dar lugar a la formación de pequeñas papilas que se proyectan hacia la luz de los folículos, donde aparecen rodeadas de coloide (Fig. 26-10). El coloide del interior de los folículos es pálido y de bordes festoneados. Las papilas carecen de centros fibrovasculares,

asocian a un aumento difuso del tamaño del tiroides. El *crecimiento tiroideo* puede ir acompañado de un incremento del flujo sanguíneo que pasa por la glándula hiperactiva, lo que a menudo da lugar a su soplo audible. La *oftalmopatía* se debe a una combinación de la hiperactividad simpática que acompaña a la tirototoxicosis y al depósito de los componentes de la matriz extracelular detrás del globo ocular. Todo ello produce una mirada fija, con unos ojos muy abiertos y protuberantes. Es frecuente la debilidad de los músculos extraoculares. La proptosis puede persistir o progresar pese al tratamiento adecuado de la tirototoxicosis y que a veces termina por causar lesiones de la córnea. La dermatopatía infiltrante o *mixedema pre-tibial*, afecta sobre todo a la piel que cubre las espinillas, donde se observan engrosamiento escamoso e induración cutáneas. Sin embargo, sólo se encuentra en una minoría de pacientes. Las lesiones cutáneas pueden consistir en pápulas o nódulos ligeramente pigmentados que, a menudo, tienen una textura de piel de naranja.

Los hallazgos analíticos de la enfermedad de Graves consisten en *elevación de los niveles de  $T_3$  y  $T_4$  libres*, con *disminución de los niveles de TSH*. Debido a la estimulación continua de los folículos tiroideos por las inmunoglobulinas estimulantes del tiroides, *la captación de yodo radiactivo aumenta y la gammagrafía con yodo radiactivo muestra una captación difusa del elemento*.

El tratamiento de la enfermedad de Graves consiste en aliviar los síntomas de hipertiroidismo inducidos por el aumento del tono  $\beta$ -adrenérgico (es decir, taquicardia, palpitaciones, temblor y ansiedad) y medidas encaminadas a reducir la síntesis de hormonas tiroideas como, por ejemplo, la administración de tiamidas (p. ej., propiltiouracilo), la ablación con yodo radiactivo o la intervención quirúrgica<sup>27</sup>.

## BOCIO DIFUSO Y MULTINODULAR

El aumento del tamaño del tiroides, o *bocio*, es la manifestación más frecuente de las enfermedades tiroideas. *Los bocios difusos o multinodulares reflejan alteraciones de la síntesis de hormonas tiroideas*, debidas en la mayoría de los casos a dietas deficitarias en yodo. La alteración de la síntesis de hormonas tiroideas causa una elevación compensadora del nivel sérico de TSH que, a su vez, produce hipertrofia e hiperplasia de las células de los folículos tiroideos y, finalmente, aumento del tamaño de la glándula. El grado de crecimiento del tiroides es proporcional a la magnitud y a la duración del déficit hormonal.

### Bocio difuso no tóxico (simple)

El bocio difuso no tóxico (simple) es una forma de bocio que afecta de manera difusa a toda la glándula, sin provocar nodulaciones. Como los folículos aumentados de tamaño están llenos de coloide, el cuadro se denomina también *bocio coloide*. La enfermedad puede tener una distribución tanto endémica como esporádica.

El *bocio endémico* se produce en zonas geográficas en las que el contenido de yodo en el suelo, el agua y los alimentos es bajo. Se utiliza el término *endémico* cuando el bocio afecta

a más del 10 % de la población de una región determinada. Es especialmente frecuente en las áreas montañosas de todo el mundo, entre ellas los Alpes, los Andes y el Himalaya. La carencia de yodo hace que la síntesis de hormona tiroidea sea escasa, produciendo un aumento compensador de TSH que provoca la hipertrofia y la hiperplasia de las células foliculares y, por tanto, el aumento bocioso de la glándula. La adición de suplementos de yodo a la dieta ha traído consigo un significativo descenso de la frecuencia y gravedad del bocio endémico.

Las variaciones de la prevalencia del bocio endémico en regiones con niveles similares de déficit de yodo apuntan hacia la existencia de otras influencias causales, especialmente de sustancias de la dieta a las que, en conjunto, se denomina *bociógenas*. Se ha comprobado que la ingestión de sustancias que interfieren, en algún nivel, con la síntesis de hormonas tiroideas, como es el exceso de calcio o los vegetales pertenecientes a las familias *Brassica* y *Cruciferae* (p. ej., col, coliflor, coles de Bruselas, nabos y mandioca) puede producir bocio, de manera que el riesgo de desarrollarlo es muy alto en las poblaciones cuya dieta básica consiste en raíces de mandioca. Esta planta contiene tiocianato, que inhibe el transporte de yodo en el interior del tiroides, por lo que agrava cualquier posible déficit simultáneo de yodo.

El *bocio esporádico* es mucho menos frecuente que el endémico. Existe un llamativo predominio en mujeres, con una incidencia máxima en la pubertad o primeros años de la vida adulta. El bocio esporádico puede deberse a varias causas, entre ellas la ingestión de sustancias que interfieren en la síntesis de hormonas tiroideas. En otros casos, el bocio puede ser secundario a defectos enzimáticos hereditarios, todos ellos autosómicos recesivos, que impiden la producción de dichas hormonas. Los cuatro más importantes son: 1) defecto del transporte de yodo, 2) defectos de organificación, 3) defectos de la deshalogenasa y 4) defecto de acoplamiento yodo-tirosina<sup>28</sup>. Sin embargo, en la mayoría de los casos de bocio esporádico no se encuentra una causa evidente.

**MORFOLOGÍA.** En la evolución del bocio difuso no tóxico pueden identificarse dos estadios, el **estadio hiperplásico** y la **involución coloide**. En el primero, la glándula tiroides muestra un aumento del tamaño difuso y simétrico, si bien modesto y rara vez superior a 100 ó 150 gramos. Los folículos están revestidos por células cilíndricas apretadas, que pueden acumularse y formar proyecciones similares a las observadas en la enfermedad de Graves. La acumulación no es uniforme en toda la glándula, y algunos folículos muestran enormes dilataciones, mientras que otros se mantienen pequeños. Si el déficit dietético de yodo aumenta posteriormente o si se produce un incremento de las demandas de hormona tiroidea, el epitelio folicular estimulado sufrirá una involución y la glándula aumentará de tamaño y se llenará de coloide (**bocio coloide**)<sup>29</sup>. En estos casos, la superficie de corte suele ser parda, algo brillante y translúcida. Histológicamente, el epitelio folicular es cúbico o aplanado y el coloide es muy abundante.

**Evolución clínica.** En los niños, el bocio esporádico causado por un defecto congénito de la biosíntesis de hormonas puede inducir un cretinismo (véase la sección sobre hipotiroi-



dismo y cretinismo). Por el contrario, el significado clínico del bocio difuso no tóxico del adulto depende en gran medida de la capacidad para lograr un estado de eutiroidismo, cosa que generalmente se consigue. Algunos pacientes poco frecuentes son hipertiroides y el nivel de la TSH está prácticamente siempre elevado, al igual que pueda estarlo en las personas con una función tiroidea en los límites de la normalidad. El aumento bocioso puede ser evidente o invisible, incluso con la cabeza elevada.

## Bocio multinodular

Con el tiempo, los episodios recidivantes de hiperplasia se combinan con los de involución para producir un crecimiento del tiroides más irregular, al que se denomina *bocio multinodular*. Prácticamente todos los bocios simples de larga evolución terminan por convertirse en bocios multinodulares. Pueden ser no tóxicos o inducir tirotoxicosis (bocio multinodular tóxico). *Los bocios multinodulares producen los aumentos de tamaño del tiroides más importantes y se confunden con la afectación neoplásica de la glándula con más frecuencia que cualquier otro tipo de enfermedad tiroidea.* Como derivan de un bocio simple, ocurren tanto en formas endémicas como en formas esporádicas, muestran la misma distribución entre mujeres y varones y tienen, presumiblemente, los mismos orígenes, aunque se manifiestan en personas de mayor edad, ya que se trata de complicaciones tardías.

La patogenia de los nódulos del bocio multinodular guarda muchas similitudes con los acontecimientos moleculares que intervienen en la formación de las neoplasias benignas del tiroides<sup>30</sup>. Como las células normales del tiroides son heterogéneas con respecto a su respuesta a la TSH y a su capacidad de replicación, el desarrollo de los nódulos podría reflejar una proliferación clonal de células con distintos potenciales de proliferación. Las células tiroideas con un potencial intrínseco de crecimiento elevado podrían verse afectadas por la activación de oncogenes, generando poblaciones de crecimiento autónomo que se expanden hasta formar un nódulo. En concordancia con este modelo, se han identificado mutaciones somáticas en un subgrupo de nódulos tiroideos, y muchos de estos nódulos, como sucede con los adenomas (véase más adelante), son de origen clonal. Sin embargo, en un mismo bocio multinodular coexisten nódulos monoclonales y policlonales<sup>31</sup>, lo que indica que distintos mecanismos patogénicos podrían actuar al mismo tiempo o que los nódulos monoclonales podrían surgir secundariamente en poblaciones policlonales gracias a una ventaja de crecimiento. En una hiperplasia folicular tan diversa, se producen nuevos folículos en los que se acumulan distintas cantidades de coloide y se crean tensiones que conducen a la rotura de aquéllos, así como de vasos sanguíneos que dan lugar a hemorragias, cicatrices y, a veces, calcificaciones. Las cicatrices crean nuevas tensiones, con lo que cíclicamente se forman nuevos nódulos. Además, la trama de estroma preexistente de la glándula puede rodear en mayor o menor medida las áreas de parénquima en expansión, lo que también contribuye a la aparición de los nódulos<sup>32</sup>.

**MORFOLOGÍA.** Los bocios multinodulares se caracterizan por aumentos de tamaño asimétricos y multilobulados, de forma que la glándula puede llegar a

pesar más de 200 gramos (Fig. 26-11). El patrón de crecimiento es muy imprevisible y puede afectar mucho más a un lóbulo que al otro, produciendo una presión lateral sobre las estructuras de la línea media como la tráquea o el esófago. En otros casos, el bocio crece por detrás del esternón y las clavículas, dando lugar al **bocio intratorácico** o **sumergido**. A veces, se esconde detrás de la tráquea y el esófago y en otros casos sólo sobresale un nódulo, dando la impresión de que existe un nódulo solitario. Al corte, se observan nódulos irregulares que contienen cantidades variables de coloide gelatinoso y pardo. Es frecuente encontrar alteraciones regresivas, sobre todo en las lesiones antiguas, como áreas de hemorragia, fibrosis, calcificación y formaciones quísticas. Microscópicamente, la glándula está formada por folículos con abundante coloide y revestidos por epitelio aplanado e inactivo, junto a áreas de hipertrofia e hiperplasia epitelial, acompañadas de las alteraciones degenerativas antes mencionadas.

**Evolución clínica.** Las manifestaciones clínicas dominantes del bocio son las causadas por el *efecto de masa* de la glándula aumentada de tamaño. Además de los evidentes efectos estéticos que produce una gran masa en el cuello, el bocio puede provocar obstrucción de la vía respiratoria, disfagia y compresión de los grandes vasos del cuello y de la parte superior del tórax. La mayoría de los pacientes son eutiroides, pero una minoría sustancial desarrollan nódulos hiperfuncionantes, con el consiguiente bocio multinodular tóxico con *hipertiroidismo*. Este cuadro, también conocido como *síndrome de Plummer*, no va acompañado de la oftalmopatía infiltrante ni de la dermopatía de la enfermedad de Graves. Con menos frecuencia, el bocio puede asociarse a signos clínicos de *hipotiroidismo*. La captación de yodo radiactivo es irregular, reflejando los distintos niveles de actividad de las diferentes regiones de la glándula. Los nódulos hiperfuncionantes concentran el yodo radiactivo y aparecen como «calientes». Los bocios son importantes también por su capacidad para enmascarar o simular enfermedades neoplásicas propias del tiroides.

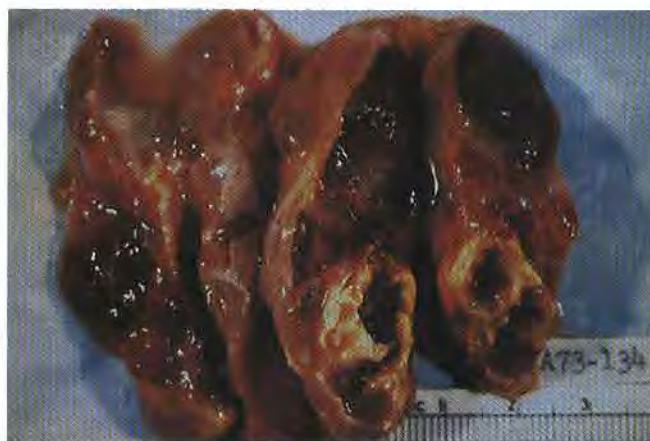


Figura 26-11

Fotografía macroscópica de un bocio nodular. La glándula aparece toscamente nodular y contiene áreas de fibrosis y quistificación.

## NEOPLASIAS DEL TIROIDES

El nódulo tiroideo solitario es un engrosamiento bien delimitado con la palpación en una glándula tiroidea que, por lo demás, es aparentemente normal. La incidencia de los nódulos solitarios palpables en la población adulta de Estados Unidos es del 2-4 %, aunque esta cifra es notablemente mayor en las regiones de bocio endémico. Los nódulos únicos son unas cuatro veces más frecuentes en las mujeres que en los varones y su incidencia aumenta a lo largo de toda la vida.

Desde un punto de vista clínico, la posibilidad de una enfermedad neoplásica es un motivo importante de preocupación en los pacientes con nódulos tiroideos. Afortunadamente, la inmensa mayoría de los nódulos solitarios del tiroides son lesiones benignas, bien adenomas foliculares, bien lesiones localizadas no neoplásicas (p. ej., hiperplasia nodular, quiste simple o focos de tiroiditis). Cuando son nódulos neoplásicos, más del 90 % de las veces corresponden a adenomas. Por el contrario, los carcinomas del tiroides son raros y constituyen menos del 1 % de los nódulos solitarios, con un número total de 15 000 casos nuevos cada año (en Estados Unidos). Además, como se verá más adelante, la mayoría son poco agresivos, por lo que la supervivencia a los 20 años supera el 90 %. Existen varios criterios que pueden proporcionar indicaciones sobre la naturaleza de un nódulo concreto:

- En general, los nódulos solitarios tienen más probabilidades de ser neoplásicos que los nódulos múltiples.
- Los nódulos de los pacientes jóvenes tienen mayores probabilidades de ser neoplásicos que los que se encuentran en pacientes de edades más avanzadas.
- Los nódulos de los varones tienen más probabilidades de ser neoplásicos que los de las mujeres.
- El antecedente de tratamiento previo con radioterapia en el área de cabeza y cuello se asocia a una mayor incidencia de neoplasias malignas del tiroides.
- Los nódulos que captan yodo radiactivo en los estudios de imagen (nódulos calientes) tienen más probabilidades de ser benignos que malignos.

Sin embargo, el significado de estos rasgos generales es escaso cuando se valora a un paciente determinado, al que el diagnóstico a tiempo de una lesión maligna, por infrecuente que sea, puede salvar la vida. En último término, lo que proporciona la información definitiva sobre la naturaleza de la lesión es el estudio morfológico del nódulo mediante una punción con aguja fina y el estudio histológico de la pieza extirpada. Con este método diagnóstico, los resultados falsos positivos son raros<sup>33</sup>. En las secciones siguientes se estudiarán las principales neoplasias tiroideas, entre ellas el adenoma y el carcinoma en sus distintas formas.

### Adenomas

Los adenomas del tiroides son lesiones tumorales únicas y bien delimitadas. Con raras excepciones, derivan del epitelio folicular, por lo que podrían denominarse *adenomas foliculares*. Pueden clasificarse según su tamaño o por la presencia de folículos, así como por el tipo y grado de celularidad. Los adenomas coloides simples (macrofoliculares), que son los más

frecuentes, son muy parecidos al tejido tiroideo normal. Los restantes recapitulan estadios de la embriogénesis del tiroides normal y comparten características arquitecturales con los carcinomas foliculares. Esta clasificación es de escasa utilidad, ya que es frecuente encontrar patrones mixtos y, en definitiva, el significado clínico y biológico es igual en todos ellos. Clínicamente, puede resultar difícil distinguirlos, por un lado, de los focos de hiperplasia folicular y, por otro, de los menos frecuentes carcinomas foliculares. Numerosos estudios confirman que los adenomas no son precursores del cáncer, salvo en casos excepcionales.

**Patogenia.** En la patogenia de los adenomas tiroideos es importante la función del *receptor de TSH*, miembro de las siete familias de receptores transmembrana acoplados a la proteína G<sup>34</sup>. El receptor de TSH se une de manera preferente a la subunidad de la proteína Gs estimulante que, a su vez, se une al nucleótido guanina, activando la adenilato ciclasa. El aumento de los niveles intracelulares de cAMP, un segundo mensajero, activa los genes que controlan la producción de hormona tiroidea y la proliferación de las células del epitelio del tiroides.

Las *mutaciones somáticas* de algunos de los componentes de este sistema de señalización producen una estimulación crónica de la vía del cAMP, generando células que adquieren una ventaja de crecimiento. Se produce así una expansión clonal de células epiteliales específicas, que conduce a la formación de adenomas tiroideos monoclonales de funcionamiento autónomo. En el 12-38 % de los adenomas tiroideos se identifican mutaciones somáticas en Gs $\alpha$ . Dichas mutaciones inducen la activación constitutiva de la cascada del cAMP, simulando una estimulación por TSH exagerada de las células foliculares. Recuérdese que las mutaciones de este componente de la transducción de la señal se descubrieron primero en los adenomas somatotrofos hipofisarios, ya estudiados. En el receptor de tirotrópina se identificaron también distintas mutaciones que producen una activación constitutiva, y dichos cambios estructurales incrementan asimismo la producción de cAMP independiente de la tirotrópina. En conjunto, parece que las mutaciones inductoras de la activación constitutiva de la cascada del cAMP son la causa de una gran proporción (50-75 %) de los adenomas tiroideos que funcionan de manera autónoma.

**MORFOLOGÍA.** El adenoma tiroideo típico es una lesión única, esférica, encapsulada y bien delimitada del parénquima tiroideo que la rodea (Fig. 26-12). El diámetro medio de los adenomas foliculares es de unos 3 cm, pero algunos son más pequeños mientras que otros son mucho mayores (hasta 10 cm de diámetro). En las piezas recién extirpadas, el adenoma profunde sobre la superficie de corte y comprime al tiroides adyacente. Dependiendo de su celularidad y de su contenido en coloide, el color oscila entre el grisáceo y el rojo parduzco. Es frecuente encontrar áreas de hemorragia, fibrosis, calcificación y cambios quísticos similares a los observados en los bocios multinodulares, sobre todo en las lesiones grandes. Las células neoplásicas se encuentran separadas del parénquima adyacente por una cápsula intacta y bien definida. El estudio cuidadoso de la integridad de la cápsula es importante para establecer la dis-

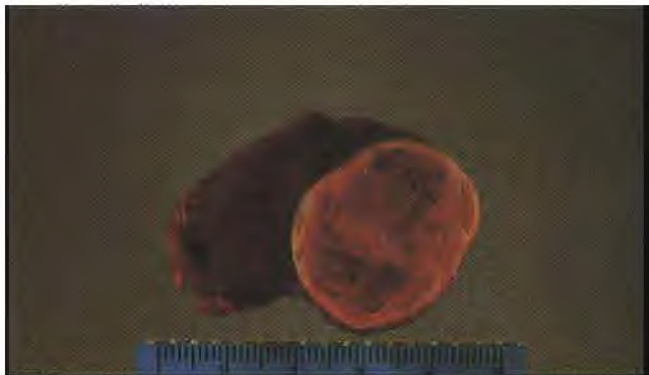


Figura 26-12

Adenoma folicular del tiroides. Se observa un nódulo solitario y bien definido.

tinción entre los adenomas foliculares y los carcinomas foliculares bien diferenciados.

Microscópicamente, las células suelen formar folículos de aspecto homogéneo que contienen coloide (Fig. 26-13). Según el grado de diferenciación de los folículos y el contenido coloide de los mismos, se distinguen varios tipos histológicos de adenomas: macrofoliculares (coloides simples), microfoliculares (fetales), embrionarios (trabeculares), de células de Hürthle (oxífilas, oncocíticas), adenomas atípicos y adenomas con papilas. Los **adenomas coloides** son lesiones con grandes folículos llenos de coloide y revestidos por epitelio aplanado. Los **adenomas fetales** tienen numerosos folículos pequeños y bien desarrollados, revestidos por epitelio aplanado y ampliamente separados por un abundante estroma laxo. Otros tienen folículos de tamaño normal revestidos por células cúbicas, con escaso tejido conjuntivo interfolicular. Los **adenomas trabeculares** están formados por grupos de células que forman cordones o

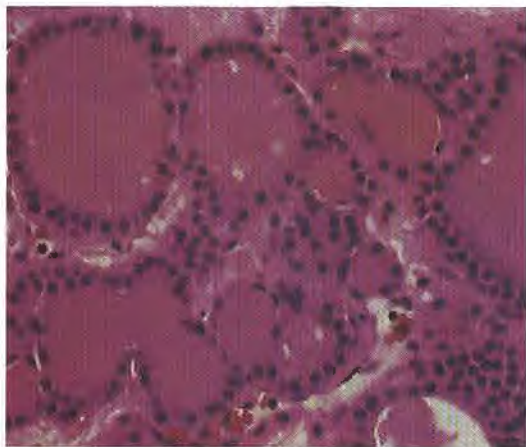


Figura 26-13

Microfotografía de un adenoma folicular. Los folículos bien diferenciados son similares a los del parénquima tiroideo normal.

trabéculas entre los que sólo se encuentran algunos folículos pequeños y abortivos. Citológicamente, las células epiteliales de todos estos tipos muestran escasas variaciones en su morfología citoplasmática y nuclear. En casos raros, los adenomas están compuestos por células fusiformes que se disponen en grupos densos y que muestran discretas variaciones de su tamaño y de la morfología de sus núcleos. Estas lesiones se han denominado adenomas de células fusiformes o **adenomas atípicos**. Sin embargo, en general, el término **adenoma atípico** se reserva para los adenomas foliculares que muestran cierto pleomorfismo y variabilidad en el tamaño de sus células y núcleos. El pleomorfismo puede ser tan marcado que se confunda con el observado en el carcinoma folicular, y es muy probable que muchas lesiones atípicas sean, en realidad, carcinomas foliculares bien diferenciados. Otra variante rara es el **adenoma de células de Hürthle**, formado por células grandes, eosinófilas y granulares, idénticas a las observadas en algunas otras lesiones no neoplásicas del tiroides (p. ej., en la tiroiditis de Hashimoto) (Fig. 26-14). Una última variedad es el llamado **adenoma papilar**, caracterizado por proyecciones papilares hacia el interior de grandes espacios foliculares o quísticos. Estas papilas pueden ser largas o ramificadas y muestran ciertas variaciones en su morfología celular. La aparición de papilas no es una característica típica de los adenomas y su presencia debe despertar la sospecha de un posible carcinoma papilar encapsulado (véase más adelante).

**Manifestaciones clínicas.** Muchos adenomas tiroideos se manifiestan como una tumoración indolora que suele descubrirse durante una exploración física sistemática. Los tumores de mayor tamaño pueden causar síntomas locales, como dificultad para la deglución.

La mayoría de los adenomas captan menos yodo radiactivo y con menor avidéz que el parénquima tiroideo normal. Por

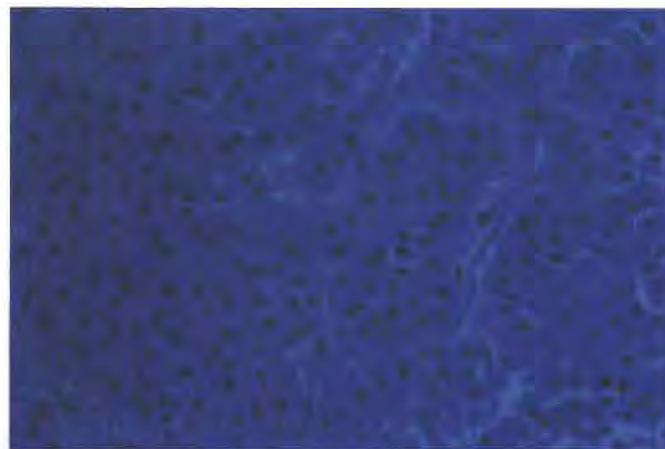


Figura 26-14

Microfotografía de un tumor de células de Hürthle. Imagen tomada a gran aumento para mostrar que el tumor está formado por células que poseen un abundante citoplasma eosinófilo y núcleos regulares y pequeños. (Cortesía de la Dra. Mary Sunday, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

tanto, en la gammagrafía con yodo radiactivo, los adenomas aparecen como nódulos *fríos* en relación con el tiroides que los rodea. Hasta el 10 % de los nódulos fríos son malignos. Por el contrario, es raro que los nódulos *calientes* lo sean. En una minoría de los casos, los adenomas pueden ser hiperfuncionantes, produciendo signos y síntomas de hipertiroidismo. Estos adenomas tienen una secreción hormonal autónoma e inhiben la liberación de tirotrópica, por lo que el tejido tiroideo extranodular entra en reposo. En los estudios de imagen con yodo radiactivo, los adenomas hiperfuncionantes aparecen como nódulos calientes en comparación con el parénquima tiroideo que los rodea, que carece de estimulación por la tirotrópica. Aunque en teoría son autónomos, algunos adenomas dependen hasta cierto punto de la TSH y es posible inducir su regresión administrando hormonas tiroideas y suprimiendo de ese modo la secreción de TSH.

Otras técnicas utilizadas en el estudio preoperatorio de los adenomas son la ecografía y la punción aspiración con aguja fina. Las presuntas lesiones de adenoma del tiroides suelen ser extirpadas quirúrgicamente y el diagnóstico definitivo de adenoma se establece tras un cuidadoso estudio histológico de la pieza reseada. Las pruebas disponibles en la actualidad indican que los carcinomas de tiroides nacen *de novo* y que los adenomas no sufren transformación maligna.

## Otros tumores benignos

Los nódulos solitarios del tiroides pueden ser también quistes<sup>33</sup> que, en su mayor parte, reflejan la degeneración quística de lesiones preexistentes, por ejemplo, un adenoma folicular; es probable que el resto se origine sobre bocios multinodulares. A menudo contienen un líquido pardo, turbio, en el que hay sangre, pigmento hemosiderina y restos celulares. Otras lesiones benignas raras son: quistes dermoides, lipomas, hemangiomas y teratomas (estos últimos, sobre todo en lactantes).

## Carcinomas

Los carcinomas del tiroides son relativamente raros en Estados Unidos, donde representan alrededor del 1.5 % de todos los cánceres. La mayoría aparece en adultos, aunque algunas formas, sobre todo los carcinomas papilares, pueden encontrarse en niños<sup>35</sup>. Entre los pacientes que desarrollan cáncer tiroideo en edades jóvenes y medias de la vida existe un predominio de mujeres, lo que probablemente esté relacionado con la expresión de receptores de estrógenos en el epitelio tiroideo neoplásico. Por el contrario, los casos infantiles y de adultos de edad avanzada muestran una distribución similar entre ambos sexos. La mayor parte de los carcinomas tiroideos están bien diferenciados. Los subtipos más importantes, junto con sus frecuencias relativas, son los siguientes:

- Carcinoma papilar (75-85 % de los casos).
- Carcinoma folicular (10-20 % de los casos).
- Carcinoma medular (5 % de los casos).
- Carcinoma anaplásico (< 5 % de los casos).

Debido a que cada una de estas variedades de carcinoma tiroideo posee características clínicas y biológicas propias, se describirán por separado.

**Patogenia.** El factor de riesgo principal para el cáncer de tiroides es la exposición a la *radiación ionizante*, sobre todo durante los dos primeros decenios de la vida<sup>36</sup>. Anteriormente, la radioterapia se utilizó generosamente en lactantes y niños para tratar múltiples lesiones de la cabeza y el cuello, entre ellas la hipertrofia amigdalina reactiva, el acné y la tiña de la cabeza. Hasta el 9 % de las personas que recibieron este tipo de tratamiento durante su infancia desarrollaron posteriormente neoplasias malignas del tiroides, generalmente varios decenios después de la exposición. La importancia de la radiación como factor de riesgo del carcinoma tiroideo se demostró por el aumento de la incidencia de carcinomas papilares en niños de las Islas Marshall después de las pruebas con la bomba atómica y, más recientemente, por el espectacular incremento en la incidencia de carcinomas tiroideos infantiles en los niños expuestos a la radiación ionizante tras el accidente nuclear de Chernobyl, en Ucrania, en 1986. En esa región de Bielorrusia, se registraron más de 100 casos de carcinomas tiroideos pediátricos entre el momento del accidente y el actual, número que supera con mucho a la incidencia habitual propia de la región.

También se han propuesto como factores predisponentes algunas enfermedades del tiroides, por ejemplo el bocio nodular y la tiroiditis autoinmunitaria (enfermedad de Hashimoto)<sup>35</sup>. Como se señaló anteriormente, existen pocos datos que apoyen que los adenomas foliculares progresen hacia el carcinoma.

En el desarrollo de algunos carcinomas del tiroides es importante la activación o la mutación de determinados *oncogenes*. Quizá el más notable sea el *protooncogén RET*, implicado tanto en los *carcinomas papilares como en los medulares* (Capítulo 8)<sup>37</sup>. El protooncogén RET codifica un receptor de la tirosina cinasa normalmente no expresado por las células foliculares del tiroides. Se han propuesto dos mecanismos de mutación para explicar la génesis de estos tumores. En muchos carcinomas papilares, especialmente los que aparecen tras la radiación, los *reordenamientos* del cromosoma 10 colocan a la porción tirosina cinasa del protooncogén RET bajo el control transcripcional de una región reguladora (promotor) de un gen que se expresa de forma constitutiva en las células epiteliales del tiroides. En estas alteraciones se pierden las secuencias normales de control del RET y la secuencias que codifican el dominio extracelular. El resultado es un gen al que se ha denominado *oncogén del carcinoma papilar del tiroides* (RET/PTC) y que expresa cantidades muy altas de la porción tirosina cinasa en las células afectadas. Este gen constitutivamente activado proporciona a las células tiroideas una señal de crecimiento no regulado.

El protooncogén RET interviene también en la génesis de los *carcinomas medulares*. Estos tumores se originan en las células parafoliculares y se comentarán con mayor detalle más adelante. El análisis estructural del gen RET en los pacientes con carcinoma medular hereditario revela *mutaciones puntuales de la línea germinal* que afectan a aminoácidos del dominio extracelular rico en cisteína y del dominio intracelular de tirosina cinasa. Estas mutaciones activan el receptor y, como el gen RET se expresa normalmente en las células parafoliculares, éstas sufren la transformación neoplásica. El gen RET está mutado en el 95 % de las familias con *MEN-2*, un trastorno hereditario consistente en una tríada de carcinoma medular del tiroides, feocromocitoma e hiperparatiroidismo (véase más adelante).

La frecuencia de las mutaciones puntuales activadoras del gen RAS es similar en los adenomas y en los carcinomas del tiroides, lo que indica que estas alteraciones representan un acontecimiento inicial en la tumorigénesis tiroidea<sup>38</sup>. Por el contrario, las mutaciones puntuales que producen inactivación del gen supresor tumoral *p53* son raras en los carcinomas bien diferenciados del tiroides, pero frecuentes en los anaplásicos (indiferenciados)<sup>39</sup>.

## CARCINOMA PAPILAR

El carcinoma papilar es la forma más frecuente de cáncer del tiroides. Puede aparecer a cualquier edad, aunque predomina entre los decenios tercero y quinto de la vida. Constituye la inmensa mayoría de los carcinomas de tiroides asociados con una exposición previa a la radiación ionizante<sup>36</sup>. En los pacientes con síndrome de Gardner (poliposis adenomatosa familiar del colon) o con enfermedad de Cowden (bocio familiar y hamartomas cutáneos) existe una elevada incidencia de carcinomas papilares.

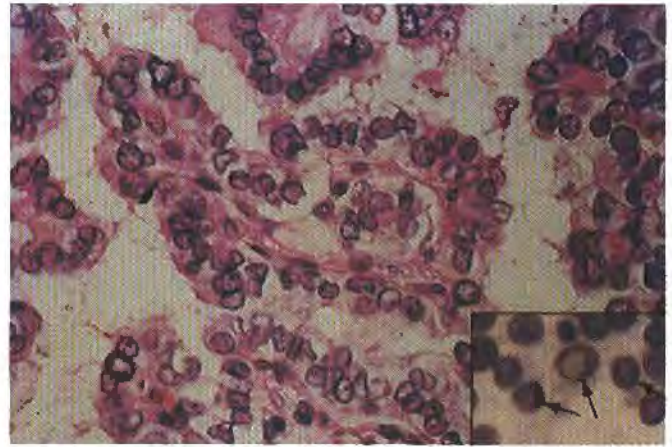


Figura 26-15

Carcinoma papilar del tiroides. Este caso concreto contiene papilas bien formadas y revestidas por células con los característicos núcleos de aspecto vacío, según lo que a veces se denomina *núcleo en ojo de la huérfana Annie*. *Recuadro*: células obtenidas por punción aspiración con aguja fina de un carcinoma papilar. En las preparaciones citológicas se observan las características inclusiones intranucleares (flechas). (Cortesía del Dr. Edmund Cibas, Brigham & Women's Hospital, Boston.)

**MORFOLOGÍA.** Los carcinomas papilares pueden ser lesiones únicas o múltiples. Algunos pueden estar bien circunscritos e incluso encapsulados, mientras que otros infiltran el parénquima adyacente y poseen bordes mal definidos. Pueden contener áreas de fibrosis y calcificaciones y a menudo son quísticos. La superficie de corte puede aparecer granular y a veces contiene focos papilares visibles macroscópicamente. El diagnóstico definitivo del carcinoma papilar sólo puede hacerse estudiándolo con el microscopio. Las características de las neoplasias papilares son las siguientes:

- Los carcinomas papilares pueden mostrar **papilas** ramificadas consistentes en un tallo fibrovascular sobre el que se disponen las células epiteliales cúbicas en una o en varias capas. En la mayoría de los casos, el epitelio de las papilas está formado por células cúbicas, bien diferenciadas, uniformes y ordenadas, pero en el otro extremo se encuentran casos con epitelio bastante anaplásico y con variaciones considerables de la morfología celular y nuclear. Cuando existen, las papilas del carcinoma papilar son distintas de las que aparecen en las áreas de hiperplasia. Al contrario que las lesiones papilares hiperplásicas, las papilas neoplásicas están centradas por un denso tejido fibrovascular.
- La cromatina de los núcleos de las células de los carcinomas papilares se encuentra finamente dispersa, lo que se traduce en un aspecto **ópticamente claro** o **vacío**, lo que ha llevado a la designación de núcleos en **crystal esmerilado** o **en ojo de la huérfana Annie** (Fig. 26-15). Tal como se utiliza en la actualidad, el diagnóstico de **carcinoma papilar** depende más de las características de los núcleos que de la arquitectura papilar.
- Existen inclusiones o surcos intranucleares eosinófilos que corresponden a invaginaciones del citoplasma.
- A menudo se encuentran estructuras con calcificaciones concéntricas, llamadas **cuerpos de psam-**

**moma**, en la lesión, generalmente en la parte central de las papilas. Estas estructuras casi nunca aparecen en los carcinomas foliculares y medulares, por lo que su presencia debe hacer sospechar el diagnóstico de carcinoma papilar. Se dice que, siempre que se encuentre un cuerpo de psammoma en un ganglio linfático o en los tejidos peritiroideos, debe pensarse en un carcinoma papilar **oculto**.

Existen algunas variantes de carcinoma papilar que es importante reconocer ya que, a pesar de sus diferencias, se comportan igual que el tipo habitual<sup>40</sup>. La **variante encapsulada** representa alrededor del 10 % de todas las lesiones neoplásicas. Suele limitarse al tiroides, está bien encapsulada, rara vez muestra afectación vascular o de los ganglios linfáticos cuando se diagnostica y, por tanto, su pronóstico es excelente en la mayoría de los casos. Anteriormente, estas lesiones se denominaban **adenoma papilar**.

La **variante folicular** muestra los núcleos característicos del carcinoma papilar, pero su arquitectura es casi totalmente folicular. Al igual que la mayoría de los cánceres papilares, estas lesiones no están encapsuladas e infiltran el parénquima adyacente. Los carcinomas foliculares verdaderos suelen estar encapsulados, a menudo muestran infiltración vascular o focal de la cápsula y su pronóstico es menos favorable.

Una **variante de células altas** se caracteriza por células cilíndricas altas con citoplasmas intensamente eosinófilos que recubren las papilas y las zonas de patrón folicular. Estos tumores tienden a ser grandes, con importante infiltración vascular, y a menudo se asocian a metástasis locales y a distancia. Tienden a desarrollarse en personas de edad avanzada y su pronóstico es el peor de todas las formas de carcino-

ma papilar. Debido a la eosinofilia del citoplasma, pueden ser confundidos como tumores de células de Hürthle.

Es frecuente encontrar focos de infiltración linfática, pero la afectación de los vasos sanguíneos es relativamente rara, sobre todo en las lesiones pequeñas. Se calcula que la mitad de los casos producen metástasis a los ganglios cervicales adyacentes.

**Evolución clínica.** La mayoría de los carcinomas papilares se manifiestan como nódulos tiroideos asintomáticos, pero la primera manifestación puede ser una adenopatía cervical. El carcinoma, que suele ser un nódulo único, se mueve libremente durante la deglución y resulta indistinguible de un nódulo benigno. La disfonía, la disfagia, la tos o la disnea indican que la enfermedad se encuentra en un estadio avanzado.

Para distinguir los nódulos tiroideos benignos de los malignos se utilizan distintas pruebas diagnósticas, entre ellas la gammagrafía con yodo radiactivo y la punción aspiración con aguja fina. La mayor parte de las lesiones papilares son nódulos *fríos*. Los progresos del estudio citológico han hecho de la punción aspiración con aguja fina el mejor método para distinguir los nódulos benignos de los malignos.

El pronóstico del paciente con cáncer de tiroides depende del tipo de tumor. La supervivencia global a los 10 años es del 98 % en los carcinomas papilares y del 92 % en los foliculares. Entre el 5 % y el 20 % de los pacientes sufren recidivas locales o regionales y del 10 % al 15 % desarrollan metástasis a distancia. En general, el pronóstico es menos favorable en los ancianos, en los pacientes con infiltración de los tejidos extratiroideos y en los que tienen metástasis a distancia.

## CARCINOMA FOLICULAR

Los carcinomas foliculares ocupan el segundo lugar en cuanto a frecuencia dentro del cáncer de tiroides y representan el 10-20 % de todos ellos. En general, tienden a afectar a mujeres de una edad más avanzada que los carcinomas papilares, con una incidencia máxima en los decenios quinto y sexto de la vida. Esta incidencia es mayor en las regiones donde existe déficit de yodo en la dieta, lo que indica que, en algunos casos, el bocio nodular puede predisponer al desarrollo de la neoplasia. No existen pruebas concluyentes de que los carcinomas foliculares se originen en adenomas preexistentes<sup>35, 36</sup>.

**MORFOLOGÍA.** Los carcinomas foliculares son nódulos únicos que pueden estar bien circunscritos o ser lesiones infiltrantes (Fig. 26-16). Las lesiones muy bien delimitadas son extraordinariamente difíciles de distinguir de los adenomas foliculares a simple vista. Las de mayor tamaño pueden penetrar en la cápsula e infiltrar mucho más allá de la cápsula del órgano, afectando a los tejidos cervicales adyacentes. Al corte tienen un color gris, bronceado o rosado y cuando contienen grandes folículos llenos de coloides, pueden ser algo translúcidos. A menudo se encuentran alteraciones degenerativas, como fibrosis central y focos de calcificación.



Figura 26-16

Carcinoma folicular. Superficie de corte de un carcinoma folicular que sustituye en gran parte al lóbulo tiroideo. El tumor muestra un color pardo claro y contiene pequeños focos de hemorragia.

Microscópicamente, la mayoría de los carcinomas foliculares están formados por células bastante uniformes, que se disponen en pequeños folículos ricos en coloides y que muestran un gran parecido con el tiroides normal (Fig. 26-17). En otros casos, la diferenciación folicular es menos evidente. En algunos tumores predominan células con grandes citoplasmas eosinófilos y granulares (células de Hürthle). En cualquier caso, sea cual sea el patrón, los núcleos no tienen las características típicas del carcinoma papilar y no hay cuerpos de psammoma. Es importante señalar la ausencia de estos detalles, ya que algunos carcinomas papilares pueden estar formados casi en su totalidad por folículos. Las lesiones foliculares en las que las características nucleares son las típicas de los carcinomas papilares deben ser consideradas como pertenecientes a este grupo. La infiltración amplia del parénquima tiroideo adyacente hace obvio el diagnóstico de carcinoma, pero en muchos casos la infiltración puede limitarse a focos microscópicos de la cápsula o a una invasión vascular. Cuando esto ocurre, puede ser necesario hacer un amplio muestreo histológico para diferenciar el carcinoma de un adenoma. Cuando se encuentra infiltración tanto de la cápsula como de los vasos, alrededor de la mitad de los pacientes tienen también metástasis a distancia. Cuando existen una clara extensión del tumor más allá de la cápsula e infiltración vascular, la proporción de metástasis se acerca al 75 %.

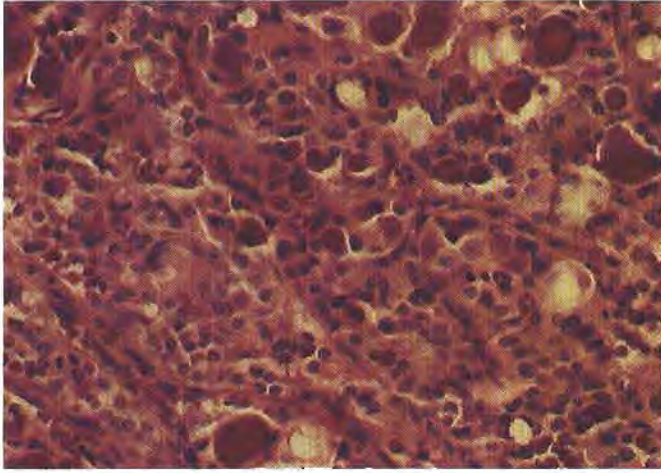


Figura 26-17

Carcinoma folicular del tiroides. Algunas luces glandulares contienen coloide reconocible.

Es menos frecuente que los carcinomas foliculares tengan una arquitectura trabecular o que formen capas sólidas de células poligonales o fusiformes. En general, en estos casos suelen encontrarse algunos folículos abortivos. Las células de estas variantes pueden tener tamaños y formas algo más irregulares, aunque la anaplasia importante es rara. Otra variante está formada, en su mayor parte o en su totalidad, por células eosinófilas oxífilas, con citoplasma abundante y núcleos redondeados u ovales relativamente uniformes, es decir, células muy similares a las de Hürthle. A pesar de la variabilidad citológica, el comportamiento biológico de todos los patrones de carcinoma folicular es similar.

**Evolución clínica.** Los carcinomas foliculares se manifiestan como nódulos indolores de crecimiento lento. Lo más frecuente es que sean nódulos *fríos* en las gammagrafías, aunque algunas de las lesiones mejor diferenciadas pueden ser hiperfuncionantes, ya que captan el yodo radiactivo y aparecen como nódulos *calientes*. Los carcinomas foliculares tienen escasa tendencia a infiltrar los vasos linfáticos, por lo que la afectación de los ganglios linfáticos es relativamente rara; por el contrario, la infiltración de los vasos sanguíneos es más frecuente y los tumores se propagan a los huesos, los pulmones, el hígado y otras localizaciones viscerales. El pronóstico depende del tamaño de la lesión primaria, de la presencia o ausencia de infiltración vascular y capsular y, hasta cierto punto, del grado de anaplasia. Los carcinomas foliculares se tratan con lobulectomía o con tiroidectomía subtotal. Como las lesiones bien diferenciadas pueden responder al estímulo de la TSH, habitualmente se administra hormona tiroidea tras la cirugía para inhibir la producción endógena de TSH. Los tumores con amplia invasión se tratan con tiroidectomía total seguida de la administración de yodo radiactivo. Las metástasis bien diferenciadas pueden captar el yodo radiactivo, lo que se aprovecha para identificarlas y suprimirlas.

## CARCINOMA MEDULAR

Los carcinomas medulares del tiroides son neoplasias *neuroendocrinas* derivadas de las células parafoliculares o células C del tiroides. Las células de los carcinomas medulares, similares a las células C normales, secretan *calcitonina*, cuya medición desempeña un papel importante en el diagnóstico y en el seguimiento postoperatorio de los pacientes<sup>42</sup>. En algunos casos, las células tumorales elaboran otras hormonas polipeptídicas, como antígeno carcinoembrionario (CEA), somatostatina, serotonina y péptido intestinal vasoactivo (VIP). En el 80 % de los casos se trata de tumores esporádicos, mientras que el resto forman parte de los síndromes MEN IIA o IIB (véase más adelante), o son tumores familiares no asociados a síndromes MEN. Las mutaciones del *protooncogén RET* en la línea germinal constituyen un hecho importante en el desarrollo de los carcinomas medulares asociados al síndrome MEN IIA. Recientemente se han identificado también mutaciones de este protooncogén en algunos casos esporádicos. Este oncogén interviene además en la génesis de los carcinomas papilares del tiroides. Los casos asociados a MEN II afectan a pacientes jóvenes, incluso a niños. Por el contrario, los carcinomas medulares esporádicos y algunos de los tumores familiares son lesiones de la vida adulta, con una incidencia máxima en el quinto y sexto decenios de la vida.

**MORFOLOGÍA.** Los carcinomas medulares pueden aparecer como lesiones únicas o múltiples, afectando a ambos lóbulos del tiroides. Las neoplasias esporádicas tienden a originarse en uno de los lóbulos (Fig. 26-18), mientras que los tumores bilaterales y **multicéntricos** son más frecuentes en los casos familiares. Los de mayor tamaño suelen contener áreas

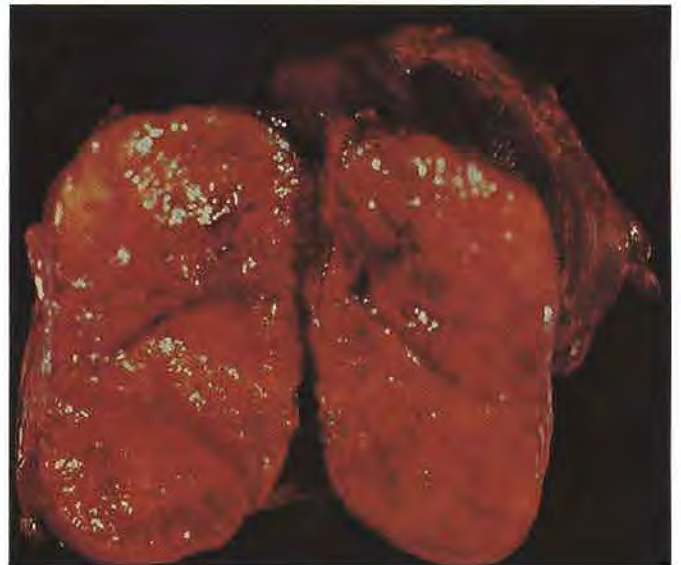


Figura 26-18

Carcinoma medular del tiroides. Es típico que estos tumores muestren un patrón sólido de crecimiento y que no estén rodeados de una cápsula de tejido conjuntivo. (Cortesía del Dr. Joseph Corson, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

de necrosis y hemorragia y pueden sobrepasar la cápsula del tiroides. En ambos tipos, el tejido tumoral es firme, de color gris bronceado pálido e infiltrante. Las lesiones de mayor tamaño pueden contener focos de hemorragia y necrosis.

Microscópicamente, están formados por células poligonales o fusiformes, que se agrupan en nidos, trabéculas o incluso folículos<sup>43</sup>. En algunos tumores se observan células pequeñas más anaplásicas, que a veces dominan el cuadro. En muchos casos se identifican **depósitos de amiloide** acelulares en el estroma adyacente, procedentes de las moléculas alteradas de calcitonina (Fig. 26-19). En el citoplasma de las células tumorales resulta fácil demostrar la calcitonina con ayuda de técnicas de inmunohistoquímica. La microscopía electrónica revela un número variable de gránulos densos rodeados de membrana en el interior del citoplasma de las células tumorales (Fig. 26-20). En el parénquima tiroideo adyacente de muchos casos familiares aparecen focos múltiples de **hiperplasia de células C** que, sin embargo, suelen faltar en los casos esporádicos.

**Evolución clínica.** Lo más frecuente es que los casos esporádicos de carcinoma medular se manifiesten como una tumoración cervical que, a veces, se asocia a efectos locales, como disfagia o disfonía. En ocasiones, las manifestaciones iniciales son las de un síndrome paraneoplásico causado por la secreción de una hormona peptídica (p. ej., diarrea secundaria a la secreción de VIP). Por el contrario, los casos familiares suelen ser asintomáticos y se descubren al estudiar a parientes de enfermos con carcinoma medular en los que se encuentran elevaciones de los niveles de calcitonina. Los carcinomas medulares esporádicos y los de los pacientes con síndrome MEN IIB son lesiones agresivas que tienden a metastatizar por vía hemática, y la supervivencia a los 5 años de los afectados es de sólo 50 %. Por el contrario, los carcinomas medulares familiares no asociados a MEN son a menudo lesiones bastante indolentes.

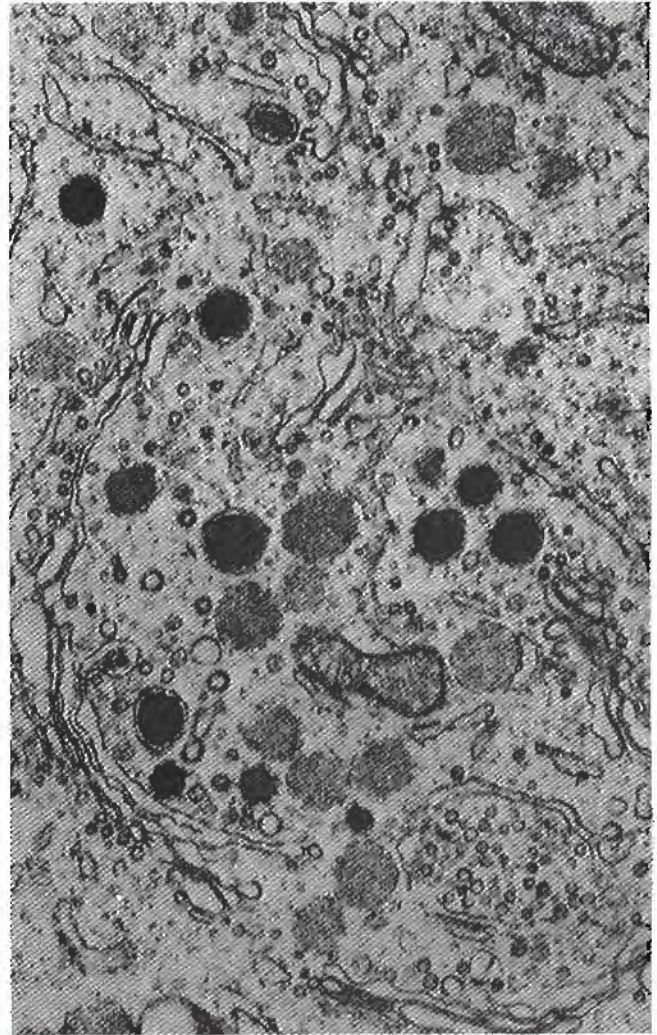


Figura 26-20

Micrografía electrónica de un carcinoma medular del tiroides. Las células contienen gránulos de secreción rodeados de membrana, donde se almacenan la calcitonina y otros péptidos (30.000×).

## CARCINOMA ANAPLÁSICO

Los carcinomas anaplásicos del tiroides son tumores indiferenciados del epitelio folicular del tiroides. En llamativo contraste con los carcinomas diferenciados, los anaplásicos son tumores agresivos, cuya mortalidad está próxima al 100 %<sup>44</sup>. Representan menos del 5 % de todos los cánceres tiroideos. Los pacientes con carcinomas anaplásicos son de edad más avanzada que los que tienen otros tipos de cáncer de tiroides y su edad media es de unos 65 años. Aproximadamente la mitad de estos enfermos tienen antecedentes de bocio multinodular y el 20 % presentaron previamente un carcinoma diferenciado. Otro 20-30 % tienen un tumor tiroideo diferenciado simultáneo, a menudo de tipo papilar. Estos hallazgos hacen pensar que el carcinoma anaplásico se desarrolla a partir de tumores más diferenciados, como consecuencia de uno o varios cambios genéticos, posiblemente por pérdida del gen supresor tumoral *p53*<sup>45</sup>.

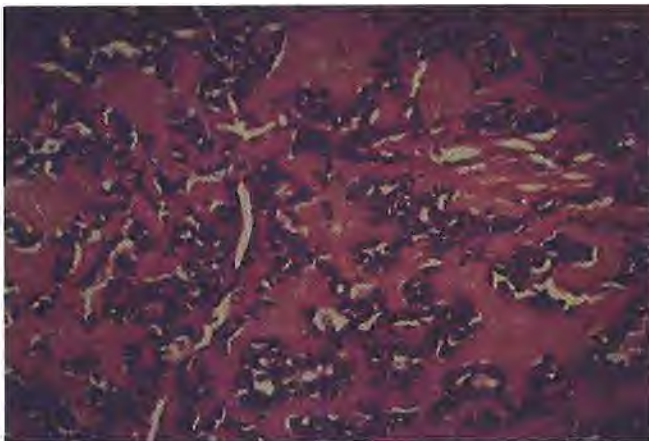


Figura 26-19

Carcinoma medular del tiroides. Es típico que estos tumores contengan amiloide, visible aquí como un material extracelular homogéneo, derivado de las moléculas de calcitonina secretadas por las células neoplásicas.



**MORFOLOGÍA.** Microscópicamente, estas neoplasias están formadas por células muy anaplásicas que pueden adoptar uno de tres patrones histológicos: 1) grandes células pleomorfas gigantes, 2) células fusiformes de aspecto sarcomatoso y 3) células anaplásicas pequeñas similares a las que se encuentran en los carcinomas de células pequeñas de otras localizaciones. Una proporción importante de estos tumores de células pequeñas corresponden en definitiva a carcinomas medulares (véase anteriormente). Los carcinomas de células pequeñas han de distinguirse asimismo de los linfomas malignos, que también pueden originarse en el tiroides y cuyo pronóstico es mucho mejor. En algunos casos pueden encontrarse focos de diferenciación papilar o folicular, lo que indica un origen a partir de un carcinoma mejor diferenciado.

**Evolución clínica.** Los carcinomas anaplásicos se manifiestan como tumores cervicales voluminosos de crecimiento rápido. En la mayoría de los casos, la enfermedad ha sobrepasado ya la cápsula del tiroides, infiltrado las estructuras cervicales adyacentes o metastatizado en los pulmones en el momento del diagnóstico. Los síntomas de compresión o de infiltración, como disnea, disfagia, disfonía y tos, son frecuentes. No existe un tratamiento eficaz del carcinoma anaplásico del tiroides y la enfermedad es invariablemente mortal. Aunque las metástasis a distancia son frecuentes, en la mayoría de

los casos la muerte se produce antes de un año a consecuencia del crecimiento agresivo y del compromiso de las estructuras vitales del cuello.

## MALFORMACIONES CONGÉNITAS

El *conducto* o *quiste tirogloso* es la malformación congénita de mayor importancia clínica. Como resto vestigial del desarrollo tubular de la glándula tiroidea, puede quedar un trayecto fistuloso persistente. Parte del túbulo se oblitera, dejando pequeños segmentos que forman quistes que pueden encontrarse a cualquier edad, incluso durante la vida adulta. En su interior se almacena un líquido mucinoso o elaro, que da lugar a tumoraciones esféricas o fusiformes, rara vez mayores de 2 a 3 cm de diámetro, localizadas en la línea media del cuello por delante de la tráquea. Los segmentos del conducto y los quistes situados en la parte superior del cuello están revestidos por epitelio escamoso estratificado, esencialmente idéntico al que cubre la porción posterior de la lengua en la región del agujero ciego. Los quistes situados en la parte inferior del cuello, más próximos a la glándula tiroidea, están revestidos por un epitelio parecido al de los folículos tiroideos. Es característico encontrar un denso infiltrado linfocitario por debajo del revestimiento epitelial. La sobreinfección puede convertir estas lesiones en cavidades abscesificadas. Es raro que den lugar a tumores malignos.



## Paratiroides

### GLÁNDULAS PARATIROIDES

Las *glándulas paratiroides* derivan de las bolsas faríngeas, de las que también procede el timo. Normalmente, las cuatro glándulas se encuentran en la íntima vecindad de los polos superiores e inferiores de los lóbulos tiroideos, pero también pueden situarse en cualquier punto a lo largo de la vía de descenso de las bolsas faríngeas, como la vaina de la carótida, el timo o cualquier lugar del mediastino anterior. Alrededor del 10 % de las personas tienen sólo dos o tres glándulas.

En el adulto, la paratiroides es un nódulo de color pardo amarillento, ovoide y encapsulado, que pesa de 35 a 40 mg. La mayor parte de la glándula está formada por *células principales* cuyo citoplasma varía, dependiendo de su contenido en glucógeno, entre rosa claro y oscuro en la tinción con hematoxilina y eosina. Son poligonales, con diámetros de 12 a 20  $\mu\text{m}$ , y poseen núcleos centrales, redondeados y uniformes. Además, contienen gránulos de secreción de *hormona paratiroidea (PTH)*. A veces estas células tienen aspecto de *agua clara*, debido a la ausencia de glucógeno. En cualquier localización de las glándulas paratiroides normales se encuentran también *células oxífilas* y oxífilas transicionales, aisladas o

formando pequeños grupos. Son algo mayores que las principales, y tienen citoplasmas acidófilos totalmente ocupados por mitocondrias. Estas células también contienen gránulos de glucógeno, pero los de secreción son muy escasos o no existen en absoluto. En los lactantes y niños, las glándulas están formadas casi en su totalidad por grupos sólidos de células principales. Sin embargo, la cantidad de grasa del estroma aumenta con la edad hasta los 25 años, momento en el que ocupa alrededor del 30 % de la glándula, proporción que se mantiene a partir entonces. La proporción precisa de grasa depende en gran medida de factores constitucionales, de forma que tienen más grasa las glándulas de las personas obesas y viceversa.

La actividad de las glándulas paratiroides está controlada más por el nivel de calcio libre (ionizado) de la sangre que por las hormonas tróficas secretadas por el hipotálamo y la hipófisis. Normalmente, el descenso de los niveles de calcio libre estimula la síntesis y secreción de *PTH*. La *PTH* circulante es un polipéptido lineal formado por 84 aminoácidos y producido por la división secuencial de una *pre-pro* forma de mayor tamaño presente en las células principales. Su actividad biológica reside en los 34 aminoácidos terminales del extremo amino. En la circulación existen otros fragmentos más pequeños y no funcionantes de la hormona que, al parecer, carecen del do-

minio amino-terminal esencial. Sin embargo, son importantes porque, aunque biológicamente inertes, contienen epitopos que reaccionan como la PTH en determinados radioinmunoanálisis.

Esta hormona se une de manera específica a un receptor de siete dominios transmembrana, que establece interacciones con las proteínas G e induce la consiguiente estimulación de la adenilato ciclasa, generación de cAMP y activación de la fosfolipasa C, con conversión del fosfato de fosfatidilinositol (PIP<sub>2</sub>) en trifosfato de inositol (IP<sub>3</sub>) y diacilglicerol (DAG)<sup>46</sup>. Las funciones metabólicas de la PTH en relación con el mantenimiento de los niveles séricos de calcio pueden resumirse de la siguiente forma:

- La PTH activa a los osteoclastos, con la consiguiente movilización del calcio de los huesos.
- Aumenta la reabsorción de calcio en el túbulo renal, contribuyendo así a la conservación del calcio libre.
- Incrementa la conversión de la vitamina D a su forma activa dihidroxi en los riñones.
- Aumenta la excreción de fósforo por la orina, con la consiguiente reducción del nivel sérico de los fosfatos.
- Potencia la absorción gastrointestinal del calcio.

El resultado neto de todas estas actividades es el aumento del nivel de calcio libre que, a su vez, inhibe la secreción posterior de PTH según un circuito clásico de retroalimentación.

La *hipercalcemia* es uno de los numerosos cambios inducidos por la elevación de los niveles de la PTH. Como se expuso en el Capítulo 8, la hipercalcemia es una complicación relativamente frecuente de los tumores malignos y se asocia tanto a los tumores sólidos como a las enfermedades hematológicas malignas, especialmente a los cánceres de mama y pulmón y al mieloma múltiple. La hipercalcemia de las enfermedades malignas se debe al aumento de la resorción ósea y consiguiente liberación de calcio. Baste decir aquí que existen dos mecanismos por lo que ello puede ocurrir: 1) *las metástasis osteolíticas y la liberación local de citocinas*, y 2) *la liberación de proteína relacionada con la PTH (PTHrP)*<sup>47</sup>.

- *Metástasis osteolíticas*. Las células tumorales y las células inflamatorias asociadas liberan citocinas, que inducen osteólisis local. El TNF- $\alpha$  y la IL-1 parecen estimular la diferenciación de precursores ya comprometidos hacia osteoclastos maduros. A menudo, los tumores fabrican IL-6, que estimula directamente la producción de osteoblastos, además de favorecer la resorción ósea mediada por la PTHrP.
- *Proteína relacionada con la PTH*. En los tumores sólidos sin metástasis óseas, la causa más frecuente de hipercalcemia es la liberación de PTHrP, una proteína inmunológicamente distinta de la PTH, pero con una estructura lo bastante similar a la de ésta como para unirse a los mismos receptores y estimular a los segundos mensajeros. Este fenómeno justifica la capacidad de la PTHrP para inducir la mayor parte de las acciones de la PTH, incluidos el aumento de la resorción ósea y la inhibición del transporte de fosfato en los túbulos proximales del riñón. En general, los pacientes con hipercalcemia secundaria a la PTHrP tienen cánceres avanzados y de mal pronóstico.

Al igual que sucede con las demás glándulas endocrinas, las alteraciones de las paratiroides se traducen tanto en hiperfunción como en hipofunción. *Las manifestaciones clínicas de*

*los tumores de las glándulas paratiroides, al contrario que en los del tiroides, suelen asociarse a la secreción excesiva de PTH más que a sus efectos de masa.*

## HIPERPARATIROIDISMO

El hiperparatiroidismo puede ser *primario* o *secundario* y, con menos frecuencia, *terciario*. El primero se debe a la producción excesiva, espontánea y autónoma de PTH, mientras que las otras dos formas son fenómenos secundarios típicos de los pacientes con insuficiencia renal crónica.

### Hiperparatiroidismo primario

El hiperparatiroidismo primario es uno de los trastornos endocrinológicos más frecuentes y constituye una causa importante de *hipercalcemia*. La frecuencia de las distintas lesiones de las paratiroides que dan lugar a hiperfunción son las siguientes:

- Adenoma: 75 a 80 %.
- Hiperplasia primaria (difusa o nodular): 10 a 15 %.
- Carcinoma de paratiroides: menos del 5 %.

El hiperparatiroidismo primario suele ser una enfermedad de los adultos, más frecuente en las mujeres que en los varones. Se calcula que su incidencia anual en Estados Unidos y Europa es de unos 25 casos por 100 000 habitantes<sup>48</sup>. La mayoría de los casos aparecen después de los 50 años de edad. En ocasiones, se encuentra un antecedente de radiación de la cabeza y el cuello producida entre 30 y 40 años antes del desarrollo del hiperparatiroidismo.

La investigación comienza a aportar conocimientos moleculares sobre la patogenia del hiperparatiroidismo primario, que en más del 95 % de los casos se debe a adenomas esporádicos o a hiperplasias esporádicas de las paratiroides. Algunos casos están relacionados con síndromes hereditarios, como el MEN I. Las células del tejido paratiroideo anormal suelen ser monoclonales, tanto en el caso de los adenomas como en el de las hiperplasias, lo que indica que en el desarrollo del tumor se produjo un primer paso importante, como es la mutación de una célula progenitora. En los *adenomas esporádicos* existen dos notables defectos cromosómicos específicos del tumor (es decir, ausentes en la línea germinal), que parecen relacionados con el origen clonal de algunos de ellos.

- *Adenoma paratiroideo 1 (PRAD1)*: el PRAD 1 codifica la ciclina D1, un regulador importante del ciclo celular. Una inversión en el cromosoma 11 da lugar a una reubicación del protooncogén PRAD 1, que se sitúa junto a secuencias reguladoras del gen 5'-PTH<sup>49</sup>. Debido a estos cambios, un elemento regulador procedente del gen 5'-PTH dirige la sobreexpresión de ciclina D1, forzando así la proliferación de las células. Este defecto se encuentra en el 10 al 20 % de los adenomas.
- *Neoplasia endocrina múltiple 1 (MEN 1)*: en la mayoría de los casos familiares de adenoma paratiroideo puede demostrarse la pérdida homocigótica de un posible gen supresor situado en el cromosoma 11q13. El gen *MEN 1* se encuen-

tra en esta región del cromosoma 11, y en 14 de 15 familias con MEN 1 se identificaron mutaciones de dicho gen<sup>50</sup>. Es importante que alrededor del 20 % de los tumores esporádicos de las paratiroides presenten una mutación del gen MEN 1, lo que indica que las mutaciones somáticas de dicho gen contribuyen al desarrollo de estos tumores, incluso fuera del contexto del síndrome MEN 1<sup>51</sup>.

Muchos de los tumores paratiroides estudiados hasta la fecha no presentan estos defectos. Además, en el hiperparatiroidismo esporádico no se encuentran mutaciones similares a las observadas en MEN IIA o IIB, lo que sugiere que también podrían estar implicados otros genes supresores tumorales.

**MORFOLOGÍA.** Las alteraciones morfológicas observadas en el hiperparatiroidismo primario abarcan tanto a las glándulas paratiroides como a otros órganos afectados por la elevación de los niveles del calcio. Los **adenomas** paratiroides son casi siempre solitarios y, al igual que las paratiroides normales, pueden encontrarse en la proximidad de la glándula tiroides o en una localización ectópica (p. ej., en el mediastino). El adenoma paratiroideo típico pesa entre 0.5 y 5 gramos, y es un nódulo bien delimitado, blando y pardo bronceado, rodeado por una cápsula fina (Fig. 26-21). Al contrario de lo que sucede en la hiperplasia primaria, las demás glándulas suelen tener un tamaño normal o algo reducido, debido a la inhibición por retroalimentación provocada por la elevación del calcio sérico. Microscópicamente, los adenomas paratiroides suelen estar formados sobre todo por células **principales** poligonales y bastante uniformes, con núcleos pequeños y centrales (Fig. 26-21). La mayoría de los casos contienen al menos algunos grupos de células de mayor tamaño, en los que hay células oxífilas u otras de citoplasma claro más abundante. También pueden encontrarse algunos folículos que recuerdan a los del tiroides. Las mitosis son raras. En

el borde del adenoma, es frecuente observar un anillo de tejido paratiroideo no neoplásico, comprimido. Al contrario que en el parénquima paratiroideo normal, los adenomas apenas contienen tejido adiposo.

La **hiperplasia primaria** puede ser esporádica o formar parte del síndrome MEN I o IIA. Aunque a veces afecta a las cuatro glándulas, lo más frecuente es que sea asimétrica y que una o dos glándulas queden aparentemente respetadas, lo que dificulta la distinción entre hiperplasia y adenoma. El peso combinado de todas las glándulas rara vez supera 1 gramo y muchas veces es inferior. Microscópicamente, el patrón más frecuente es el de hiperplasia de células principales, que puede afectar a las glándulas de forma difusa o multinodular. Con menos frecuencia, se encuentran abundantes células claras. En muchas ocasiones, existen islotes de células oxífilas y los nódulos pueden estar rodeados por delicadas bandas de tejido fibroso mal definidas. Como sucede en los adenomas, apenas existe grasa en el estroma de los focos de hiperplasia.

Los **carcinomas de paratiroides** pueden ser lesiones bastante bien circunscritas difíciles de distinguir de los adenomas o de las neoplasias más claramente infiltrantes. Estos tumores causan el aumento del tamaño de una de las glándulas paratiroides y consisten en masas irregulares blanco-grisáceas que a veces superan los 10 gramos de peso. Las células de los carcinomas de paratiroides suelen ser uniformes y no demasiado distintas de las normales. Se disponen formando patrones nodulares o trabeculares en el interior de una cápsula de tejido fibroso denso que las rodea. En general, se acepta que **es poco fiable hacer un diagnóstico de carcinoma sólo a partir de los detalles celulares, y que los únicos criterios fidedignos de malignidad son la infiltración local y las metástasis**. En la tercera parte de los casos se producen recidivas locales y en otra tercera parte, la diseminación a mayor distancia.

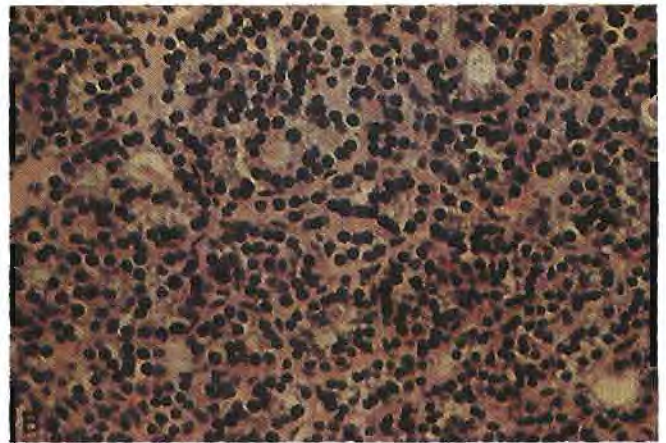


Figura 26-21

A. Adenoma paratiroideo único de células principales (imagen a poco aumento). Se observa una clara delimitación del tejido glandular residual situado bajo el tumor. B. Detalle a gran aumento de un adenoma paratiroideo de células principales. Existe cierta variabilidad en el tamaño nuclear, pero sin anaplasia; también se observa una ligera tendencia a la formación de folículos.

**Las alteraciones morfológicas de otros órganos** que merecen una mención especial son las esqueléticas y las renales. **Las alteraciones esqueléticas** consisten en una hiperplasia de osteoclastos que erosionan la matriz ósea y movilizan las sales de calcio, sobre todo en las metafisis de los huesos tubulares largos. La resorción ósea va acompañada de una mayor actividad osteoblástica y de la formación de nuevas trabéculas óseas. En muchos casos, el hueso resultante contiene trabéculas delicadas y ampliamente espaciadas que recuerdan a las de la osteoporosis. En los casos más graves, la corteza sufre un adelgazamiento macroscópicamente visible y la médula contiene mayor cantidad de tejido fibroso, al que acompañan focos de hemorragia y formación de quistes (osteítis fibrosa quística). En ocasiones, los agregados de osteoclastos, células gigantes reactivas y restos hemorrágicos forman masas que pueden confundirse con neoplasias (**tumores pardos** del hiperparatiroidismo). La hipercalcemia inducida por la PTH favorece la formación de **cálculos urinarios** (nefrolitiasis) y la calcificación del intersticio y los túbulos renales (nefralcacinosis). También en otros lugares, como el estómago, los pulmones, el miocardio y los vasos sanguíneos, pueden encontrarse calcificaciones metastásicas secundarias a la hipercalcemia.

**Evolución clínica.** El hiperparatiroidismo primario se manifiesta con uno de los dos cuadros siguientes: 1) puede ser asintomático, de forma que sólo se identifica mediante un análisis efectuado por otros motivos, o 2) los pacientes pueden tener las manifestaciones clínicas clásicas del hiperparatiroidismo primario.

**Hiperparatiroidismo asintomático.** Como en la mayoría de los pacientes en los que hay que hacer análisis de sangre por las causas más variadas suele determinarse el calcio sérico, el hiperparatiroidismo clínicamente silente suele detectarse de forma precoz. Por tanto, muchas de sus manifestaciones clásicas, sobre todo las relacionadas con la enfermedad ósea o renal, son muy poco frecuentes en la práctica clínica. *La manifestación más frecuente del hiperparatiroidismo primario es el ascenso del nivel del calcio sérico ionizado.* Los pacientes con hiperparatiroidismo primario asintomático no tienen síntomas de hiperparatiroidismo ni de hipercalcemia. Debe recordarse que existen otros cuadros que también provocan hipercalcemia. En especial, las neoplasias malignas son la causa más frecuente de hipercalcemia clínicamente significativa en los adultos, y ante la sospecha de hiperparatiroidismo han de excluirse cuidadosamente mediante los estudios clínicos y complementarios adecuados. *En los pacientes con hiperparatiroidismo primario, los niveles séricos de PTH son exageradamente altos en relación con los del calcio sérico, mientras que en la hipercalcemia producida por enfermedades no paratiroides, los niveles de PTH son bajos o indetectables.* Cuando la hipercalcemia se debe a la secreción de PTHrP por un tumor no paratiroideo, los radioinmunoanálisis específicos de PTH y de PTHrP permiten distinguir entre ambas moléculas. Otras manifestaciones analíticas atribuibles al exceso de PTH son la hipofosfatemia y el aumento de la excreción urinaria tanto de calcio como de fósforo. La enfermedad renal secundaria puede provocar la retención de los fosfatos, lo que hace que sus niveles séricos se normalicen.

**Hiperparatiroidismo primario sintomático.** Los signos y síntomas del hiperparatiroidismo reflejan los efectos combinados del aumento de la secreción de PTH y los de la hipercalcemia. Tradicionalmente, el hiperparatiroidismo primario se asocia a una constelación de síntomas que consisten en «dolores óseos, cálculos renales, molestias abdominales y alteraciones psíquicas». La presentación sintomática abarca diversas manifestaciones clínicas<sup>52</sup>.

- **La afectación ósea** consiste en dolor óseo secundario a las fracturas de los huesos debilitados por la osteoporosis o por la osteítis fibrosa quística.
- **La nefrolitiasis** (cálculos renales) afecta al 20 % de los pacientes recién diagnosticados que acuden al médico por dolor y uropatía obstructiva. Pueden encontrarse insuficiencia renal crónica y otras alteraciones de la función renal, entre ellas poliuria y polidipsia secundarias.
- Los trastornos gastrointestinales consisten en estreñimiento, náuseas, úlceras pépticas, pancreatitis y cálculos biliares.
- Las alteraciones del sistema nervioso central consisten en depresión, letargia y con el tiempo convulsiones.
- Las anomalías neuromusculares se traducen en debilidad y fatiga.
- Las manifestaciones cardíacas consisten en calcificaciones de las válvulas aórtica, mitral o ambas.

Las alteraciones más directamente relacionadas con el hiperparatiroidismo son la nefrolitiasis y la enfermedad ósea, mientras que las atribuibles a la hipercalcemia son la fatiga, la debilidad y el estreñimiento. La patogenia de muchas de las restantes manifestaciones de la enfermedad sigue siendo mal conocida.

## Hiperparatiroidismo secundario

El hiperparatiroidismo secundario aparecerá en cualquier trastorno que produzca un descenso crónico del calcio sérico, ya que esta hipocalcemia inducirá la hiperactividad compensadora de las glándulas paratiroides. *Con mucho, la insuficiencia renal es la causa más frecuente de hiperparatiroidismo secundario.* aunque otras situaciones, como la ingestión insuficiente de calcio en la dieta, la esteatorrea y el déficit de vitamina D, también pueden provocarlo. La insuficiencia renal crónica se asocia a una disminución de la excreción de fosfato que, a su vez, produce hiperfosfatemia. Los elevados niveles séricos de fósforo reducen directamente la concentración de calcio en el suero, estimulando así la actividad de las glándulas paratiroides.

**MORFOLOGÍA.** En el hiperparatiroidismo secundario, las glándulas paratiroides son hiperplásicas. Igual que en la hiperplasia primaria, el aumento de tamaño de las glándulas no siempre es simétrico. Microscópicamente, las glándulas hiperplásicas contienen un número mayor de células principales o de células con citoplasma claro y abundante (las llamadas células claras de transición) que se distribuyen de forma difusa o multinodular. El número de adipocitos es

menor. También pueden encontrarse **alteraciones óseas** similares a las del hiperparatiroidismo primario. En muchos tejidos, por ejemplo en los pulmones, el corazón, el estómago y los vasos sanguíneos, pueden observarse **calcificaciones metastásicas**.

**Evolución clínica.** Las manifestaciones clínicas del hiperparatiroidismo secundario suelen estar presididas por las propias de la insuficiencia renal crónica. Las alteraciones de los huesos (osteodistrofia renal) y los restantes cambios asociados al exceso de PTH son, por lo general, menos intensos que los del hiperparatiroidismo primario. Las calcificaciones vasculares asociadas al hiperparatiroidismo secundario pueden dar lugar, en ocasiones, a importantes lesiones isquémicas de la piel y otros órganos, proceso al que a veces se denomina *calcifilaxia*. En algunos pacientes, la actividad de las paratiroides se hace autónoma y excesiva, con la consiguiente hipercalcemia, proceso llamado *hiperparatiroidismo terciario*. En estos casos, es posible que deba recurrirse a la paratiroidectomía para controlar el hiperparatiroidismo.

## HIPOPARATIROIDISMO

El hipoparatiroidismo es mucho menos frecuente que el hiperparatiroidismo. El número de causas posibles de déficit de secreción de PTH y consiguiente hipoparatiroidismo es elevado:

- El hipoparatiroidismo *provocado quirúrgicamente* se produce cuando se extirpan de forma inadvertida todas las glándulas paratiroides durante una tiroidectomía, tras la extirpación de las paratiroides confundiendo con ganglios linfáticos, en una disección radical del cuello por un tumor maligno, o cuando se extirpa una proporción demasiado grande de tejido paratiroideo en el tratamiento de un hiperparatiroidismo terciario.
- La *ausencia congénita* de todas las glándulas, como sucede en algunas alteraciones del desarrollo, p. ej., la aplasia tímica (síndrome de DiGeorge).
- La *atrofia primaria (idiopática)* de las glándulas corresponde con toda probabilidad a una enfermedad autoinmunitaria. El 60 % de los pacientes con esta enfermedad tienen autoanticuerpos dirigidos contra el receptor sensible al calcio de las glándulas paratiroides; la unión del anticuerpo a dicho receptor puede bloquear la liberación de PTH.
- El *hipoparatiroidismo familiar* suele asociarse a candidiasis mucocutánea crónica y a insuficiencia suprarrenal primaria. Es típico que el síndrome se manifieste en niños primero con la candidiasis, a la que, varios años después, siguen el hipoparatiroidismo y, por fin, la insuficiencia suprarrenal, que aparece durante la adolescencia.

Las manifestaciones clínicas más importantes del hipoparatiroidismo son atribuibles a la hipocalcemia, y son proporcionales a la intensidad y duración de ésta.

- El síntoma clave de la hipocalcemia es la *tetania*, caracterizada por *irritabilidad neuromuscular* debida a la baja concentración sérica de calcio ionizado. Las alteraciones oscilan desde entumecimiento peribucal o parestesias (hormigueos) de la parte distal de las extremidades y espasmo carpopedal, a un laringospasmo potencialmente letal con convulsiones generalizadas. En la exploración física, los hallazgos típicos en los pacientes con irritabilidad neuromuscular son el *signo de Chvostek* y el *signo de Trousseau*. El primero puede ponerse de manifiesto en casos de enfermedad subclínica, golpeando a lo largo del trayecto del nervio facial, lo que provoca contracciones de los músculos del ojo, la boca o la nariz. La oclusión de la circulación del antebrazo y la mano con un manguito de presión inflado alrededor del brazo durante varios minutos induce un espasmo del carpo que desaparece tan pronto como se desinfla el manguito (signo de Trousseau).
- Las *alteraciones del estado mental* pueden consistir en inestabilidad emocional, ansiedad y depresión, confusión, alucinaciones y psicosis franca.
- Las *manifestaciones intracraneales* comprenden alteraciones del movimiento similares a las del Parkinson y edema de papila.
- La *afectación ocular* produce calcificación de cristalino, con la consiguiente formación de cataratas.
- Las *manifestaciones cardiovasculares* consisten en defectos de la conducción, con una prolongación característica del intervalo QT en el electrocardiograma.
- Cuando la hipocalcemia se presenta durante las primeras fases del desarrollo, se producen *alteraciones dentales*, muy características del hipoparatiroidismo, que consisten en hipoplasia dental, falta de erupción, defectos del esmalte y de la formación de las raíces y abrasión y caries dentales.

## PSEUDOHIPOPARATIROIDISMO

La resistencia de los órganos a las concentraciones normales o incluso elevadas de PTH da lugar a diversas formas de pseudohipoparatiroidismo. Las acciones de la PTH en el hueso y el riñón se llevan a cabo mediante una interacción del complejo receptor-hormona con las proteínas que captan GTP y la generación de AMP cíclico. En el pseudohipoparatiroidismo se han identificado dos tipos de defectos:

1. El *pseudohipoparatiroidismo de tipo 1* se asocia a una disminución de la respuesta del AMP cíclico a la PTH, y se debe a un déficit de proteína  $Gs\alpha$  o a anomalías de la concentración de complejo hormona-receptor<sup>51</sup>. Estos pacientes tienen cara redonda, talla corta y metacarpianos y metatarsianos cortos (osteodistrofia hereditaria de Albright).
2. El *pseudohipoparatiroidismo de tipo 2* se caracteriza por un AMP cíclico normal en respuesta a la PTH, pero con una respuesta amortiguada al segundo mensajero.

La hipocalcemia resultante induce la hiperfunción secundaria de las paratiroides, niveles séricos de PTH sorprendentemente elevados y una constelación de alteraciones del desarrollo y del esqueleto.



## Corteza suprarrenal

Las *glándulas suprarrenales* son dos órganos endocrinos formados por corteza y médula, diferentes tanto en su desarrollo como en su estructura y función. En el adulto, cada glándula pesa unos 44 gramos, pero en casos de estrés agudo, el agotamiento de lípidos hace que el peso disminuya, mientras que el estrés prolongado como, por ejemplo, la muerte tras una larga enfermedad crónica, puede inducir la hipertrofia e hiperplasia de las células corticales con aumento del peso de la glándula, que llega a duplicarse. Bajo la cápsula de las glándulas suprarrenales se encuentra una estrecha capa de zona glomerular. Una zona reticular, igualmente estrecha, rodea a la médula. Entre estas dos capas se encuentra la amplia zona fascicular, que constituye alrededor del 75 % de la totalidad de la corteza. La *corteza suprarrenal* sintetiza tres tipos distintos de esteroides (Fig. 26-22): 1) *glucocorticoides* (sobre todo cortisol), fabricados principalmente en la zona fascicular con una pequeña contribución de la zona reticular, 2) *mineralocorticoides*, de los que el más importante es la aldosterona y que se producen en la zona glomerular y 3) *esteroides sexuales* (estrógenos y andrógenos), fabricados sobre todo en la zona reticular. La *médula suprarrenal* está formada por células cromafines que sintetizan y secretan *catecolaminas*, fundamentalmente adrenalina. Las catecolaminas ejercen muchos efectos que permiten al individuo adaptarse con rapidez a los cambios del medio ambiente. En esta sección, sólo se tratarán las alteraciones de la corteza suprarrenal, mientras que las de la médula se comentarán más adelante. Las enfermedades de la corteza suprarrenal pueden diferenciarse según se asocien a hiperfunción cortical o se caractericen por hipofunción.

## HIPERFUNCIÓN DE LA CORTEZA SUPRARRENAL (HIPERADRENALISMO)

Al igual que existen tres tipos básicos de corticosteroides elaborados por la corteza suprarrenal (glucocorticoides, mineralocorticoides y esteroides sexuales), también se describen tres tipos distintos de síndromes clínicos de hiperfunción de la corteza suprarrenal: 1) el *síndrome de Cushing*, caracterizado por exceso de cortisol; 2) el *hiperaldosteronismo*, y 3) los síndromes *adrenogenitales* o virilizantes, con exceso de andrógenos. Las manifestaciones clínicas de algunos de estos síndromes se superponen porque también lo hacen algunas de las funciones de los esteroides suprarrenales.

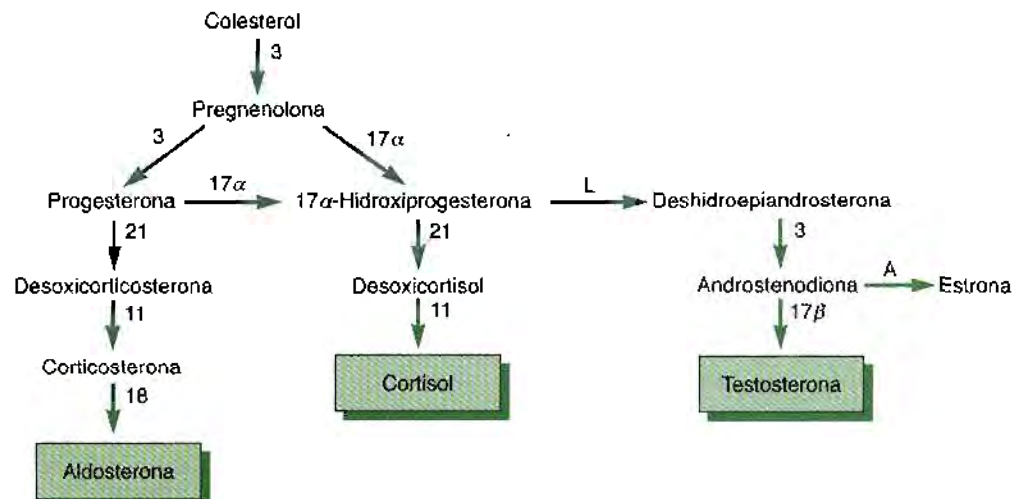
### Hipercortisolismo (síndrome de Cushing)

**Patogenia.** Este trastorno aparece asociado a las situaciones que provocan elevación de los niveles de glucocorticoides. Son cuatro las posibles fuentes del exceso de cortisol (Fig. 26-23)<sup>34</sup>, aunque, en la práctica clínica, la *mayoría de los casos de síndrome de Cushing se debe a la administración de glucocorticoides exógenos*. Las otras tres causas de hipercortisolismo pueden agruparse como síndromes de Cushing *endógenos*:

- Enfermedades hipotalámico-hipofisarias primarias asociadas a hipersecreción de ACTH.

Figura 26-22

Biosíntesis normal de los esteroides suprarrenales.



- 3 = 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa
- 17α = 17α-hidroxilasa
- 21 = 21-hidroxilasa
- 11 = 11-hidroxilasa
- 17β = 17β-hidrolasa
- L = liasa (desmolasa)
- A = aromatasa
- 18 = oxidasa

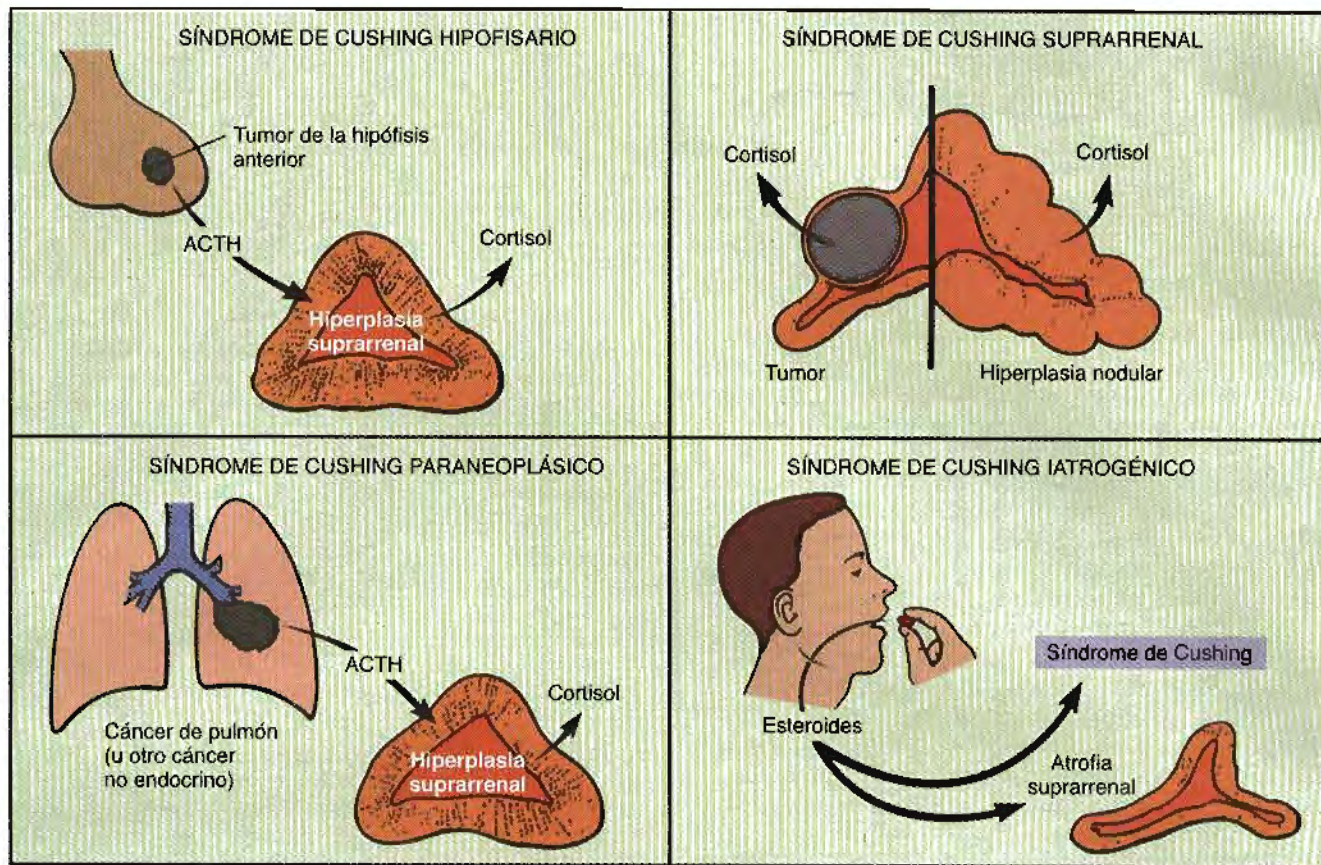


Figura 26-23

Representación esquemática de las diversas formas de síndrome de Cushing, las tres formas endógenas y la forma exógena, más frecuente (iatrogénica). ACTH, hormona adrenocorticotropa.

- Hipersecreción de cortisol por un adenoma, un carcinoma o una hiperplasia nodular suprarrenales.
- Secreción de ACTH ectópica por una neoplasia no endocrina.

La *hipersecreción primaria de ACTH* es la responsable de más de la mitad de los casos de hipercortisolismo endógeno. En honor al neurocirujano que publicó por primera vez una descripción detallada de este síndrome y su relación con la lesión hipofisaria, esta forma de síndrome de Cushing se denomina *enfermedad de Cushing*. La enfermedad es unas cinco veces más frecuente en las mujeres que en los varones, y su incidencia máxima se encuentra en los decenios tercero y cuarto de la vida. La mayoría de estos pacientes tiene un pequeño adenoma productor de ACTH que no produce efecto ocupante de espacio en el encéfalo. El adenoma responsable puede estar formado por células basófilas o cromóforas. En casi todos los casos restantes, la hipófisis anterior contiene áreas de hiperplasia de células corticotrofas, pero no un adenoma claramente definido. Existen algunos pacientes en los que la alteración hipofisaria parece consecuencia de la estimulación excesiva de la liberación de ACTH por el hipotálamo. En la enfermedad de Cushing, las glándulas suprarrenales se caracterizan por grados variables de hiperplasia nodular cortical (véase más adelante) causada

por los elevados niveles de ACTH. A su vez, la hiperplasia cortical es la responsable del hipercortisolismo.

Las *neoplasias suprarrenales primarias*, como el adenoma, el carcinoma y la hiperplasia cortical, son las responsables de alrededor de 15-30 % de los casos de síndrome de Cushing endógeno. Esta forma de síndrome de Cushing recibe también el nombre de *síndrome de Cushing independiente de la ACTH* o síndrome de Cushing suprarrenal, debido al funcionamiento autónomo de las glándulas. En los adultos, la frecuencia de los adenomas y de los carcinomas es similar, mientras que en los niños predominan los carcinomas. La hiperplasia autónoma es, como se verá más adelante, rara. Los carcinomas tienden a producir un hipercortisolismo más marcado que los adenomas o que los procesos hiperplásicos. En los casos de neoplasia unilateral, la corteza no afectada y la de la glándula contralateral sufren atrofia, debida a la supresión de la secreción de ACTH. Por tanto, el síndrome de Cushing suprarrenal se caracteriza por niveles séricos altos de cortisol y bajos de ACTH.

La *secreción de ACTH ectópica* por tumores no hipofisarios es la responsable de la mayoría de los demás casos de síndrome de Cushing. Muchas veces, el tumor responsable es un *carcinoma de células pequeñas de pulmón*, pero también otras neoplasias, entre ellas los tumores carcinoides, los carcinomas medulares del tiroides y los tumores de los islotes pancreáti-

cos, pueden producir el síndrome. Además de los tumores que elaboran ACTH ectópica, algunas neoplasias secretan un factor liberador de corticotropina que, a su vez, estimula la secreción de ACTH por la hipófisis y, por tanto, el hiperconisolismo. Al igual que en la variante hipofisaria, las glándulas suprarrenales desarrollan una hiperplasia cortical bilateral, aunque a menudo el rápido deterioro de los pacientes con este tipo de neoplasias impide que las glándulas suprarrenales lleguen a aumentar de tamaño. Esta variedad de síndrome de Cushing es más frecuente en los varones y suele aparecer en el quinto o sexto decenios de la vida.

**MORFOLOGÍA.** Las lesiones básicas del síndrome de Cushing afectan a la hipófisis y a las glándulas suprarrenales. En la **hipófisis** se producen alteraciones sea cual sea la causa y, de ellas, la más frecuente es el llamado **cambio hialino de Crooke**, secundario a los elevados niveles tanto exógenos como endógenos de glucocorticoides. El cuadro consiste en que las células de citoplasma basófilo granular que normalmente producen ACTH en el lóbulo anterior son sustituidas por otras de citoplasma homogéneo y ligeramente basófilo, por acumulación de filamentos intermedios de queratina.

La morfología de las **glándulas suprarrenales** depende de la causa del hiperconisolismo, y es posible encontrar una de las alteraciones siguientes: 1) atrofia cortical, 2) hiperplasia difusa, 3) hiperplasia nodular y 4) adenoma o, más raramente, carcinoma. Cuando el síndrome es consecuencia de la administración exógena de glucocorticoides, la supresión de la ACTH endógena se traduce en una **atrofia cortical** bilateral, debida a la falta de estimulación de las zonas fascicular y reticular. Sin embargo, en los casos de hiperconisolismo endógeno, las suprarrenales muestran hiperplasia o bien son asiento de una neoplasia. La **hiperplasia difusa** es el cuadro que se observa en el 60 al 70 % de los casos de síndrome de Cushing. El aumento de tamaño, sutil o importante, afecta a las dos glándulas, que alcanzan pesos de 25 a 40 gramos. La corteza suprarrenal muestra un engrosamiento difuso y un color amarillo secundario al aumento del tamaño y del número de las células ricas en lípidos presentes en las zonas fascicular y reticular. Es frecuente encontrar cierto grado de nodulación, aunque ésta es más pronunciada en la **hiperplasia nodular**, en la que ambas glándulas desarrollan nódulos amarillos de 0.5 a 2 cm de diámetro, diseminados por la corteza y separados por áreas de ampliación del tejido cortical. Tanto la corteza no afectada como los nódulos están formados por una mezcla de células llenas de lípidos y de células con escaso contenido lipídico, por lo que se observa cierta variabilidad en el tamaño celular y nuclear con ocasionales células binucleadas. El peso combinado de las dos suprarrenales puede alcanzar 30 a 50 gramos. Parece que este aspecto macronodular es una extensión de la hiperplasia difusa, ya que la corteza existente entre los nódulos es idéntica a la observada en la forma difusa del cuadro. La mayoría de los casos de hiperplasia se asocian a elevación de los niveles séricos de ACTH, ya sea de origen hipofisario o ectópico. En raras ocasiones, cuando no se logra detectar una elevación de los niveles de

ACTH, se sospecha que la hiperplasia se debe a la presencia de autoanticuerpos frente a los receptores de dicha hormona (igual que sucede en la enfermedad de Graves). Además, existen otras formas raras de hiperplasia nodular, más frecuentes en niños que en adultos, en las que un cuadro familiar de esta entidad se asocia a importantes depósitos de lipofusina en las células de la zona fascicular, lo que produce un color pardoneguzco de las suprarrenales y justifica el término de **enfermedad suprarrenal micronodular pigmentada**. Las **neoplasias corticosuprarrenales primarias** que producen síndrome de Cushing pueden ser benignas o malignas. Los adenomas o carcinomas de la corteza suprarrenal secretores de cortisol no son distinguibles macroscópicamente de las neoplasias no funcionantes. Tanto las lesiones benignas como las malignas son más frecuentes en las mujeres de 30 a 60 años. Los **adenomas** corticosuprarrenales son tumores amarillentos que aparecen rodeados por cápsulas finas o bien desarrolladas y que, en su mayoría, pesan menos de 30 gramos. Microscópicamente, están formados por células similares a las normales de la zona fascicular. Su morfología es idéntica a la de los adenomas no funcionantes y a los asociados a hiperaldosteronismo (véase más adelante). Por el contrario, los **carcinomas** asociados a síndrome de Cushing tienden a ser mayores que los adenomas. Son tumores no encapsulados que suelen pesar de 200 a 300 gramos y que muestran las características anaplásicas de los carcinomas, tal como se describirá más adelante. En los tumores funcionantes, tanto benignos como malignos, la corteza suprarrenal adyacente y la de la glándula contralateral es atrófica por supresión de la ACTH endógena, secundaria a los elevados niveles de cortisol.

**Evolución clínica.** Debido a su lento desarrollo en el tiempo, el síndrome de Cushing puede ser, al igual que sucede con muchas otras enfermedades endocrinas, muy sutil en sus primeras manifestaciones<sup>55</sup>. Los primeros estadios de la enfermedad consisten en hipertensión y ganancia de peso (Tabla 26-4). Con el tiempo, se desarrolla el patrón central más característico de depósito de tejido adiposo, con obesidad truncal, cara de luna llena y acumulación de grasa en la parte

**Tabla 26-4. CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DEL SÍNDROME DE CUSHING Y FRECUENCIA APROXIMADA**

Manifestaciones clínicas	Porcentaje
Obesidad central (alrededor del tronco y parte superior de la espalda)	85-90
Cara de luna llena	85
Debilidad y tendencia a la fatiga	85
Hirsutismo	75
Hipertensión	75
Piétora	75
Intolerancia a la glucosa/diabetes	75/20
Osteoporosis	75
Alteraciones neuropsiquiátricas	75-80
Alteraciones menstruales	70
Estrías cutáneas (parte inferior y lateral del abdomen)	50



posterior del cuello y superior de la espalda (*joroba de buefo*). El hiperadrenalismo produce una atrofia selectiva de las miofibrillas de contracción rápida (tipo II), que se traduce en disminución de la masa muscular, con debilidad proximal de las extremidades. Los glucocorticoides inducen gluconeogénesis e inhiben la captación de glucosa por las células, con las consiguientes *hiperglucemia, glucosuria y polidipsia*. Los efectos catabólicos del metabolismo de las proteínas consisten en pérdida de colágeno y resorción ósea. Por tanto, *la piel es frágil y fina y existe tendencia a la formación de hematomas*, las heridas cicatrizan con dificultad y hay tendencia a la formación de estrías, sobre todo en el área abdominal. La resorción ósea provoca *osteoporosis*, con dolores de espalda y mayor propensión a las fracturas. Los pacientes con síndrome de Cushing tienen una mayor tendencia a sufrir distintos tipos de infecciones, ya que los glucocorticoides inhiben la respuesta inmunitaria. Otras manifestaciones son algunos *trastornos mentales*, como cambios del estado de ánimo, depresión o una psicosis franca, así como *hirsutismo y alteraciones mentales*.

El diagnóstico analítico del síndrome de Cushing se establece por 1) el aumento del nivel de cortisol libre en la orina de 24 horas y 2) la pérdida del patrón diurno normal de secreción de cortisol. La determinación de su causa depende del nivel de ACTH sérica y de la excreción de esteroides urinarios tras la administración de dexametasona. Pueden encontrarse tres patrones:

1. En la forma más frecuente, es decir, en el síndrome de Cushing hipofisario, existe una elevación de la ACTH que no cede con la administración de una dosis baja de dexametasona. Por tanto, no existe reducción de la excreción urinaria de 17-hidroxicorticosteroides. Sin embargo, cuando se inyectan dosis altas de dexametasona, la hipófisis responde reduciendo la secreción de ACTH, lo que se refleja en una supresión de la excreción urinaria de esteroides.
2. La secreción ectópica de ACTH hace que se eleven sus niveles, pero su secreción no responde en absoluto ni a las dosis bajas ni a las dosis altas de dexametasona.
3. Cuando el síndrome de Cushing se debe a un tumor suprarrenal, la concentración de ACTH es muy baja, pues existe una inhibición por retroalimentación de la hipófisis. Al igual que en la secreción ectópica de ACTH, ni las dosis bajas ni las dosis altas de dexametasona logran suprimir la secreción de cortisol.

## Hiperadrenalismo primario

*Hiperadrenalismo primario* es un término genérico que sirve para aludir a un pequeño grupo de síndromes raros y muy emparentados que se caracterizan por una secreción excesiva y crónica de aldosterona. *La elevación de los niveles de aldosterona produce retención de sodio y excreción de potasio y, por consiguiente, hipertensión e hipopotasemia*. El hiperadrenalismo puede ser primario o secundario a una causa externa a la suprarrenal<sup>56</sup>.

El *hiperadrenalismo primario* consiste en la producción excesiva y autónoma de aldosterona, con la consiguiente inhibición del sistema renina-angiotensina y de la actividad de renina plasmática. Se debe bien a una neoplasia corticosuprarrenal productora de aldosterona, generalmente un adenoma, bien

a una hiperplasia primaria de la corteza suprarrenal (Fig. 26-24). En aproximadamente el 80 % de los casos, el hiperadrenalismo primario se debe a un adenoma secretor de aldosterona localizado en una de las glándulas suprarrenales, cuadro conocido como *síndrome de Conn*, más frecuente en adultos de edad media, sobre todo en mujeres (relación mujer:varón, 2:1).

Por el contrario, en el *hiperadrenalismo secundario*, la secreción de aldosterona se debe a la activación del sistema renina-angiotensina. Se caracteriza por el aumento de los niveles de renina plasmática y se encuentra en casos de insuficiencia cardíaca congestiva, disminución de la perfusión renal (p. ej., nefrosclerosis arteriolar, estenosis de la arteria renal), hipoproteinemia y embarazo (debido al aumento del sustrato de renina plasmática inducido por los estrógenos).

**MORFOLOGÍA.** Los **adenomas productores de aldosterona** son casi siempre solitarios, pequeños (< 2 cm de diámetro), encapsulados y más frecuentes en la glándula izquierda que en la derecha (Fig. 26-25). Tienden a afectar con mayor frecuencia a mujeres que a varones, sobre todo en los decenios cuarto y quinto de la vida. Suelen estar lo bastante inmersos en la glándula como para no producir aumentos de tamaño apreciables, aspecto a recordar cuando se interpretan las ecografías o las gammagrafías. Al corte, muestran un color amarillo intenso y, sorprendentemente, están formados por células corticales ricas en lípidos que se parecen más a las células de la zona fascicular que a las de la glomerular (origen normal de la aldosterona). En general, el tamaño y la forma de las células tienden a ser uniformes y recuerdan a las células maduras de la corteza, aunque a veces puede encontrarse cierto pleomorfismo nuclear y celular, si bien no hay signos de anaplasia.

La **hiperplasia idiomórfica bilateral** (Fig. 26-26) se caracteriza por la hiperplasia difusa y focal de células similares a las normales de la zona glomerular, que se entremezclan con pequeños nódulos corticosuprarrenales compuestos por células llenas de lípidos, cuyas características ultraestructurales son similares a las de la zona fascicular. Estos cambios son muy similares a los encontrados en la hiperplasia nodular del síndrome de Cushing, lo que indica una exposición prolongada a un secretagogo anormal de naturaleza aún desconocida. Se han descrito varios posibles candidatos, pero la mayoría de las pruebas sugieren una glucoproteína hipofisaria distinta a la ACTH.

El **hiperadrenalismo que responde a los glucocorticoides** es una causa rara de hiperadrenalismo primario de carácter familiar y que parece ser consecuencia de una mutación que causa ciertas alteraciones de la zonación de la corteza suprarrenal (que normalmente progresa desde la cápsula hacia el interior). La consecuencia es que en la interfaz entre la zona glomerular y la fascicular aparecen células híbridas que, junto al cortisol y a la aldosterona, elaboran otros esteroides híbridos. Parece que la activación prolongada de la secreción de aldosterona queda bajo la influencia de la ACTH, por lo que puede suprimirse administrando dexametasona exógena.

## HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

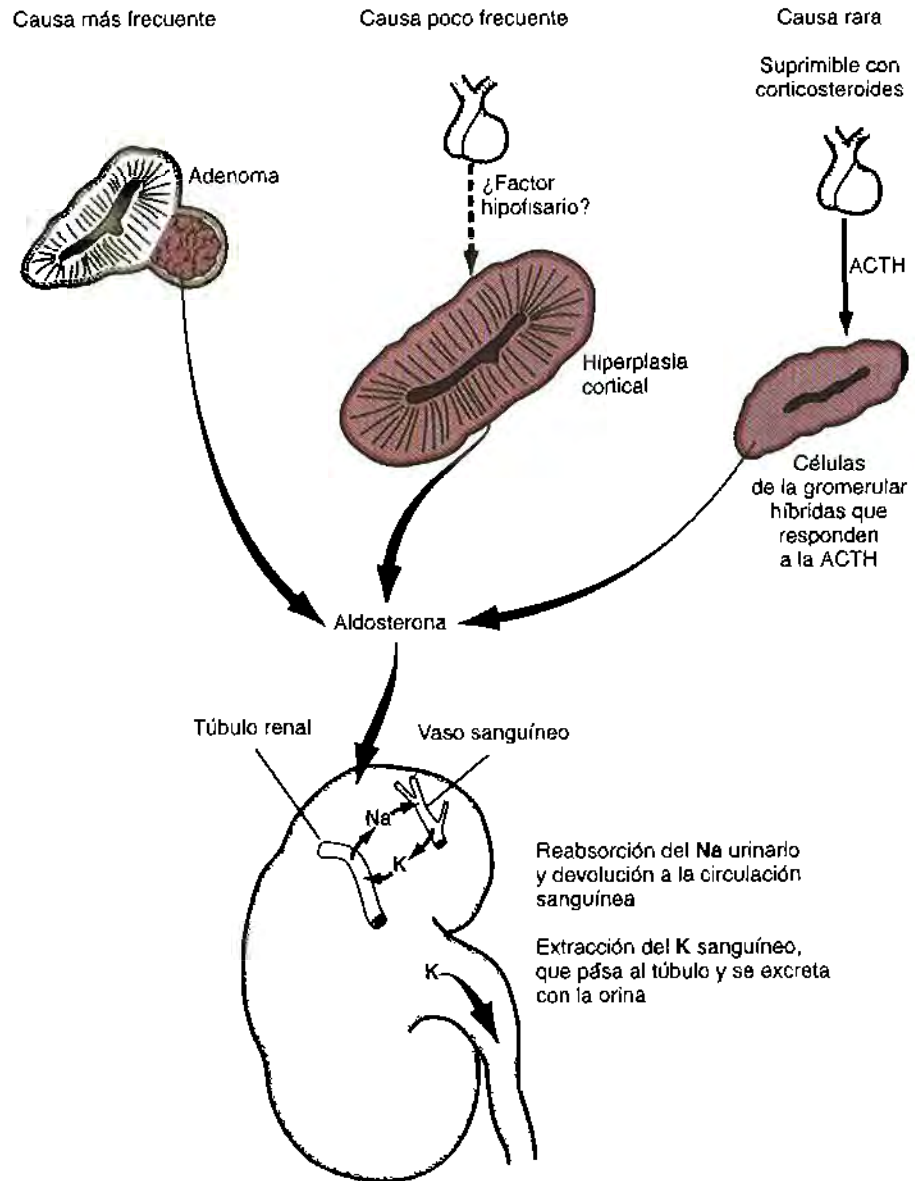


Figura 26-24

Causas más importantes de hiperaldosteronismo primario y sus efectos renales principales.

**Evolución clínica.** Las manifestaciones clínicas del hiperaldosteronismo primario son la hipertensión y la hipopotasemia. Como ya se ha comentado, la renina sérica está baja. La hipopotasemia se debe a la pérdida renal de potasio y puede provocar manifestaciones neuromusculares, como debilidad, parestesias, trastornos visuales y, a veces, tetania franca. La retención de sodio produce elevación del sodio orgánico total, con la consiguiente expansión del volumen del líquido extracelular, con aumento de la concentración sérica de sodio e incremento del sodio intracelular, que favorece la reactividad vascular. En parte, la hipertensión se debe a la retención de sodio. Tanto la expansión del volumen del líquido extracelular como la hipopotasemia imponen una sobrecarga de trabajo al corazón, que a veces se traduce en alteraciones electrocardiográficas y en descompensación cardíaca. El diagnóstico de hiperaldosteronismo primario se confirma por la elevación de los niveles de aldosterona y la disminución de los de la renina.

Incluso cuando se hace el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario, es necesario distinguir entre distintas causas; sobre todo, hay que diferenciar los adenomas que pueden responder al tratamiento quirúrgico de la hiperplasia idiopática bilateral, de tratamiento médico. A pesar de su rareza, ante una hipertensión no puede olvidarse la posibilidad del hiperaldosteronismo, ya que supone una posibilidad de curación.

### Síndromes adrenogenitales

Las alteraciones de la diferenciación sexual, entre ellas la virilización, pueden deberse a trastornos gonadales primarios, pero también a varias alteraciones primariamente suprarrenales. Este último grupo de enfermedades abarca las *neoplasias corticosuprarrenales* y un grupo de trastornos que, en conjunto, se denominan *hiperplasia suprarrenal congénita*.

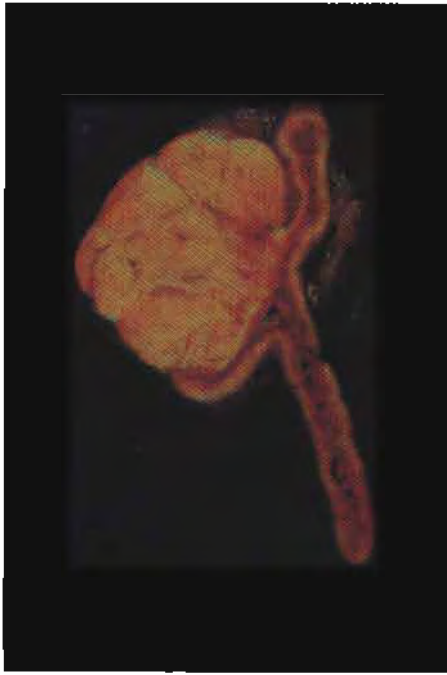


Figura 26-25

Adenoma de la corteza suprarrenal. El adenoma se distingue de la hiperplasia nodular por su naturaleza única y bien delimitada. El aspecto macroscópico del adenoma no permite predecir su estado funcional.

Las *neoplasias corticosuprarrenales* asociadas a virilización tienen más probabilidades de ser carcinomas que adenomas secretores de andrógenos. Morfológicamente, estos tumores son idénticos a las demás neoplasias corticosuprarrenales y se estudiarán más adelante.

Las *hiperplasias suprarrenales congénitas* constituyen un grupo de alteraciones del metabolismo que se heredan de forma autosómica recesiva, cada una de ellas caracterizada por el déficit o ausencia total de una de las enzimas que intervienen en la biosíntesis de los esteroides corticales y, en concreto, del cortisol. Se produce así una desviación de la esteroidogénesis hacia otras vías, con una producción mayor de andrógenos, que es la responsable de la virilización. Al mismo tiempo, el déficit de cortisol da lugar a un aumento de la secreción de ACTH y, por tanto, a hiperplasia suprarrenal. Algunos déficit enzimáticos pueden alterar también la secreción de aldosterona, lo que añade una *pérdida de sal* al síndrome de virilización. Otros déficit enzimáticos pueden ser incompatibles con la vida o, en un caso concreto y raro, alterar sólo la vía de la aldosterona, sin afectar a la síntesis del cortisol. Por tanto, estos síndromes forman un espectro en el que cada uno de ellos puede representar una falta total de una enzima determinada o una mutación que sólo altere levemente la eficacia de la misma. A continuación, se comentarán brevemente los más frecuentes de estos trastornos.

## DÉFICIT DE 21-HIDROXILASA

Alrededor del 90 % de los casos de hiperplasia suprarrenal congénita se deben a la imposibilidad de convertir la progesterona

en 11-desoxicorticosterona mediante la 21-hidroxilasa (CYP21A2)<sup>57</sup>. La Figura 26-27 ilustra la esteroidogénesis suprarrenal normal y las consecuencias del déficit de 21-hidroxilasa. Dependiendo de la naturaleza de la mutación, este déficit oscila desde la ausencia total a la pérdida leve, habiéndose separado tres síndromes: 1) adrenogenitalismo con pérdida de sal, 2) adrenogenitalismo con virilización simple y 3) adrenogenitalismo no clásico, con una alteración leve que puede ser totalmente asintomática o manifestarse sólo con síntomas de exceso de andrógenos durante la infancia o la pubertad.

El *síndrome de pérdida de sal* se debe a la incapacidad para convertir la progesterona en desoxicorticosterona por ausencia total de la hidrolasa. Así pues, existe una carencia prácticamente total de síntesis de mineralocorticoides, con el consiguiente bloqueo de la conversión de hidroxiprogesterona en desoxicorticosterona y déficit de la síntesis de cortisol. Este síndrome suele manifestarse inmediatamente después del nacimiento ya que, durante la vida intrauterina, los riñones maternos mantienen la homeostasis de los electrolitos y los líquidos. Se producen *pérdida de sal*, *hiponatremia* e *hiperpotasemia* que induce *acidosis*, *hipotensión*, colapso cardiovascular y, posiblemente, la muerte. El bloqueo simultáneo de la síntesis de cortisol y la producción excesiva de andrógenos condiciona la virilización, fácilmente reconocible en las niñas ya al nacer o incluso dentro del útero, pero difícil de diagnosticar en los varones. Esta virilización es variable, oscilando entre un ligero crecimiento del clítoris a una fusión labioescrotal total con un clítoris notablemente aumentado de tamaño que rodea a la uretra, dando lugar a un órgano faloide. En general, los varones con este trastorno pasan inadvertidos al nacer y sólo llaman la atención clínica entre 5 y 15 días después, cuando desarrollan una crisis de pérdida salina.

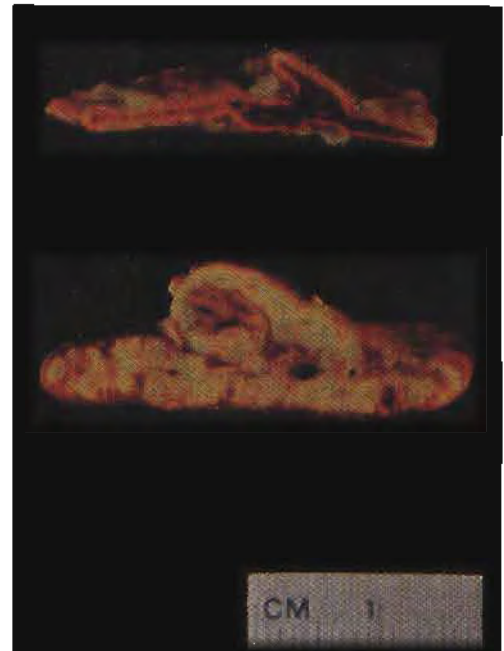


Figura 26-26

Corte transversal de la hiperplasia nodular comparada con una suprarrenal normal.

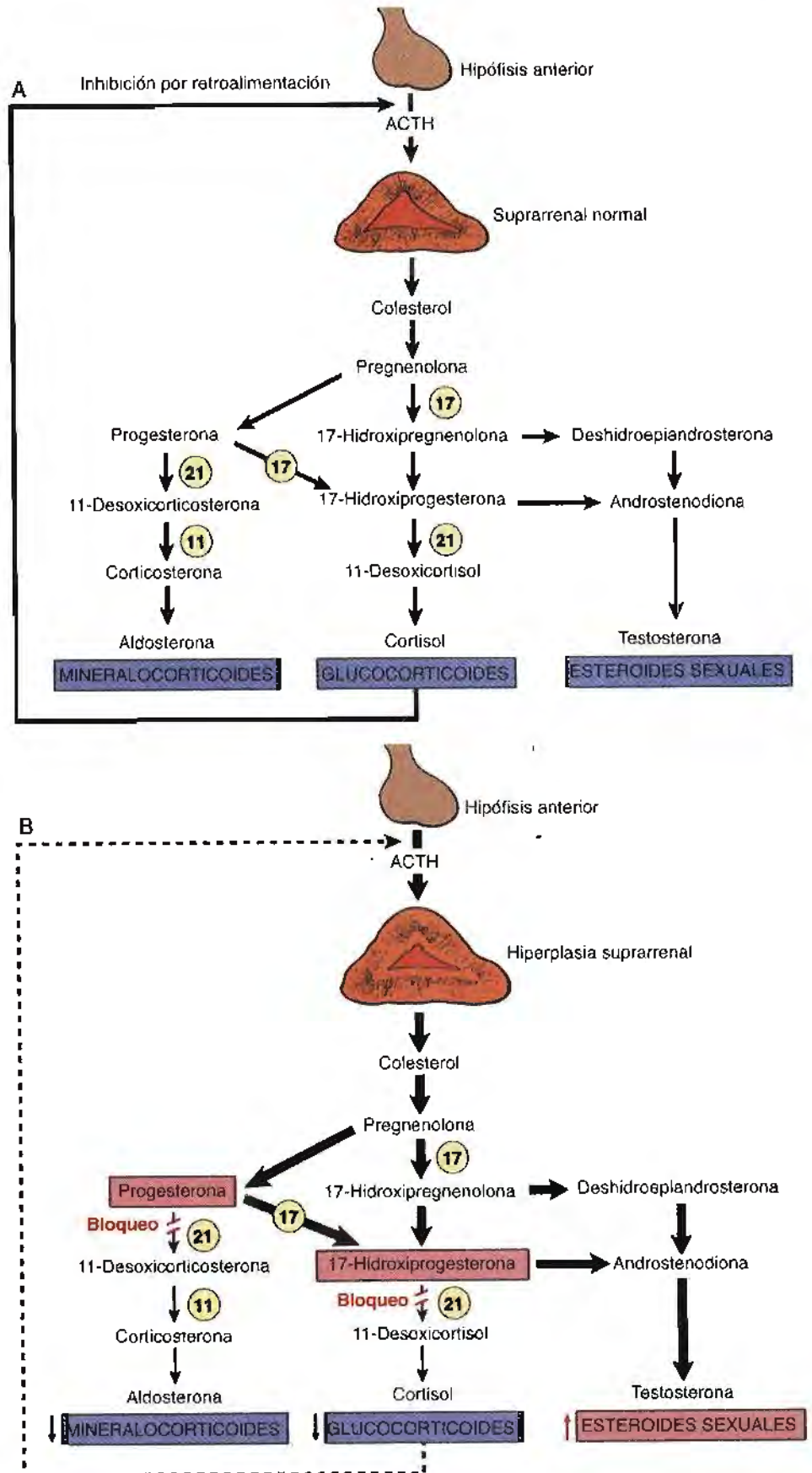


Figura 26-27

Diagrama simplificado que muestra la esteroidogénesis suprarrenal normal (A) y las consecuencias del déficit de C-21 hidroxilasa (B). El déficit de 21-hidroxilasa altera la síntesis tanto del cortisol como de la aldosterona. La consiguiente disminución de la inhibición por retroalimentación (*línea discontinua*) provoca el aumento de la secreción de hormona adrenocorticotropa y la hiperplasia suprarrenal, con incremento de la síntesis de testosterona.

El síndrome adrenogenital virilizante simple sin pérdida de sal (que se manifiesta con ambigüedad genital) puede aparecer con un déficit no absoluto de 21-hidroxilasa, ya que, con deficiencias menos intensas, el nivel de los mineralocorticoides, aunque bajo, es suficiente para mantener la reabsorción de sodio, mientras que los bajos niveles de glucocorticoides no son suficientes para inhibir la secreción de ACTH. Por tanto, existen una ligera caída de la aldosterona, un aumento de la testosterona y una elevación de la ACTH, con la consiguiente hiperplasia suprarrenal.

La virilización suprarrenal no clásica o de comienzo tardío es mucho más frecuente que las formas clásicas antes descritas. Estos pacientes pueden permanecer prácticamente asintomáticos o tener sólo manifestaciones leves, como hirsutismo. El diagnóstico sólo puede hacerse demostrando los defectos de la biosíntesis de los esteroides o mediante estudios genéticos.

**MORFOLOGÍA.** En todas las causas de hiperplasia suprarrenal congénita, las suprarrenales muestran una hiperplasia bilateral, que a veces supone un aumento de 10 a 15 veces del peso normal y que se debe a la estimulación mantenida por ACTH. La corteza suprarrenal está engrosada y adopta un aspecto nodular. Al corte, muestra un color pardo debido a la ausencia total de lípidos. Las células suprarrenales son idénticas a las que se encuentran en otras formas de hiperplasia cortical, con tamaños y formas relativamente normales. En la hipófisis anterior existe una hiperplasia de las células corticotrofas (productoras de ACTH).

**Evolución clínica.** Las manifestaciones clínicas de estos trastornos dependen del déficit enzimático específico y consisten en alteraciones relacionadas con el exceso de andrógenos, el déficit de sodio y, en los casos graves, el déficit de glucocorticoides. Dependiendo de la naturaleza y de la gravedad del defecto enzimático, los síntomas clínicos aparecen durante el período neonatal, en la infancia o, con menos frecuencia, durante la vida adulta. Por ejemplo, en el déficit de 21-hidroxilasa, la actividad androgénica excesiva provoca en las mujeres signos de masculinización, que oscilan entre la hipertrofia del clítoris y el pseudohermafroditismo en las niñas lactantes a la oligomenorrea, el hirsutismo y el acné en las mujeres pospuberales. En los varones, el exceso de andrógenos se asocia a un aumento del tamaño de los genitales externos y otros signos de pubertad precoz en los pacientes prepúberales y a oligospermia en los de mayor edad.

El tratamiento de los pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita consiste en la administración de glucocorticoides exógenos que, además de aportar niveles adecuados de los mismos, inhiben la secreción de ACTH y, por tanto, reducen la síntesis excesiva de las hormonas esteroideas responsables de muchas de las alteraciones clínicas.

## INSUFICIENCIA SUPRARRENAL

La insuficiencia o hipofunción de la corteza suprarrenal puede deberse a una enfermedad suprarrenal primaria (hipoadrenalismo primario) o a una disminución de la estimulación

de las suprarrenales a causa de un déficit de ACTH (hipoadrenalismo secundario) (Tabla 26-5). Los patrones de insuficiencia corticosuprarrenal pueden encuadrarse en uno de los siguientes apartados: 1) insuficiencia corticosuprarrenal aguda primaria (crisis suprarrenal), 2) insuficiencia corticosuprarrenal crónica primaria (enfermedad de Addison) y 3) insuficiencia corticosuprarrenal secundaria<sup>58</sup>.

## Insuficiencia corticosuprarrenal aguda primaria

Ocurre en varias situaciones clínicas (Tabla 26-5), entre ellas:

- Como una *crisis*, en pacientes con insuficiencia corticosuprarrenal crónica desencadenada por cualquier forma de estrés que requiera un aumento inmediato de la secreción de esteroides por unas glándulas incapaces de responder a dicha demanda.
- En pacientes mantenidos con corticosteroides exógenos, en los que la rápida retirada de éstos o la falta de administración de las dosis necesarias en respuesta a un estrés agudo puede desencadenar una crisis suprarrenal, por incapacidad de las glándulas atroficas para producir glucocorticoides.
- A consecuencia de una hemorragia suprarrenal masiva que destruye una cantidad de corteza suficiente para provocar una insuficiencia corticosuprarrenal aguda. Esto puede ocurrir:
  - En recién nacidos tras un parto prolongado y difícil, con traumatismo y anoxia considerables, que provocan una hemorragia suprarrenal amplia, iniciada en la médula y que se extiende hacia la corteza. Los recién nacidos son especialmente vulnerables a estos fenómenos, dado el frecuente déficit de protrombina que sufren durante los primeros días siguientes al parto.
  - En algunos pacientes anticoagulados.
  - En pacientes postoperados que desarrollan una coagulación intravascular diseminada, con infarto hemorrágico de las suprarrenales.

Tabla 26-5. INSUFICIENCIA CORTICOSUPRARRENAL

Insuficiencia primaria	Insuficiencia secundaria
Pérdida de la corteza	Enfermedad hipotálamo-hipofisaria
Idiopática (autoinmunitaria)	Neoplasias, inflamación
Infecciones (micobacterias, hongos)	(sarcoidosis, tuberculosis, piógenos, hongos)
SIDA, gérmenes oportunistas	Supresión hipotálamo-hipofisaria
Necrosis hemorrágica aguda (síndrome de Waterhouse-Friderichsen)	Administración prolongada de esteroides
Amiloidosis	Neoplasias secretoras de esteroides
Sarcoidosis, hemocromatosis	
Carcinomas metastásicos	
Insuficiencia metabólica en la producción hormonal	
Hipoplasia suprarrenal congénita	
Inhibición farmacológica y esteroidea de la hormona adrenocorticotropa o de la función de las células corticales	

- Cuando una hemorragia suprarrenal masiva complica una infección bacteriana, como sucede en el llamado *síndrome de Waterhouse-Friderichsen*.

## Síndrome de Waterhouse-Friderichsen

Este síndrome raro, pero catastrófico, se caracteriza por:

- Una infección bacteriana fulminante, clásicamente asociada a septicemia por *Neisseria meningitidis*, aunque en ocasiones producida por otros microorganismos, como especies de *Pseudomonas*, neumococos, *Haemophilus influenzae* o estafilococos.
- Una hipotensión rápidamente progresiva que acaba en shock.
- Una coagulación intravascular diseminada con púrpura generalizada, especialmente en la piel.
- Una insuficiencia corticosuprarrenal de rápido desarrollo secundaria a una hemorragia corticosuprarrenal masiva bilateral.

El síndrome de Waterhouse-Friderichsen puede aparecer a cualquier edad, aunque es más frecuente en niños. El mecanismo de la hemorragia suprarrenal es dudoso, pero podría atribuirse a la siembra bacteriana directa de los vasos de pequeño calibre de las glándulas, al desarrollo de la coagulación intravascular diseminada, a la vasculitis inducida por endotoxinas o a alguna forma de vasculitis por hipersensibilidad. *Sea cual sea su causa, las suprarrenales se convierten en sacos de sangre coagulada que prácticamente borra cualquier detalle subyacente* (Fig. 26-28). El estudio histológico revela que la hemorragia se inicia en la médula, en los vasos venosos sinusoidales de pared fina para, a continuación, extenderse periféricamente hacia la corteza, dejando a menudo islotes de células corticales reconocibles. Cuando se diagnostica pronto y se trata eficazmente con antibióticos, el paciente tiene una posibilidad de recuperación, pero la evolución clínica suele ser devastadoramente brusca y, si no se diagnostica de inmediato y se trata de la forma adecuada, la muerte se produce en cuestión de horas o pocos días.

## Insuficiencia corticosuprarrenal crónica primaria (enfermedad de Addison)

La enfermedad de Addison, o insuficiencia corticosuprarrenal crónica, es un trastorno raro causado por la destrucción progresiva de la corteza suprarrenal. En general, las manifestaciones clínicas sólo aparecen cuando la lesión abarca al 90 % de la misma o más. Sus causas se enumeran en la Tabla 26-5. Aunque puede afectar a todas las razas y a ambos sexos, algunas de las causas de la enfermedad de Addison (por ejemplo la adrenalitis autoinmunitaria) son mucho más frecuentes en la raza blanca y, sobre todo, en la mujer.

**Patogenia.** Son muchas las enfermedades que afectan a la corteza suprarrenal, y entre ellas pueden citarse los linfomas, la amiloidosis, la sarcoidosis, la hemocromatosis, las infecciones por hongos y las hemorragias suprarrenales; sin embargo, más del 90 % de todos los casos son atribuibles a *adrenalitis autoinmunitaria, tuberculosis o metástasis de carcinomas*<sup>58</sup>.

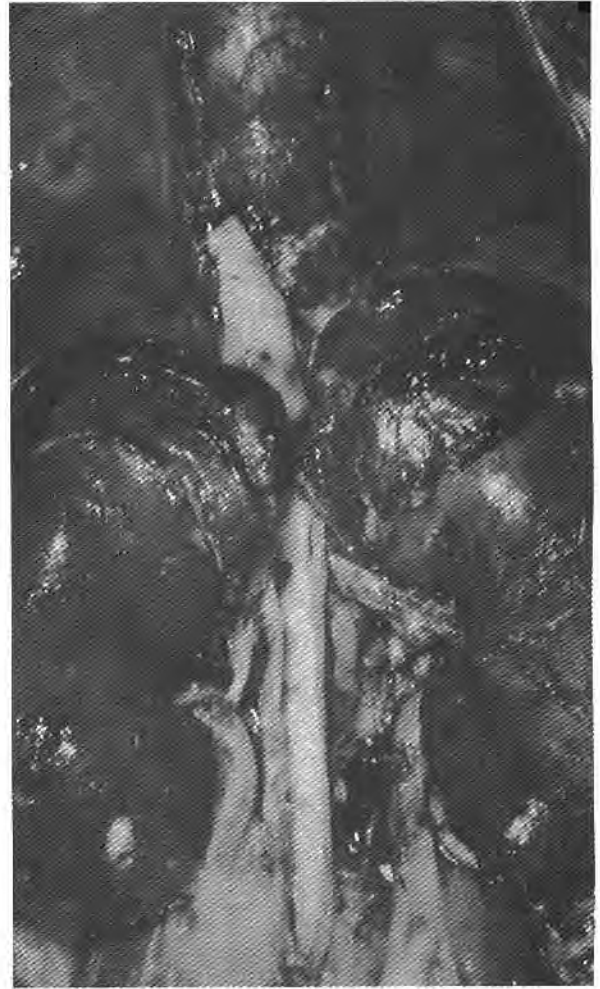


Figura 26-28 .

Síndrome de Waterhouse-Friderichsen en un niño. Las glándulas suprarrenales, negras y hemorrágicas, están distendidas por la sangre.

La *adrenalitis autoinmunitaria* es la responsable del 60-70 % de los casos, y puede aparecer como un trastorno esporádico o familiar. En aproximadamente la mitad de los casos, las suprarrenales son las únicas dianas de la reacción del sistema inmunitario, pero en el resto se asocian a otras enfermedades autoinmunitarias, como la enfermedad de Hashimoto, la anemia perniciosa, la diabetes mellitus tipo 1 o el hipoparatiroidismo idiopático. Para designar a las diversas combinaciones de afectaciones orgánicas que pueden encontrarse, se ha acuñado el término de *síndromes poliglandulares*. En la mitad de los casos de adrenalitis autoinmunitaria se encuentran anticuerpos antisuprarrenal circulantes, así como otros tipos de anticuerpos relacionados con la afectación de los restantes órganos o tejidos. La frecuencia de la adrenalitis autoinmunitaria es mayor en personas con determinados antígenos de histocompatibilidad, sobre todo HLA-B8 y DR-3, lo que indica cierta predisposición genética. Como sucede con otros trastornos endocrinos, los factores que ponen en marcha la autoinmunidad siguen siendo desconocidos.

Las *infecciones*, sobre todo la tuberculosis y las producidas por hongos, también pueden causar una insuficiencia cortico-

suprarrenal crónica primaria. Anteriormente, la infección tuberculosa era la responsable de hasta el 90 % de los casos de enfermedad de Addison, pero los tratamientos antituberculosos modernos han hecho descender notablemente esta proporción. No obstante, la reactivación de la tuberculosis en la mayoría de los centros urbanos y la persistencia de la enfermedad en los países en vías de desarrollo hacen que no pueda olvidarse como causa posible de la insuficiencia suprarrenal. La adrenalitis tuberculosa suele asociarse a infección activa en otras localizaciones, especialmente en los pulmones y el aparato genitourinario. Entre los hongos, las infecciones diseminadas por *Histoplasma capsulatum* y *Coccidioides immitis* también pueden provocar una insuficiencia suprarrenal crónica.

Las neoplasias metastásicas que afectan a las suprarrenales son también causas posibles de insuficiencia. Estos órganos son asiento relativamente frecuentes de metástasis en pacientes con carcinomas diseminados. Aunque la mayoría de ellos conservan la función corticosuprarrenal, a veces los tumores metastásicos destruyen una cantidad de corteza suficiente como para provocar cierto grado de insuficiencia. Gran parte de las metástasis suprarrenales proceden de carcinomas de pulmón o de mama, aunque otras muchas neoplasias, entre ellas los carcinomas gastrointestinales, el melanoma maligno y las neoplasias hematopoyéticas, pueden metastatizar también a estos órganos.

**MORFOLOGÍA.** Como es lógico, las alteraciones anatómicas de las glándulas suprarrenales dependen de la enfermedad subyacente. En la **adrenalitis autoinmunitaria primaria**, las glándulas aparecen retraídas e irregulares y a veces son difíciles de identificar dentro del tejido adiposo que las rodea. Histológicamente, la corteza sólo contiene algunas células corticales residuales dispersas en una red colapsada de tejido conjuntivo. Existe un infiltrado linfoide variable que puede extenderse a la médula, que, por lo demás, está conservada (Fig. 26-29). En los casos de **tuberculosis y de infecciones por hongos**, la inflamación granulomatosa, idéntica a la encontrada en otros focos de enfermedad, borra la arquitectura suprarrenal normal. Cuando la insuficiencia suprarrenal se debe a un **carcinoma metastásico**, las glándulas aparecen aumentadas de tamaño y su arquitectura normal está sustituida por la neoplasia infiltrante.

**Evolución clínica.** La enfermedad de Addison comienza de manera insidiosa y no se manifiesta clínicamente hasta que no se ha destruido al menos el 90 % de la corteza de ambas glándulas, con una gran disminución de los niveles circulantes de glucocorticoides y de mineralocorticoides. Los primeros síntomas consisten en debilidad progresiva y tendencia a la fatigabilidad, y pueden confundirse con un trastorno inespecífico. Las alteraciones *gastrointestinales* son frecuentes y consisten en anorexia, náuseas, vómitos, pérdida de peso y diarrea. En los pacientes con enfermedad suprarrenal primaria, el ascenso de los niveles circulantes de la hormona precursora de la ACTH estimula a los melanocitos, con la consiguiente **hiperpigmentación** de la piel, sobre todo de las áreas expuestas al sol y de los puntos de presión, como el cuello, los codos, las rodillas y los nudillos. Por el contrario, los pacientes con insuficiencia corticosuprarrenal causada por una enfer-

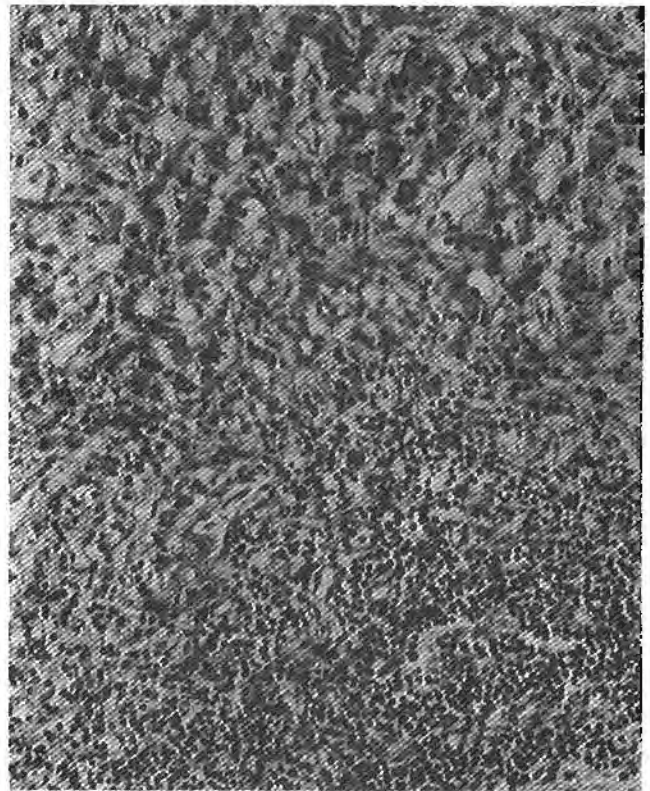


Figura 26-29

Adrenalitis autoinmunitaria. Además de la pérdida de todas las células corticales salvo un reborde periférico, existe un denso infiltrado por células mononucleares.

medad primaria de la hipófisis o del hipotálamo no presentan hiperpigmentación. La disminución de la actividad mineralocorticoide de los pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria produce retención de potasio con pérdida de sodio y, por tanto, **hiperpotasemia, hiponatremia, depleción de volumen e hipotensión**. El corazón suele ser más pequeño de lo normal, probablemente debido a la hipovolemia crónica. A veces, puede encontrarse hipoglucemia a consecuencia del déficit de glucocorticoides y a la alteración de la glucogénesis. Las situaciones de estrés, como las infecciones, los traumatismos o las intervenciones quirúrgicas, pueden desencadenar en estos pacientes una crisis suprarrenal aguda, que se manifiesta con vómitos rebeldes al tratamiento, dolor abdominal, hipotensión, coma y colapso vascular. Salvo que se inicie una inmediata administración de corticosteroides, la muerte se producirá de forma rápida.

## Insuficiencia corticosuprarrenal secundaria

Cualquier trastorno del hipotálamo o la hipófisis (por ejemplo, un cáncer metastásico, una infección, un infarto o la radiación) que reduzca la secreción de ACTH causará un síndrome de hipoadrenalismo muy similar a la enfermedad de Addison. De la misma forma, la administración prolongada de

glucocorticoides exógenos inhibe la producción de ACTH y la función de las glándulas suprarrenales. *En los casos de enfermedad secundaria, no existe la hiperpigmentación típica de la enfermedad de Addison, ya que los niveles de hormona melanotropa son bajos.* Existen otras diferencias, ya que el hipoadrenalismo secundario se caracteriza por déficit de cortisol y de andrógenos, pero la síntesis de aldosterona es casi normal. Así pues, la insuficiencia suprarrenal secundaria a una alteración hipofisaria no va acompañada de hiponatremia e hipopotasemia importantes, aunque una ingestión abundante de agua puede inducir un descenso del sodio sérico por dilución.

El déficit de ACTH puede aparecer aislado, pero en algunos casos forma parte de un síndrome de panhipopituitarismo y se asocia a múltiples déficit primarios de hormonas hipofisarias. La diferenciación entre una enfermedad secundaria y una enfermedad de Addison puede confirmarse demostrando los bajos niveles plasmáticos de ACTH en la primera. En los pacientes con enfermedad primaria, la destrucción de la corteza suprarrenal impide su respuesta a la administración exógena de ACTH, mientras que en los casos de hipofunción secundaria se observa un rápido aumento de los niveles plasmáticos de cortisol.

**MORFOLOGÍA.** En los casos de hipoadrenalismo secundario a una enfermedad hipofisaria o hipotalámica (**hipoadrenalismo secundario**), la disminución del tamaño de las glándulas suprarrenales puede ser moderada o intensa, dependiendo del grado de déficit de ACTH. En general, las glándulas quedan reducidas a unas estructuras aplanadas que suelen conservar su color amarillito, gracias a la pequeña cantidad de lípidos restante. Pueden adquirir un aspecto de hoja y ser extraordinariamente difíciles de encontrar dentro de la grasa que las rodea. La corteza puede quedar reducida a una fina cinta con una cápsula fibrosa gruesa, que contiene grupos subcapsulares dispersos de células corticales, formados fundamentalmente por la zona glomerular. La médula permanece intacta.

## NEOPLASIAS CORTICOSUPRARRENALES

A partir de todo lo señalado, puede deducirse que las neoplasias suprarrenales funcionantes pueden dar lugar a diversas formas de hiperadrenalismo. Sin embargo, no todas las neoplasias de la corteza suprarrenal elaboran hormonas esteroideas. Las características morfológicas no permiten diferenciar las neoplasias corticosuprarrenales funcionantes de las que no lo son<sup>49</sup>, por lo que para establecer si una neoplasia es o no funcionante deben hacerse el estudio clínico y las determinaciones analíticas de las distintas hormonas.

**MORFOLOGÍA.** La mayoría de los **adenomas corticosuprarrenales** no son funcionantes, por lo que suelen encontrarse como lesiones incidentales en las autopsias. Sean o no funcionantes, los adenomas típicos son lesiones nodulares, bien delimitadas, que miden hasta 2.5 cm de diámetro y que expanden la

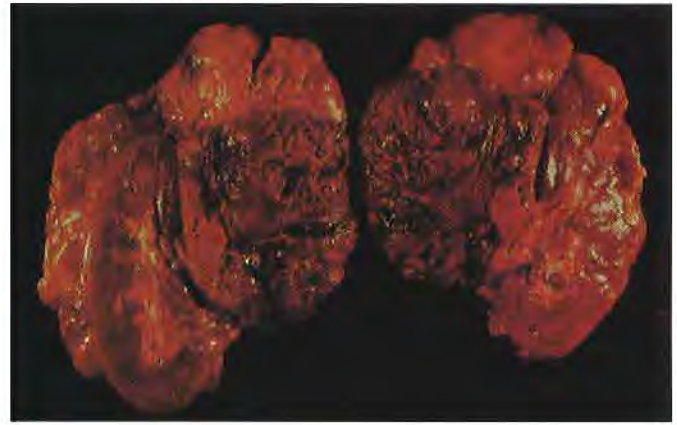


Figura 26-30

Carcinoma suprarrenal. El tumor, de color amarillo intenso, empujea al riñón y comprime su polo superior. Es marcadamente hemorrágico y necrótico.

glándula. Algunos residen en la corteza, otros aparecen en la médula y otros hacen protrusión bajo la cápsula. Algunos adquieren un tamaño considerable y muestran áreas de hemorragia, degeneración quística y calcificación. La encapsulación puede estar mal definida y faltar en zonas. Al contrario que los adenomas funcionantes, que se asocian a atrofia de la corteza adyacente, los adenomas que no fabrican hormonas se encuentran rodeados por corteza normal. Al corte, suelen ser amarillos o amarillo-parduzcos, debido al contenido lipídico de las células tumorales. Microscópicamente, están formados por células similares a las de la corteza suprarrenal normal. Los núcleos son pequeños, aunque incluso en las lesiones benignas puede observarse cierto grado de pleomorfismo, si bien la actividad mitótica suele ser prácticamente nula.

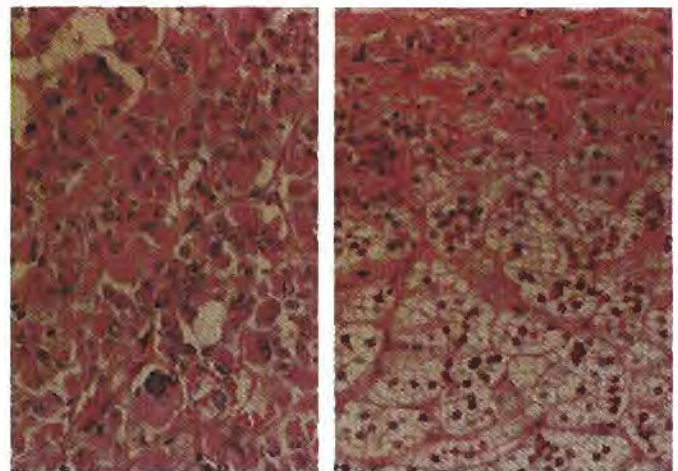


Figura 26-31

Carcinoma suprarrenal (izquierda) con importante anaplasia, en contraste con células corticales normales (derecha).



Los **carcinomas corticosuprarrenales** son neoplasias raras que pueden encontrarse a cualquier edad, incluso en niños. Tienen más probabilidades de ser funcionantes que los adenomas, por lo que pueden asociarse a virilización o a otras manifestaciones clínicas de hiperadrenalismo. Son tumores muy malignos, y cuando se descubren suelen tener un gran tamaño, que puede superar los 20 cm de diámetro. Al corte, su color es amarillento, aunque a menudo presentan áreas de hemorragia, degeneración quística y zonas de necrosis (Fig. 26-30). Muchos parecen estar más o menos encapsulados. Histológicamente, oscilan entre lesiones con grados ligeros de atipia y neoplasias muy anaplásicas formadas por células gigantes monstruosas (Fig. 26-31). Entre estos dos extremos se encuentran tumores con grados moderados de anaplasia, algunos formados por células preferentemente fusiformes. Los carcinomas, sobre todo los broncogénicos, pueden metastatizar en las glándulas suprarrenales, y a veces resulta muy difícil distinguirlos de los carcinomas corticosuprarrenales primarios.

Los cánceres suprarrenales muestran una gran tendencia a infiltrar la vena suprarrenal, la vena cava y los linfáticos. Las metástasis a los ganglios regio-

nales y periaórticos son frecuentes, y lo mismo sucede con las metástasis hematógenas a los pulmones y a otras vísceras. Sin embargo, las metástasis óseas son raras.

## OTRAS LESIONES DE LAS GLÁNDULAS SUPRARRENALES

Los quistes suprarrenales son relativamente raros; sin embargo, el uso de técnicas de imagen abdominal más precisas ha hecho que se diagnostiquen con mayor frecuencia. Los quistes de mayor tamaño pueden producir una masa abdominal con dolor en el costado. Tanto las neoplasias corticales como las medulares pueden sufrir necrosis y degeneración quística, manifestándose como quistes «no funcionantes».

El mielolipoma suprarrenal es una lesión rara formada por tejido adiposo maduro y células hematopoyéticas. Aunque la mayoría de estas lesiones son hallazgos incidentales, algunos mielolipomas alcanzan grandes tamaños. En los tumores corticales y en las suprarrenales con hiperplasia cortical también pueden encontrarse focos de células hematopoyéticas.



## Médula suprarrenal

La médula suprarrenal difiere de la corteza tanto embriológicamente como desde el punto de vista funcional y estructural. Está formada por células de la cresta neural (neuroendocrinas) especializadas, a las que se denomina células *cromafines*, y por las células que las sostienen (de sostén). Las primeras tienen forma redondeada u ovalada y llamativos gránulos citoplasmáticos rodeados de membrana, donde se almacenan las catecolaminas; descansan sobre un estroma escaso, pero muy vascularizado, de células fusiformes y de sostén. Las células cromafines, así llamadas por el color pardo-negruzco que adquieren cuando entran en contacto con dicromato potásico (p. ej., líquido de Zenker), sintetizan y secretan catecolaminas en respuesta a señales procedentes de las fibras nerviosas preganglionares del sistema nervioso simpático. La médula suprarrenal es la fuente principal de catecolaminas (epinefrina, norepinefrina) del organismo. La norepinefrina es un neurotransmisor local, sobre todo de las neuronas posganglionares simpáticas, y sólo alcanza la circulación en pequeñas cantidades. La epinefrina se secreta directamente al sistema vascular y se une a los receptores adrenérgicos  $\alpha$  y  $\beta$  de distintos tipos de células, en las que activa segundos mensajeros y una cascada de reacciones enzimáticas que intervienen en las acciones sistémicas de la hormona, por ejemplo, el aumento de la fuerza y la frecuencia de las contracciones miocárdicas o la vasoconstricción de la mayor parte de los lechos vasculares. Como las células secretoras forman parte del sistema neuroendocrino, también pueden sintetizar diversas aminas y péptidos bio-

activos, como la histamina, la serotonina, la renina, la cromogranina A y neuropéptidos hormonales.

Se encuentran células neuroendocrinas similares a las cromafines ampliamente dispersas en un sistema de grupos y nódulos fuera de las suprarrenales que, junto con la médula, forman el sistema de paraganglios. Estos paraganglios extrasuprarrenales están íntimamente asociados con el sistema nervioso autónomo y pueden dividirse en tres grupos, según su distribución anatómica: 1) branquiomérico, 2) intravagal y 3) aortosimpático (Fig. 26-32). Los paraganglios branquioméricos e intravagales asociados al sistema parasimpático se sitúan junto a las grandes arterias y a los nervios craneales de la cabeza y el cuello, y entre ellos destacan los cuerpos carotídeos (Capítulo 17). Los ganglios intravagales, como su nombre implica, se distribuyen a lo largo del nervio vago. La cadena aortosimpática está asociada a ganglios segmentarios del sistema simpático y, por tanto, se distribuye fundamentalmente a lo largo de la aorta abdominal. A este grupo pertenecen los notables órganos de Zuckerkindl, próximos a la bifurcación aórtica. Los paraganglios viscerales se hallan, como cabría esperar, en el interior de órganos como la vejiga urinaria. Histológicamente, todos los paraganglios están formados por células muy similares a las de la médula suprarrenal. Aunque muchos de ellos son funcionantes, otros no lo son y no existe una proporción directa entre la reacción cromafín y la cantidad de catecolaminas liberadas. Algunos de los paraganglios branquioméricos, en especial los cuerpos carotídeos, son quimio-

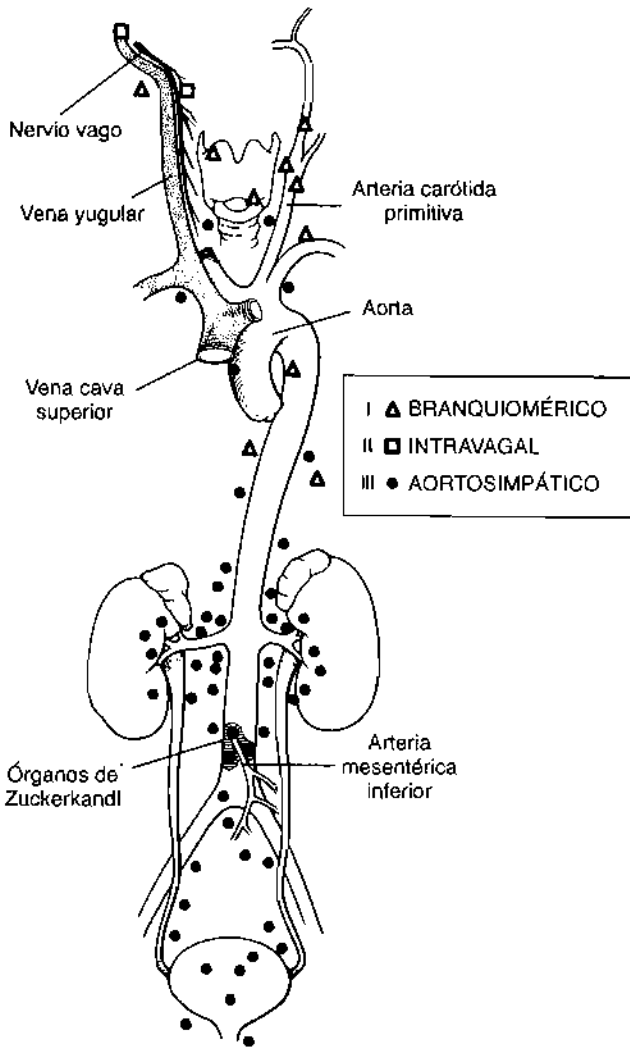


Figura 26-32

Representación esquemática del sistema de paraganglios, con las localizaciones de los grupos de células paraganglionares en los que pueden formarse neoplasias. La porción extrasuprarrenal del sistema de paraganglios se agrupa en tres familias según su distribución anatómica, inervación y estructura microscópica: 1) branquiomérica, 2) intravagal y 3) aortosimpática. (Tomado de Whalen RK, y cols.: Extra-adrenal pheochromocytoma. J Urol 147:1-10, 1992; copyright Williams & Wilkins, 1992.)

receptores capaces de controlar los niveles de oxígeno y de anhídrido carbónico de la sangre. Las enfermedades más importantes de la médula suprarrenal son las neoplasias, entre ellas las de las células cromafines (feocromocitomas) y las neuronales (neuroblastomas y tumores de células ganglionares más maduras).

## FEOCROMOCITOMA

Los feocromocitomas son neoplasias poco frecuentes formadas por células cromafines, que sintetizan y liberan catecolaminas y, en algunos casos, péptidos hormonales<sup>60</sup>. Estos tumores son importantes porque, al igual que los adenomas

secretores de aldosterona, provocan una hipertensión que puede corregirse quirúrgicamente. Aunque sólo el 0.1 al 0.3 % de los pacientes hipertensos tienen feocromocitomas, la hipertensión debida a un tumor no diagnosticado puede ser mortal. En ocasiones, uno de estos tumores produce otros esteroides o péptidos, por lo que pueden asociarse a síndrome de Cushing o a algunas otras endocrinopatías. Alrededor del 85 % de los feocromocitomas se originan en la médula suprarrenal y el resto lo hacen en cualquier otro paraganglio extrasuprarrenal, sobre todo en los situados por debajo del diafragma. Los tumores extrasuprarrenales no cromafines reciben a veces el nombre de *paragangliomas*, para diferenciarlos de los feocromocitomas funcionantes. Aunque el 90 % de los feocromocitomas son esporádicos, alrededor del 10 % se asocian a uno de los síndromes familiares, sobre todo de los autosómicos dominantes, recogidos en la Tabla 26-6. Entre ellos se encuentran los síndromes MEN, que se describen más adelante en este capítulo, la neurofibromatosis tipo I (Capítulo 6), la enfermedad de von Hippel-Lindau (Capítulo 30) y el síndrome de Sturge-Weber (Capítulo 12)<sup>61</sup>. Aunque lo más frecuente es que los feocromocitomas no familiares se desarrollen en adultos de 40 a 60 años de edad y con un ligero predominio femenino, los síndromes familiares pueden afectar a los niños y muestran una fuerte predisposición por los varones. La mayoría de los tumores de los síndromes familiares son bilaterales (70 %), mientras que en los casos no familiares sólo lo son el 10 al 15 %. Otra diferencia muy significativa es que la malignidad franca es más frecuente en los tumores extrasuprarrenales (20-40 %) que en los feocromocitomas suprarrenales (10 %).

Tabla 26-6. SÍNDROMES FAMILIARES CON FEOCROMOCITOMA

Síndrome	Componentes
MEN, tipo II o IIA	Carcinoma medular de tiroides e hiperplasia de células C Feocromocitoma e hiperplasia medular suprarrenal Hiperplasia paratiroidea
MEN, tipo III o IIB	Carcinoma medular de tiroides e hiperplasia de células C Feocromocitoma e hiperplasia medular suprarrenal Neuromas cutáneos Rasgos marfanoides
von Hippel-Lindau	Quistes renales, hepáticos, pancreáticos y de epidídimo Carcinoma de células renales Feocromocitoma Angiomatosis Hemangioblastoma cerebeloso
von Recklinghausen	Neurofibromatosis Manchas «café con leche» en la piel Schwannomas, meningiomas, gliomas Feocromocitomas
Sturge-Weber	Hemangiomas cavernosos en la distribución del quinto par craneal Feocromocitomas

MEN, neoplasias endocrinas múltiples.  
Modificado de Silverman MI, Lee AK: Anatomy and pathology of the adrenal glands. Urol Clin North Am 16:417, 1989.

**MORFOLOGÍA.** Los feocromocitomas pueden ser lesiones pequeñas y circunscritas (Fig. 26-33) o grandes masas hemorrágicas que pesen varios kilogramos. Su peso medio es de unos 100 gramos, aunque se han descrito casos de tan sólo 1 gramo o de casi 4000. Los de mayor tamaño están bien delimitados por tejido conjuntivo o por el tejido cortical o medular comprimido. En el tumor penetran trabéculas fibrosas muy vascularizadas, que producen un patrón lobulillar. En muchos casos, pueden observarse restos de las glándulas suprarrenales distendidos sobre su superficie o unidos a un polo. Al corte, la superficie de los más pequeños es pardo-amarillenta. Los de mayor tamaño tienden a ser hemorrágicos, necróticos y quísticos, y es típico que borren la estructura de la glándula suprarrenal. La incubación de tejido fresco en una solución de dicromato potásico hace que el tumor adquiera un color pardo oscuro, debido a la oxidación de las catecolaminas almacenadas, fenómeno de donde procede el nombre de *cromafín*.

El patrón histológico del feocromocitoma es muy variable. Los tumores están formados por células cromafines poligonales o fusiformes, que se agrupan con sus células de sostén en pequeños nidos o alvéolos (*zellballen*), rodeados por una rica trama vascular. A veces predominan las células pequeñas o fusiformes. En cualquier tumor pueden encontrarse diversos patrones. Los citoplasmas muestran un aspecto finamente granular, que se demuestra mejor con técnicas de plata, y que se debe a los gránulos de catecolaminas. La microscopía electrónica reve-

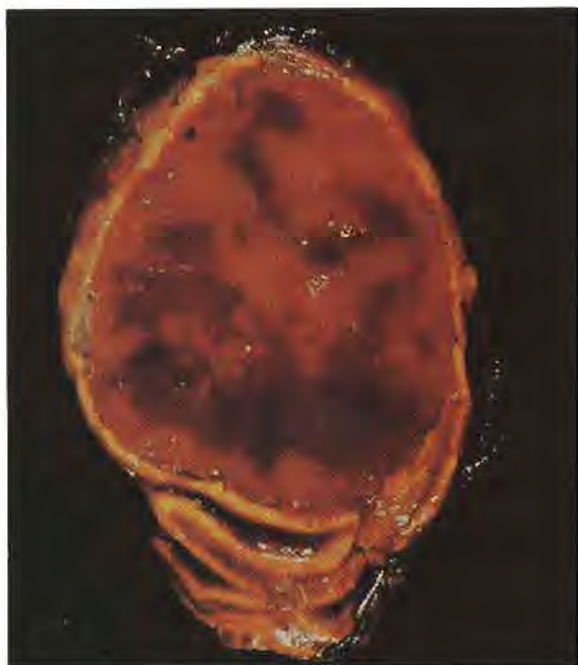


Figura 26-33

Feocromocitoma de coloración gris rosada con zonas de hemorragia, rodeado por una corteza suprarrenal comprimida. La glándula suprarrenal residual, en forma de coma, aparece bajo el tumor.

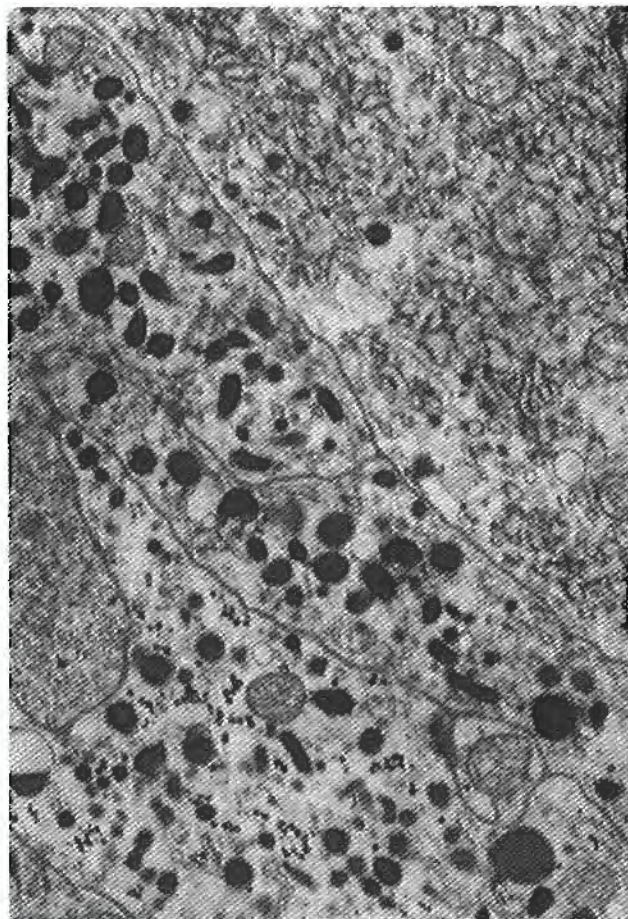


Figura 26-34

Micrografía electrónica de un feocromocitoma. Este tumor contiene gránulos de secreción rodeados de membrana en los que se almacenan las catecolaminas (30 000×).

la cantidades variables de gránulos electrodensos rodeados de membrana que contienen catecolaminas y, a veces, otros péptidos (Fig. 26-34). A menudo se aprecia pleomorfismo celular y nuclear, sobre todo en las lesiones con patrón alveolar, siendo frecuentes las células gigantes y abigarradas. Las mitosis son raras y no significan que el tumor sea maligno. En las lesiones benignas puede encontrarse infiltración tanto capsular como vascular, por lo que el diagnóstico de malignidad depende exclusivamente de la presencia de metástasis<sup>62</sup>, que pueden afectar a los ganglios linfáticos regionales o a localizaciones más distantes, como el hígado, el pulmón o el hueso.

**Evolución clínica.** La característica clínica dominante de los pacientes con feocromocitoma es la *hipertensión*. Clásicamente, se describe como una elevación brusca y rápida de la presión arterial acompañada de taquicardia, palpitaciones, cefalea, sudación, temblor y sensación de aprensión. Estos episodios pueden asociarse a dolor en el abdomen o el tórax, náuseas y vómitos. En la práctica, los episodios paroxísticos aislados de hipertensión afectan a menos de la mitad de los

pacientes, mientras que en dos terceras partes de los mismos la hipertensión adopta una forma crónica, con elevación mantenida pero con un componente de hipertensión lábil. Los paroxismos pueden ser desencadenados por el estrés emocional, el ejercicio, los cambios posturales o la palpación en la región del tumor. Las elevaciones de la presión se deben a la liberación brusca de catecolaminas, que pueden desencadenar una insuficiencia cardíaca congestiva aguda, edema pulmonar, infarto de miocardio, fibrilación ventricular y accidentes cerebrovasculares. Las complicaciones cardíacas se han atribuido a la llamada *miocardiopatía catecolamínica*, una inestabilidad del miocardio con arritmias ventriculares provocada por las catecolaminas. Parece que las alteraciones miocárdicas se deben a la lesión isquémica secundaria a la constricción vasomotora de la circulación miocárdica inducida por las catecolaminas o a un efecto tóxico directo de éstas. Histológicamente, se observan focos de miocitólisis y, a veces, necrosis de miofibrillas y fibrosis intersticial, con algunos infiltrados inflamatorios monocelulares. A menudo, estas lesiones cardíacas se superponen a las lesiones hipertensivas o a alteraciones coincidentes de cardiopatía isquémica, por lo que no resulta sorprendente que los pacientes puedan desarrollar dolores torácicos de tipo anginoso. En algunos casos, los feocromocitomas secretan otras hormonas, como ACTH o somatostatina, con asociación de las manifestaciones clínicas relacionadas con la secreción de estos u otros péptidos hormonales.

El diagnóstico analítico del feocromocitoma depende de la demostración del aumento de la excreción urinaria de catecolaminas libres y de sus metabolitos, por ejemplo, de ácido vanililmandélico (AVM) y metanefrinas. El tratamiento de los tumores benignos aislados consiste en su extirpación quirúrgica tras una medicación preoperatoria e intraoperatoria con bloqueantes adrenérgicos. Las lesiones multifocales requieren un tratamiento farmacológico a largo plazo de la hipertensión.

## Tumores de los paraganglios extrasuprarrenales

Los feocromocitomas que se desarrollan en paraganglios fuera de la médula suprarrenal suelen denominarse *paragangliomas*, aunque algunos autores limitan este término a los tumores no funcionantes. Los paragangliomas pueden surgir en cualquier órgano que contenga tejido paraganglionar. Los del cuerpo carotídeo se conocen como tumores del cuerpo carotídeo, y los que se originan en el cuerpo yuglotimpánico reciben a veces el nombre de *quimiodectomas*, ya que estos paraganglios detectan los niveles de oxígeno y anhídrido carbónico de la sangre. El *tumor del cuerpo carotídeo* es un paraganglioma típico y forma una masa palpable en el cuello, en torno a los vasos carotídeos. Los paragangliomas son raros, con una frecuencia diez veces menor que la de los feocromocitomas suprarrenales. La mayoría se descubre en el tercer o cuarto decenios de la vida, sin que exista predominio de ningún sexo. Sin embargo, son multicéntricos con mucha mayor frecuencia que los tumores suprarrenales (15-25 % de los casos). A pesar de su rareza y de su pequeño tamaño, su importancia clínica es grande, ya que el 10 al 40 % son malignos y recidivan tras la extirpación; el 10 % metastatizan ampliamente y provocan la muerte del paciente.

**MORFOLOGÍA.** El tamaño de estas lesiones oscila entre 1 y 6 cm de diámetro; son duras y de color rojo bronceado. Aunque poseen una cápsula que puede estar más o menos desarrollada, a menudo se adhieren con firmeza a los vasos adyacentes, dificultando su extirpación. Histológicamente, están formados por células neuroendocrinas bien diferenciadas, de límites imprecisos, lo que les confiere un aspecto sincitial. Es típico que las células se dispongan en pequeños grupos (*zellballen*) o cordones, separados por un estroma vascular bien visible. Algunos tumores tienen un aspecto muy similar al de los feocromocitomas suprarrenales. En la mayoría de ellos se observan densos gránulos oscuros de neurosecreción que contienen catecolaminas. A veces, las células son fusiformes. Las mitosis suelen ser raras, aunque algunos casos muestran anaplasia y pleomorfismo evidentes, con numerosas mitosis. Los índices de malignidad (de hasta 40 %) de los tumores paraganglionares son significativamente más altos que los de los feocromocitomas suprarrenales. Las lesiones más anaplásicas pueden diseminarse ampliamente, provocando la muerte del enfermo.

## NEUROBLASTOMA

El neuroblastoma es el tumor sólido extracraneal más frecuente de la infancia. Se origina en la médula suprarrenal o en cualquier otra localización del sistema nervioso simpático. La mayoría son esporádicos, aunque se describen casos familiares. Estos tumores se estudian junto con otros tumores pediátricos en el Capítulo 11.

## SÍNDROMES DE NEOPLASIAS ENDOCRINAS MÚLTIPLES

Los síndromes MEN son un grupo de enfermedades familiares que se asocian a hiperplasias, neoplasias (o ambas) de varios órganos endocrinos. Se heredan según un patrón autosómico dominante. Sus principales características se resumen en la Tabla 26-7.

El *síndrome de Wermer*, o MEN I, se caracteriza por alteraciones de las *glándulas paratiroides, hipófisis y páncreas*. Es un trastorno hereditario raro, con una prevalencia de alrededor de 2 por 100 000. Su manifestación más frecuente es el *hiperparatiroidismo primario*, que constituye la primera alteración en la mayoría de los pacientes y que afecta prácticamente a todos ellos entre los 40 y los 50 años<sup>61</sup>. Las alteraciones de las paratiroides pueden consistir en hiperplasia o adenomas. Las lesiones pancreáticas son tumores de los islotes que pueden secretar una amplia variedad de hormonas peptídicas, como insulina, glucagón, gastrina, somatostatina y péptido intestinal vasoactivo (VIP). El tipo más frecuente de tumor de la hipófisis anterior en el MEN I es el prolactinoma, aunque también pueden encontrarse tumores de otros tipos. El espectro de esta enfermedad va más allá de la afectación de estas tres glándulas endocrinas. Así, el duodeno es asiento frecuente de gastrinomas, y los tumores carcinoides, los adenomas del tiroides y

Tabla 26-7. SÍNDROMES DE NEOPLASIAS ENDOCRINAS MÚLTIPLES (MEN)

	MEN I (síndrome de Wermer)	MEN II o IIA (síndrome de Sipple)	MEN IIB o III
Hipófisis	Adenomas		
Paratiroides	Hiperplasia +++ Adenomas +	Hiperplasia + Adenomas	Hiperplasia
Islotes pancreáticos	Hiperplasia + Adenomas +++ Carcinoma ++		
Suprarrenales	Hiperplasia cortical ++	Feocromocitoma ++	Feocromocitoma +++
Tiroides	Hiperplasia de células C	Carcinoma medular +++	Carcinoma medular ++
Cambios extraendocrinos			Ganglioneuromas mucocutáneos Hábito marfanóide
Locus del gen mutante	MEN 1	RET	RET

Frecuencia relativa: +, raro; +++, frecuente.

de la corteza suprarrenal y los lipomas son más frecuentes en estos pacientes que en la población general. El defecto genético del MEN I se ha relacionado con un gen recientemente identificado en el cromosoma 11 (11q13) y que presenta mutaciones en 14 de 15 familias estudiadas<sup>50</sup>. El producto del gen MEN 1 no muestra homologías significativas con ninguna otra proteína conocida, y sus funciones bioquímicas y celulares se desconocen. Como ya se ha señalado, las mutaciones de este gen se observan también en el 16 % de los adenomas paratiroides esporádicos, lo que apoya la relación entre las mutaciones y la tumorigénesis<sup>51</sup>.

Las manifestaciones clínicas predominantes en el MEN I suelen depender de las hormonas peptídicas, y consisten en alteraciones tales como hipoglucemia recidivante en los insulomas y úlceras pépticas de repetición en los pacientes con neoplasias secretoras de gastrina (síndrome de Zollinger-Ellison). Los tumores de los islotes pancreáticos son con frecuencia múltiples, y pueden ser benignos o malignos. Pueden encontrarse adenomas hipofisarios de cualquier tipo, pero sus manifestaciones clínicas suelen ser menos importantes que las atribuibles a las lesiones paratiroides o pancreáticas.

En el MEN II se agrupan tres síndromes distintos: MEN IIA, MEN IIB y carcinoma medular de tiroides familiar<sup>63</sup>. El síndrome MEN IIA, o de Sipple, se caracteriza por feocromocitoma, carcinoma medular e hiperplasia paratiroidea. Los carcinomas medulares del tiroides afectan casi al 100 % de los pacientes, suelen ser multifocales y prácticamente siempre se asocian a focos de hiperplasia de células C. Los carcinomas medulares pueden fabricar calcitonina y otros productos activos, y suelen ser clínicamente agresivos. Entre el 40 % y el 50 % de los pacientes con MEN II desarrollan feocromocitomas, que suelen ser bilaterales y pueden aparecer fuera de las suprarrenales. Al igual que el resto de los feocromocitomas, pueden ser benignos o malignos. Entre el 10 % y el 20 % de los enfermos presenta también hiperplasia paratiroidea, con signos de hipercalcemia o nefrolitiasis. El MEN II es clínicamente y genéticamente distinto al MEN I, habiéndose relacio-

nado con mutaciones de la línea germinal en el protooncogén RET del cromosoma 10<sup>37</sup>. Como se señaló anteriormente, el protooncogén RET es una tirosina cinasa receptora que se une al factor neurotrófico derivado de la glía para transmitir señales de crecimiento y diferenciación (Capítulo 8). Estas mutaciones de la línea germinal activan de manera constitutiva al receptor, lo que se traduce en una ganancia funcional. Difiere, pues, de la mayoría de las demás predisposiciones hereditarias al desarrollo de neoplasias, que se deben a pérdidas de mutaciones funcionales que inactivan proteínas supresoras del cáncer (Capítulo 8). Al contrario que en el MEN I, en el que no se ha demostrado un beneficio a largo plazo del diagnóstico precoz mediante la detección selectiva genética de los miembros de las familias de riesgo, en las familias con MEN II sí es importante esta detección, ya que el carcinoma medular de tiroides es letal en potencia y puede evitarse con una tiroidectomía precoz.

El síndrome MEN IIB, también conocido como MEN III, es clínicamente similar al MEN IIA, pero genéticamente distinto, ya que se caracteriza por una mutación del protooncogén RET diferente de la asociada a MEN IIA. Parece que el responsable de prácticamente todos los casos de MEN IIB es el cambio de un solo aminoácido; este cambio afecta a una región crítica del núcleo catalítico de la tirosina cinasa. En el síndrome MEN IIB aparecen también neuromas o ganglioneuromas de la piel, la mucosa bucal, los ojos, el aparato respiratorio y el aparato gastrointestinal. Estas manifestaciones adicionales permiten distinguir MEN IIB de MEN IIA.

El carcinoma medular de tiroides familiar es una variante del síndrome MEN IIA en la que los pacientes muestran una fuerte predisposición al desarrollo de carcinomas medulares de tiroides sin las demás manifestaciones clínicas de MEN IIA (o de MEN IIB). Una mayoría sustancial de los casos de cáncer medular de tiroides son esporádicos, pero hasta el 25 % pueden ser familiares. Como ya se ha comentado, la responsabilidad de esta enfermedad hereditaria radica en mutaciones de RET en la línea germinal.



## Glándula pineal

### GLÁNDULA PINEAL

La rareza de las lesiones clínicamente significativas (prácticamente todas tumorales) justifica el escaso espacio dedicado a la epífisis o glándula pineal. Ésta es un diminuto órgano, en forma de piña de conífera (de ahí su nombre), que pesa de 100 a 180 mg y que se encuentra entre los colículos (tubérculos cuadrigéminos) superiores de la base del encéfalo. Está formada por un estroma neuroglial laxo, dispuesto en torno a los nidos de pineocitos de aspecto epitelial que contienen gránulos de neurosecreción bien definidos (melatonina). Mediante técnicas de impregnación argéntica pueden descubrirse las largas y finas prolongaciones de estas células, que recuerdan a las de los precursores neuronales primitivos y que se entrelazan con las prolongaciones de los astrocitos.

Todos los tumores de la glándula pineal son raros; la mayoría (50-70 %) se forman a partir de células germinales embrionarias secuestradas. Lo más frecuente es que adopten la forma de los llamados *germinomas*, similares a seminomas testiculares (Capítulo 23) o a los disgerminomas ováricos (Capítulo 24). Otras líneas de diferenciación de las células germinales son los carcinomas embrionarios, los coriocarcinomas, los tumores mixtos de germinomas, carcinoma embrionario y coriocarcinoma y, más raramente, los teratomas típicos (generalmente benignos). Si estas neoplasias de células germinales deben caracterizarse o no como pinealomas sigue siendo objeto de debate, pero la mayor parte de los autores «pinealófilos» limitan el término *pinealoma* a las neoplasias originadas en los pineocitos.

### PINEALOMAS

Estas neoplasias se dividen en dos categorías, según su grado de diferenciación: pineoblastomas y pineocitomas, cada uno con su agresividad neoplásica característica<sup>64</sup>.

**MORFOLOGÍA.** Los **pineoblastomas** afectan sobre todo a pacientes jóvenes, y son lesiones blandas, friables y grisáceas, que muestran un punteado de áreas de hemorragia y necrosis. Es típico que infiltran las estructuras adyacentes, es decir, el hipotálamo, el mesencéfalo y la luz del tercer ventrículo. Histológicamente, están formados por masas de células pleomorfas, con diámetros que son de 2 a 4 veces el de un eritrocito. Los núcleos son grandes e hiper cromáticos y parecen ocupar casi toda la célula; las mitosis son frecuentes. La citología es similar a la de los meduloblastomas y neuroblastomas encefálicos. A veces se observan grandes rosetas mal formadas, semejantes a las encontradas en sus «primeros hermanos» encefálicos. Otra similitud es la tendencia del pineoblastoma a diseminarse a través del líquido cefalorraquídeo. Como cabría esperar, la masa en crecimiento puede comprimir el acueducto de Silvio,

provocando hidrocefalia y sus consecuencias. Es raro que los pacientes sobrevivan más de 1 a 2 años.

Por el contrario, los **pineocitomas** afectan sobre todo a los adultos y su crecimiento es mucho más lento que el de los pineoblastomas. Tienden a ser lesiones grisáceas o hemorrágicas, bien delimitadas, que comprimen a las estructuras adyacentes sin infiltrarlas. **Histológicamente, muestran diferenciación divergente glial y neuronal.** Por un lado, puede ser de tipo preferentemente astrocitario y estas áreas son positivas con la proteína ácida fibrilar glial. En otros, pueden predominar los pineocitos intensamente teñidos, redondeados u ovales, con núcleos bastante regulares y que son positivos con la enolasa neuronal específica. Especialmente características de los pineocitomas son las pseudorosetas delimitadas por hileras de pineocitos. Los centros de estas rosetas están ocupados por un material citoplasmático eosinófilo, correspondiente a las prolongaciones de las células tumorales. Estas células están adosadas a los finos tabiques fibrovasculares anastomosados que dividen el tumor en masas lobulillares.

Además de los pineocitomas monomorfos, muchos tumores muestran patrones mixtos, en parte astrocíticos y en parte pineocíticos, e incluso en ocasiones con células de tipo neuronal.

La evolución clínica de los pacientes con pineocitomas es más prolongada, con un promedio de 7 años. Sus manifestaciones dependen de los efectos de la presión y consisten en trastornos visuales, cefalea, deterioro mental y, a veces, una conducta de tipo demencial. Es comprensible que la extirpación de lesiones situadas donde éstas se encuentran sea, en el mejor de los casos, difícil.

### REFERENCIAS

1. Yeh PJ, Chen JW: Pituitary tumors: surgical and medical management. *Surg Oncol* 6:67, 1997.
2. Mindermann T, Wilson CB: Age-related and gender-related occurrences of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol* 41:359, 1994.
3. Alexander JM: Clinically nonfunctioning pituitary tumors are monoclonal in origin. *J Clin Invest* 86:336, 1990.
4. Lyons J, et al: Two G protein oncogenes in human endocrine tumors. *Science* 249:655, 1990.
5. Schlechte J, et al: The natural history of untreated hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 68:412, 1989.
6. Melmed S, et al: Recent advances in pathogenesis diagnosis and management of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 80:3395, 1995.
7. Ho DM, et al: The clinicopathological characteristics of gonadotroph cell adenomas. *Hum Pathol* 28:905, 1997.
8. Beck-Peccoz P, et al: Thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Endocr Rev* 17:610, 1997.
9. Sheehan HL: Postpartum necrosis of the anterior pituitary. *J Pathol Bacteriol* 45:189, 1987.

10. Barkan A: Pituitary atrophy in patients with Sheehan's syndrome. *Am J Med Sci* 298:19, 1989.
11. Pfaffle RW, et al: Mutation of the POU-specific domain of pit-1 and hypopituitarism without pituitary hypoplasia. *Science* 257:1118, 1992.
12. Maesaka JK: An expanded view of SIADH. *Clin Nephrol* 46:79, 1996.
13. DeVile CJ, et al: Growth and endocrine sequelae of craniopharyngioma. *Arch Dis Child* 75:108, 1996.
14. Brent GA: The molecular basis of thyroid hormone action. *N Engl J Med* 331:847, 1994.
15. Trzepacz PT, et al: Graves' disease: an analysis of thyroid hormone levels and hyperthyroid signs and symptoms. *Am J Med* 87:558, 1989.
16. Klein I, Levey GS: The cardiovascular system in thyrotoxicosis. In Braverman L, Utiger R (eds): *Werner and Ingbar's The Thyroid*, 7th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996, p 607.
17. Dayan CM, Daniels GH: Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med* 335:99, 1996.
18. Hutchings PR, et al: A thyroxine-containing peptide can induce murine experimental autoimmune thyroiditis. *J Exp Med* 175:869, 1992.
19. Giordano C, et al: Potential involvement of Fas and its ligand in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *Science* 275:960, 1997.
20. Lazarus JH: Silent thyroiditis and subacute thyroiditis. In Braverman L, Utiger R (eds): *Werner and Ingbar's The Thyroid*, 7th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996, p 577.
21. Harach HR, Williams ED: The pathology of granulomatous diseases of the thyroid. *Sarcoidosis* 7:19, 1990.
22. Graves RJ: Newly observed affection of the thyroid. *London Medical and Surgical Journal* 7:515, 1835.
23. Brown RS: Immunoglobulins affecting thyroid growth: a continuing controversy. *J Clin Endocrinol Metab* 80:1506, 1995.
24. Tomer Y, Davies TF: Infection, thyroid disease and autoimmunity. *Endocr Rev* 14:107, 1993.
25. Davies TF, et al: Evidence of limited variability of antigen receptors on intrathyroidal T cells in autoimmune thyroid disease. *N Engl J Med* 325:238, 1991.
26. Bahn RS, Heufelder AE: Pathogenesis of Grave's ophthalmopathy. *N Engl J Med* 329:1468, 1993.
27. Singer PA, et al: Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. *JAMA* 273:808, 1995.
28. Leonard JL, Koehle J: Intracellular pathways of iodothyronine metabolism. In Braverman L, Utiger R (eds): *Werner and Ingbar's The Thyroid*, 7th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996, p 125.
29. Studer H, Ramelli F: Simple goiter and its variants: euthyroid and hyperthyroid multinodular goiters. *Endocr Rev* 3:40, 1982.
30. Derwahl M: Molecular aspects of the pathogenesis of nodular goiters, thyroid nodules and adenomas. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 4:32, 1996.
31. Kopp P, et al: Polyclonal and monoclonal thyroid nodules coexist within human multinodular goiters. *J Clin Endocrinol Metab* 79:134, 1994.
32. Ramelli F, et al: Pathogenesis of thyroid nodules in multinodular goiter. *Am J Pathol* 109:215, 1982.
33. Mazzaferri EL: Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 328:553, 1993.
34. Paschke R, Ludgate M: The thyrotropin receptor in thyroid disease. *N Engl J Med* 337:1675, 1997.
35. Gagel RF, et al: Changing concepts in the pathogenesis and management of thyroid carcinoma. *CA Cancer J Clin* 46:261, 1996.
36. Schlumberger MJ: Papillary and follicular thyroid cancer. *N Engl J Med* 338:297, 1998.
37. Eng C: The RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2 and Hirschsprung's disease. *N Engl J Med* 335:943, 1996.
38. Challeton C, et al: Pattern of ras and gsp oncogene mutations in radiation-associated human thyroid tumors. *Oncogene* 11:601, 1995.
39. Fagin JA, et al: High prevalence of mutations of the p53 gene in poorly differentiated human thyroid carcinomas. *J Clin Invest* 91:179, 1993.
40. Rosai J, et al: Tumors of the thyroid gland. In: *Atlas of Tumor Pathology*, Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1990, p 49.
41. Gilliland FD, et al: Prognostic factors for thyroid carcinoma. *Cancer* 79:564, 1997.
42. Ball DW, et al: Medullary thyroid carcinoma. In Braverman LE, Utiger RD (eds): *Werner and Ingbar's The Thyroid*, 7th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996, p 946.
43. LiVolsi VA: Surgical pathology of the thyroid. In Bennington JL (ed): *Major Problems in Pathology*, vol. 22. Philadelphia, WB Saunders, 1990.
44. Tan RK: Anaplastic carcinoma of the thyroid. *Head Neck* 17:41, 1995.
45. Ito T, et al: Unique association of p53 mutations with undifferentiated but not with differentiated carcinomas of the thyroid gland. *Cancer Res* 52:1369, 1992.
46. Brown EM, et al: The extracellular calcium-sensing receptor: its role in health and disease. *Annu Rev Med* 49:15, 1998.
47. Ikeda K, Ogata E: Humoral hypercalcemia of malignancy: Some enigmas on the clinical features. *J Cell Biochem* 57:384, 1995.
48. Wermers RA, et al: The rise and fall of primary hyperparathyroidism: a population based study. *Ann Intern Med* 126:433, 1997.
49. Hsi ED, et al: Cyclin D1/PRAD1 expression in parathyroid adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 81:1736, 1996.
50. Chandrasekharappa SC, et al: Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. *Science* 276:404, 1997.
51. Heppner C, et al: Somatic mutation of the MEN1 gene in parathyroid tumors. *Nat Genet* 16:375, 1997.
52. Silverberg SJ, Bilezikian JP: Evaluation and management of primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 81:2036, 1996.
53. Shapira H, et al: Pseudohypoparathyroidism type 1a: two new heterozygous frameshift mutations in the Gs alpha gene. *Hum Genet* 97:73, 1996.
54. Tsigos C, Chrousos GP: Differential diagnosis and management of Cushing's syndrome. *Annu Rev Med* 47:443, 1996.
55. Orth DN: Medical progress: Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 332:791, 1995.
56. Blumenfeld JD, et al: Diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism. *Ann Intern Med* 121:877, 1994.
57. Newfield RS, New MJ: 21-hydroxylase deficiency. *Ann N Y Acad Sci* 816:219, 1997.
58. Oelkers W: Adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 335:1206, 1996.
59. Lack EE: Tumors of the adrenal gland and extra-adrenal paraganglia. In: *Atlas of Tumor Pathology*. Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1997.
60. Bravo EL: Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis, and treatment of pheochromocytoma. *Endocr Rev* 15:356, 1994.
61. Neumann HP, et al: Pheochromocytomas, multiple endocrine neoplasia type 2 and von Hippel-Lindau disease. *N Engl J Med* 329:1531, 1993.
62. Patarino F, Bouloux P-M: The diagnosis of malignancy in pheochromocytoma. *Clin Endocrinol* 44:239, 1996.
63. Trump D, et al: Clinical studies of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *QJM* 89:653, 1996.
64. Disclafani A, et al: Pineocytomas. *Cancer* 63:302, 1989.

# La piel

George F. Murphy y Martin C. Mihm, Jr.

## LA PIEL, UN ÓRGANO DE PROTECCIÓN

### ALTERACIONES DE LA PIGMENTACIÓN Y DE LOS MELANOCITOS

VITÍLIGO  
PECA (EFÉLIDE)  
CLOASMA  
LÉNTIGO  
NEVO NEVOCELULAR (NEVO PIGMENTADO, LUNAR)  
NEVOS DISPLÁSICOS  
MELANOMA MALIGNO

### TUMORES EPITELIALES BENIGNOS

QUERATOSIS SEBORREICA  
ACANTOSIS NIGRICANS  
PÓLIPO FIBROEPITELIAL  
QUISTE EPITELIAL  
QUERATOACANTOMA  
TUMORES DE LOS ANEJOS

## TUMORES EPIDÉRMICOS PREMALIGNOS Y MALIGNOS

QUERATOSIS ACTÍNICA  
CARCINOMA EPIDERMÓIDE  
EPITELIOMA BASOCELULAR  
CARCINOMA DE CÉLULAS DE MERKEL

### TUMORES DE LA DERMIS

FIBROHISTOCITOMA BENIGNO  
DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANTE  
XANTOMAS  
TUMORES VASCULARES DE LA DERMIS

### TUMORES DE CÉLULAS QUE EMIGRARON A LA PIEL

HISTIOCITOSIS X  
MICOSIS FUNGOIDE (LINFOMA CUTÁNEO DE CÉLULAS T)  
MASTOCITOSIS

## TRASTORNOS DE LA MADURACIÓN DE LA EPIDERMIS

ICTOSIS

### DERMATOSIS INFLAMATORIAS AGUDAS

URTICARIA  
DERMATITIS ECZEMATOSA AGUDA  
ERITEMA MULTIFORME

### DERMATOSIS INFLAMATORIAS CRÓNICAS

PSORIASIS  
LIQUEN PLANO  
LUPUS ERITEMATOSO

### ENFERMEDADES AMPOLLOSAS

PÉNFIGO  
PENFIGOIDE AMPOLLOSO

## DERMATITIS HERPETIFORME

ENFERMEDADES AMPOLLOSAS NO INFLAMATORIAS:  
EPIDERMÓLISIS AMPOLLOSA,  
PORFIRIA

## TRASTORNOS DE LOS ANEJOS CUTÁNEOS

ACNÉ VULGAR  
PANICULITIS  
ERITEMA NUDOSO Y ERITEMA INDURADO

## INFECCIÓN E INFESTACIÓN

VERRUGAS  
MOLUSCO CONTAGIOSO  
IMPÉTIGO  
INFECCIONES MICÓTICAS SUPERFICIALES  
PICADURAS, MORDEDURAS E INFESTACIONES POR ARTRÓPODOS

## LA PIEL, UN ÓRGANO DE PROTECCIÓN

Hace más de cien años, Virchow describió la piel como una cubierta protectora de otras vísceras internas más delicadas y de función más sofisticada<sup>1</sup>. En aquella época, se creía que la

piel era, fundamentalmente, una barrera pasiva contra la pérdida de líquidos y las agresiones mecánicas. Sin embargo, durante los tres últimos decenios, la enorme producción de la investigación científica ha demostrado que la piel es un órgano complejo, en el que las interacciones celulares y moleculares



controlan muchas respuestas importantes frente a nuestro medio ambiente.

Ahora sabemos que la piel está formada por diversos tipos y estructuras celulares interdependientes que actúan en conjunto por un mismo objetivo protector (Fig. 27-1). Los *melanocitos* de la epidermis son las células responsables de la producción de un pigmento marrón (melanina) que constituye una importante barrera endógena frente a los nocivos rayos ultravioleta de la luz solar. Las *células de Langerhans* son células epidérmicas dendríticas que captan y procesan las señales antigénicas y comunican esta información a las células linfoides. Las *células epiteliales escamosas (queratinocitos)* son localizaciones fundamentales de la biosíntesis de moléculas solubles (citocinas), importantes para la regulación de las células epidérmicas adyacentes y de las células de la dermis, como demuestra la Figura 27-2<sup>2</sup>. Las *terminaciones nerviosas* y los *procesos axonales* alertan contra los posibles factores dañinos del entorno y, como se comprobó recientemente, contribuyen a la regulación de las células inmunocompetentes<sup>3</sup>. Las *glándulas sudoríparas* protegen frente a las variaciones lesivas de la temperatura corporal, y los *folículos pilosos* contienen depósitos protegidos de células epiteliales primordiales<sup>4</sup>, capaces de regenerar las capas superficiales de la piel alteradas por los distintos agentes hostiles internos y externos. Pare-

ce probable que la misión de las células especializadas de la dermis (*células dendríticas* o *dendrocitos*) consista en presentar los antígenos y en producir moléculas (p. ej., factor XIIIa) que intervienen en la coordinación del ensamblaje de los complejos macromoleculares involucrados en los primeros estadios de la curación de las heridas de las capas cutáneas más profundas<sup>5</sup>. Aunque el tegumento humano puede parecer simple cuando se compara con la piel y el pelo de otros miembros del reino animal, posee, de hecho, una enorme diversidad y complejidad de funciones protectoras.

Los factores que influyen en la delicada homeostasis existente entre las células de la piel pueden dar lugar a procesos tan diversos como las arrugas, la pérdida del pelo, las ampollas y erupciones, e incluso cánceres que ponen en peligro la vida y alteraciones de la regulación inmunitaria. Por ejemplo, la exposición crónica a la luz solar favorece el envejecimiento cutáneo prematuro y la aparición de diversos tumores cutáneos premalignos y malignos, y amortigua las respuestas inmunitarias a los antígenos ambientales. Las sustancias ingeridas, como algunos fármacos, pueden causar gran número de erupciones y exantemas cutáneos. Las enfermedades generales, como la diabetes mellitus, la amiloidosis y el lupus eritematoso, también pueden tener importantes manifestaciones cutáneas.

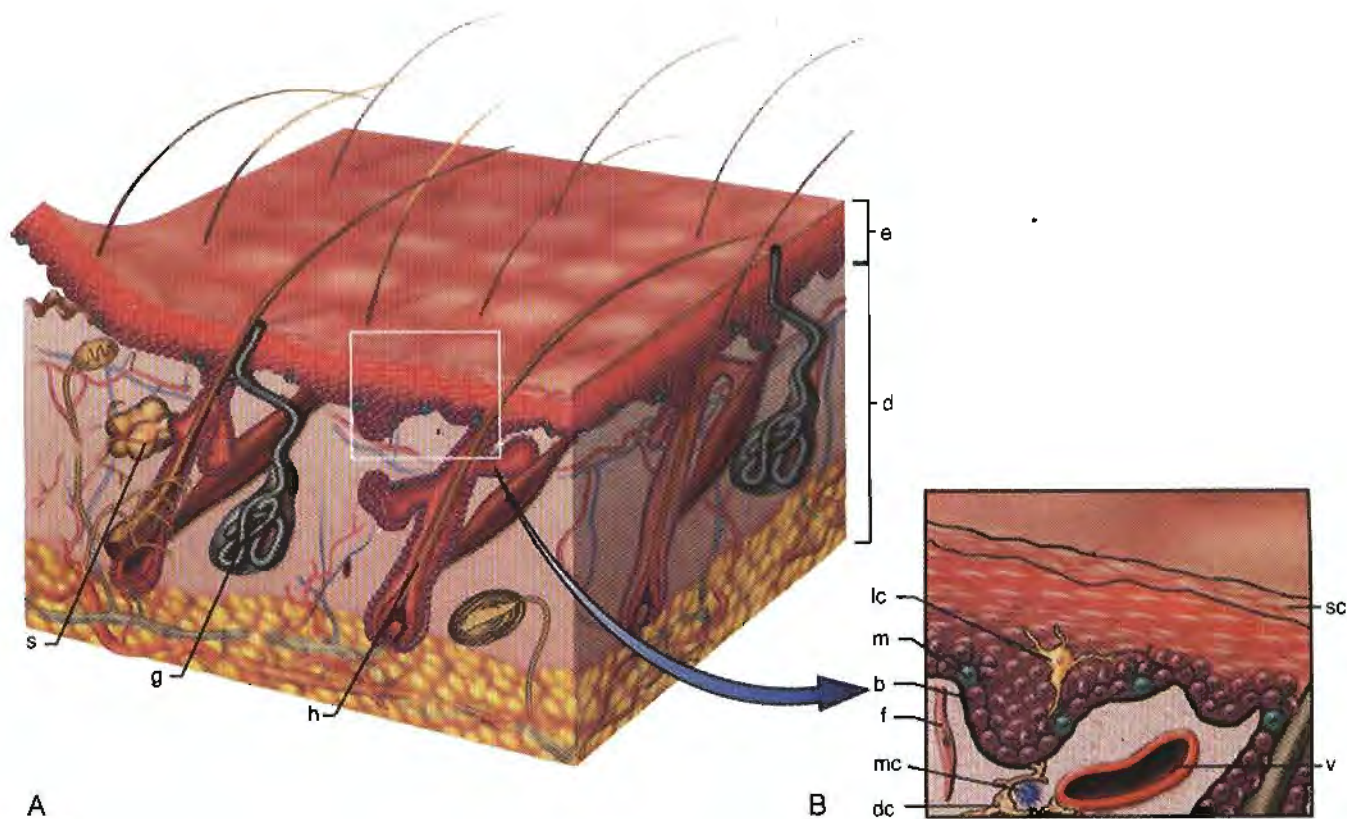
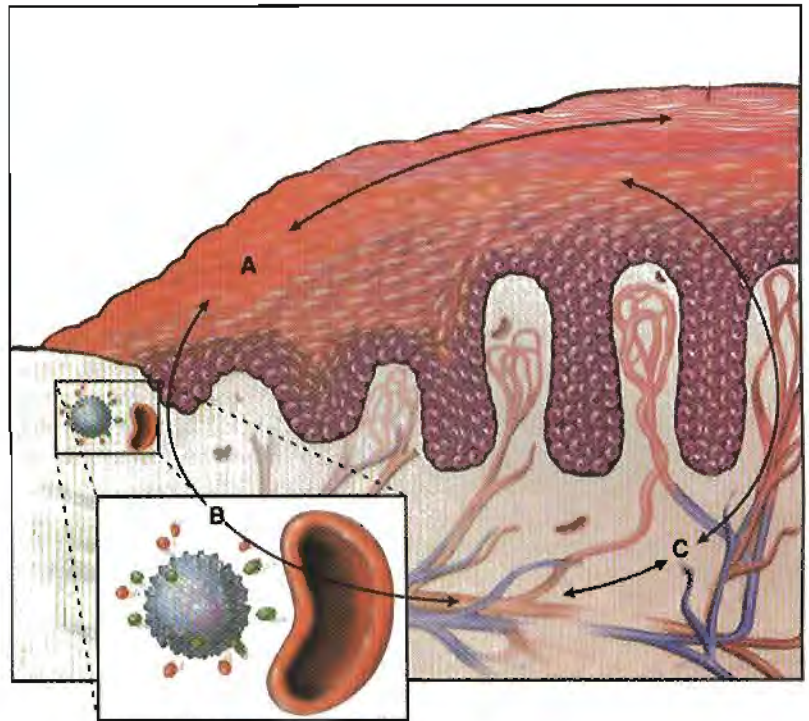


Figura 27-1

A. La piel está formada por una capa epidérmica (e) desde la que descienden hacia la dermis subyacente los anejos especializados (folículos pilosos, h; glándulas sudoríparas, g; glándulas sebáceas, s). B. Esta proyección de la capa epidérmica (e) y la dermis superficial subyacente muestra la maduración ascendente progresiva de las células basales (b), que se convierten en las células epiteliales escamosas cornificadas del estrato córneo (sc). Existen también melanocitos (m) y células de Langerhans (lc) dendríticas en la parte media de la epidermis. En la dermis subyacente se encuentran pequeños vasos sanguíneos (v), fibroblastos (f), mastocitos perivasculares (mc) y dendrocitos (dc), importantes para la inmunidad y la reparación dérmica.

Figura 27-2

Representación esquemática de la interacción dinámica entre las capas epidérmica y dérmica. Los queratinocitos del borde de una úlcera (A) producen citocinas y factores que influyen tanto en la queratinización como en la función de las células de la dermis subyacente (B). A su vez, las células dérmicas (B), como los mastocitos, también producen citocinas (gránulos verdes) y proteasas (gránulos rojos), que regulan tanto la función de las células endoteliales como la de los queratinocitos. La perturbación de estas interacciones entre las células epidérmicas y las dérmicas puede contribuir a causar procesos patológicos, como sucede en la psoriasis (C), en la que ambos compartimientos desarrollan alteraciones morfológicas. (Véase la exposición de la psoriasis.)



## Definición de términos

La descripción exacta del aspecto clínico de la piel observado a simple vista es fundamental, ya que el aspecto de las lesiones antes de la biopsia constituye la patología macroscópica. Muchas veces, para llegar al diagnóstico y comprender la patogenia, es imprescindible establecer la correlación existente entre los hallazgos macroscópicos y microscópicos. Por lo tanto, en las páginas siguientes se intentará describir, siempre que sea posible, las lesiones clínicas, y establecer la relación entre estos datos y las imágenes observadas con el microscopio.

### TÉRMINOS MACROSCÓPICOS

- Mácula** Área circunscrita de cualquier tamaño, siempre plana, que suele diferenciarse de la piel vecina por su color.
- Pápula** Área sólida elevada con un diámetro igual o inferior a 5 mm.
- Nódulo** Área sólida elevada que mide más de 5 mm de diámetro.
- Placa** Área elevada de superficie plana, generalmente mayor de 5 mm de diámetro.
- Vesícula** Área elevada llena de líquido, con un diámetro igual o inferior a 5 mm.
- Bulla** Área elevada ocupada por líquido que mide más de 5 mm de diámetro.
- Ampolla** Término que suele utilizarse para las vesículas y las bullas.

**Pústula** Lesión purulenta, elevada, de escaso tamaño.

**Roncha** Área elevada pruriginosa, transitoria, con blanqueamiento y eritema irregulares debidos al edema de la dermis. También llamada **habón**.

**Escama** Excrecencia seca, córnea, en forma de placa, que suele ser consecuencia de una queratinización imperfecta.

**Liquenificación** Piel gruesa y áspera con marcas cutáneas prominentes; suele ser consecuencia de roces repetidos en personas sensibles.

**Excoriación** Lesión traumática caracterizada por rotura de la epidermis, que forma una zona lineal áspera (p. ej., un arañazo profundo). Muchas de estas lesiones son autoprovocadas.

**Onicólisis** Pérdida de la integridad de la sustancia ungueal.

### TÉRMINOS MICROSCÓPICOS

**Hiperqueratosis** Hiperplasia del estrato córneo, asociada a menudo a una alteración cualitativa de la queratina.

**Paraqueratosis** Modos de queratinización caracterizados por la conservación de los núcleos en el estrato córneo. La paraqueratosis es normal en las mucosas.

**Acantosis** Hiperplasia de la epidermis.

**Disqueratosis** Queratinización anormal, que se produce de forma prematura en células individuales o grupos de células situadas bajo el estrato granuloso.

**Acantólisis** Pérdida de las uniones intercelulares que produce falta de cohesión entre los queratinocitos.

**Papilomatosis** Hiperplasia de la dermis papilar, con elongación o ensanchamiento de las papilas dérmicas.

**Lentiginoso** Se refiere a un patrón lineal de proliferación melanocítica en la capa basal de la epidermis. La hiperplasia lentiginosa de los melanocitos puede ser reactiva o formar parte de una neoplasia de los melanocitos.

**Espangiosis** Edema intercelular de la epidermis.

**Exocitosis** Infiltración de la epidermis por células inflamatorias o células sanguíneas circulantes.

**Erosión** Solución de continuidad de la piel que muestra una pérdida incompleta de la epidermis.

**Ulceración** Solución de continuidad de la piel que muestra pérdida completa de la epidermis y, en ocasiones, de partes de la dermis e incluso de la grasa subcutánea.

**Vacuolización** Formación de vacuolas en el interior de las células o en su vecindad; suele aplicarse al área de la membrana basal: zona de las células basales.

## ALTERACIONES DE LA PIGMENTACIÓN Y DE LOS MELANOCITOS

A lo largo de la historia, la pigmentación cutánea ha tenido grandes implicaciones sociales. El deseo estético de estar más pigmentado (bronceado) ha producido muchas alteraciones nocivas que se describirán en las páginas siguientes. La pérdida localizada o generalizada del pigmento protector normal no sólo hace que las personas sean extraordinariamente vulnerables a los efectos dañinos de la luz solar (como sucede en el albinismo), sino que también provoca importantes alteraciones emocionales y, en algunas culturas, una gran discriminación económica y social (como sucede en el vitíligo). Los cambios de la

pigmentación cutánea pueden indicar importantes alteraciones primarias de la piel (p. ej., malignización de un lunar) o de otros órganos (p. ej., en la enfermedad de Addison).

## Vitíligo

*El vitíligo es un trastorno frecuente caracterizado por la pérdida parcial o total de los melanocitos productores de pigmento de la epidermis. Puede afectar a personas de todas las edades y razas, pero las lesiones son más llamativas en las de piel oscura. En las pieles claras, las lesiones pueden pasar totalmente inadvertidas hasta que se broncea la piel normal que las rodea.*

Las lesiones clínicas son zonas (máculas) planas, bien delimitadas, asintomáticas, carentes de pigmento (Fig. 27-3A). Su tamaño varía desde pocos a muchos centímetros. Suelen afectar a las manos y muñecas, a las axilas, y a la piel peribucal, periorbitaria y anogenital.

**MORFOLOGÍA.** Histológicamente, el vitíligo se caracteriza por la pérdida de melanocitos, definida por microscopía electrónica (Fig. 27-3B). Este hallazgo lo diferencia de algunas formas de **albinismo**, en las que los melanocitos están presentes, pero no producen melanina por ausencia o déficit de la enzima tirosinasa. Ambos procesos pueden diferenciarse de otras formas de hipopigmentación (no relacionadas con la ausencia de melanocitos ni de la enzima tirosinasa), demostrando la disminución o ausencia de la actividad de la tirosinasa melanocítica sobre la dopa (dihidroxifenilalanina, precursor de la melanina). Este método histoquímico es útil, pues ni los melanocitos ni su potencial melanogénico pueden ser cuantificados con exactitud en los cortes teñidos con hematoxilina-eosina (H.E.).

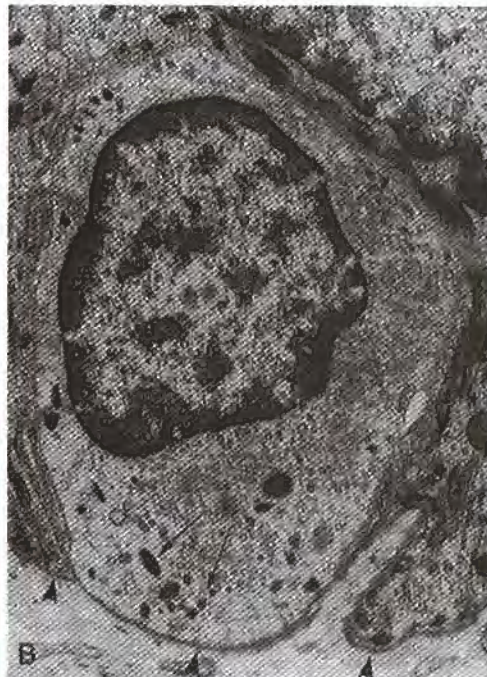


Figura 27-3

A. Aspecto clínico del vitíligo. Las zonas bien limitadas de pérdida de pigmento se deben al escaso número de melanocitos que fabrican pequeños gránulos de melanina. En las manos de este paciente de pigmentación oscura predominan las zonas de pérdida de melanocito. Estas células, difíciles de identificar con la microscopía óptica habitual, contienen unos melanosomas característicos (flechas) visibles con el microscopio electrónico. Son las que desaparecen en el vitíligo. (Las puntas de flecha indican la zona de la membrana basal que separa la dermis de la epidermis.)

¿Por qué en el vitíligo se produce una pérdida o destrucción progresiva de los melanocitos? Existen diversas teorías patogénicas; 1) autoinmunitaria, 2) factores neurohumorales y 3) autodestrucción de los melanocitos por metabolitos tóxicos derivados de la síntesis de melanina. La mayor parte de los datos respaldan la teoría autoinmunitaria, basada en la presencia de anticuerpos circulantes contra los melanocitos<sup>6</sup> y la relación observada entre este trastorno y otras enfermedades autoinmunitarias, como la anemia perniciosa, la enfermedad de Addison y la tiroiditis autoinmunitaria. Recientemente, se han descrito también alteraciones de los macrófagos<sup>7</sup> y los linfocitos T de la piel<sup>8</sup> y de la sangre periférica, lo que sugiere que en la patogenia del vitíligo participarían también estas alteraciones de la inmunidad celular.

## Peca (efélide)

Las pecas son las lesiones pigmentadas más frecuentes de la infancia en las personas de piel clara. Son máculas pequeñas (1 a 10 mm de diámetro), de color rojo canela a pardo claro, que aparecen por primera vez durante los primeros años de la infancia, después de la exposición a la luz solar. Se borran durante el invierno y reaparecen, de forma cíclica, en el verano.

**MORFOLOGÍA.** La hiperpigmentación observada en la peca se debe al aumento de la cantidad de melanina contenida en el interior de los queratinocitos basales. El número de melanocitos es relativamente normal, aunque pueden estar ligeramente aumentados de tamaño. No está claro si la peca representa una alteración focal de la producción de pigmento que afecta a los melanocitos de una zona bien delimitada, un aumento de la transferencia de pigmento a los queratinocitos basales adyacentes, o una combinación de ambos procesos.

## Cloasma

El cloasma es una zona de hiperpigmentación facial que adopta forma de máscara, muy frecuente durante el embarazo, de donde viene su denominación de «pañ o máscara del embarazo». Consiste en máculas mal definidas que afectan a las mejillas, las regiones temporales y la frente de forma bilateral. La exposición al sol suele acentuar la pigmentación, que habitualmente desaparece espontáneamente, sobre todo al terminar la gestación.

**MORFOLOGÍA.** Histológicamente, se reconocen dos patrones: un **tipo epidérmico**, consistente en un aumento del depósito de melanina en las capas basales, y un **tipo dérmico**, caracterizado por la presencia de macrófagos en la dermis superficial (popilar) que han fagocitado la melanina de la capa epidérmica adyacente (proceso denominado **incontinencia de pigmento melánico**). Estos dos tipos pueden distinguirse con la lámpara de Wood. Esta distinción es importante porque el cloasma de tipo epidérmico responde al tratamiento tópico con hidroquinona.

La patogenia del cloasma parece guardar relación con alteraciones funcionales de los melanocitos y el consiguiente aumento de la transferencia de pigmento a los queratinocitos basales o a los macrófagos dérmicos. Además de su relación con el embarazo, el cloasma puede aparecer durante la administración de anticonceptivos orales o de hidantoínas, y también puede ser idiopático.

## Léntigo

Hasta ahora, se han comentado alteraciones de la pigmentación en las que no existe proliferación de melanocitos. El término **léntigo** se refiere a una hiperplasia localizada benigna frecuente de esta estirpe celular, que aparece a cualquier edad pero que es más frecuente en la infancia. No muestra predilección sexual ni racial y su etiología y patogenia se desconocen. Estas lesiones pueden afectar a las mucosas además de a la piel y consisten en pequeñas máculas (5-10 mm) ovaladas, de color pardo. A diferencia de las pecas, los léntigos no se oscurecen con la exposición a la luz solar.

**MORFOLOGÍA.** La característica histológica esencial del léntigo es la hiperplasia melanocítica lineal (hiperplasia limitada a la capa celular situada inmediatamente por encima de la membrana basal), que produce una hiperpigmentación lineal de la capa basal de la epidermis. Esta hiperplasia melanocítica lineal es tan característica, que el término **lentiginoso** se utiliza a menudo para describir patrones de crecimiento similares de otros tumores melanocíticos no relacionados, como en los nevos lentiginosos y en los melanomas lentiginosos acros. También son comunes la elongación y adelgazamiento de las crestas interpapilares.

## Nevo nevocelular (nevo pigmentado, lunar)

Casi todos nosotros tenemos al menos algunos lunares y probablemente no les damos importancia alguna. Por tanto, podría resultar sorprendente saber que los lunares o nevos son uno de los tipos de tumores cutáneos más variados, dinámicos y biológicamente instructivos. Literalmente, el término **nevo** significa cualquier lesión congénita de la piel. Sin embargo, se habla de **nevo nevocelular** para describir una neoplasia melanocítica congénita o adquirida.

Clínicamente, los nevos nevocelulares adquiridos habituales son zonas sólidas de pequeño tamaño (habitualmente inferiores a 6 mm), de color café o pardo, de pigmentación uniforme, relativamente planas (máculas) o elevadas (pápulas) y bordes redondeados bien definidos (Figs. 27-4A y 27-5A). Existen muchos tipos clínicos e histológicos de nevos nevocelulares, y su aspecto clínico puede ser variable. En la Tabla 27-1 se resumen las características clínicas e histológicas de las formas más frecuentes de nevos melanocíticos.

**MORFOLOGÍA.** Los nevos nevocelulares se forman siempre por transformación de los melanocitos, células únicas muy dendríticas que se encuentran salpi-

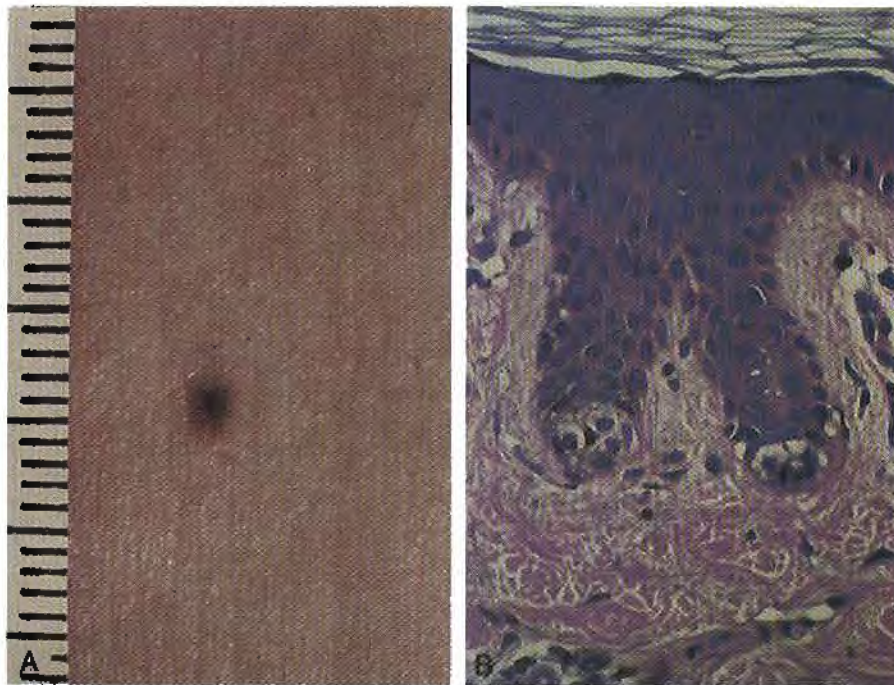


Figura 27-4

Nevo nevocelular de la unión. *A*, Clínicamente, las lesiones son pequeñas, relativamente planas, simétricas y uniformes. *B*, En el estudio histológico, los nevos de la unión se caracterizan por los grupos redondeados de células nevícas que se originan en los extremos de las crestas interpapilares a lo largo de la unión dermoepidérmica. (Tomado de Murphy GF, Herzberg AJ: Atlas of Dermatopathology, Philadelphia, WB Saunders, 1996, p. 177.)

cadras entre los queratinocitos basales, en células redondeadas u ovaladas que componen agregados o «nidos» situados a lo largo de la unión dermoepidérmica (Fig. 27-4*B*). Estas células tienen núcleos redondeados y uniformes, con nucléolos poco prominentes, y muestran una actividad mitótica escasa o nula. Se cree que estas lesiones son el estado precoz de desarrollo de los nevos nevocelulares y se las llama **nevos de la unión**. Con el tiempo, casi todos estos nevos crecen hacia la dermis subyacente, formando nidos o cordones celulares (Fig. 27-5*B*) (**nevos**

**compuestos**), mientras que los más viejos pueden haber perdido sus nidos epidérmicos y constituir **nevos intradérmicos** puros. Clínicamente, los nevos compuestos e intradérmicos suelen ser lesiones más elevadas que los nevos de la unión.

El crecimiento progresivo de las células nevícas desde la unión dermoepidérmica hacia la dermis subyacente se asocia a un proceso denominado maduración. Las células menos maduras y más superficiales de los nevos son más grandes, tienden a producir melanina y crecen en nidos, mientras que las más

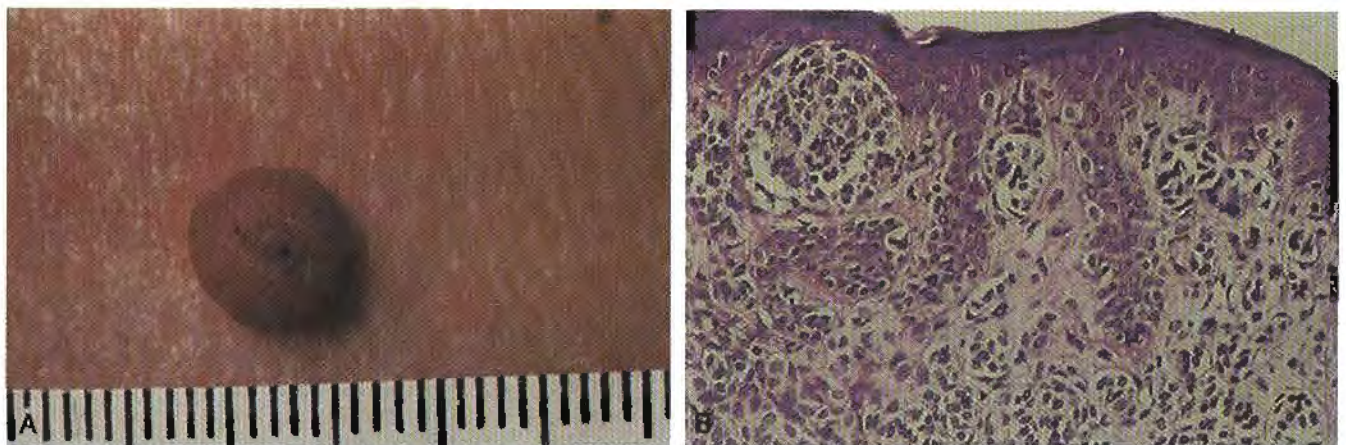


Figura 27-5

Nevo nevocelular de tipo compuesto. Al contrario que el nevo de la unión, el compuesto (*A*) tiene forma de cúpula y aparece elevado. La simetría y la distribución uniforme del pigmento indican que se trata de un proceso benigno. Histológicamente (*B*), en el nevo compuesto se combinan las características de los nevos de la unión (nidos de células nevícas intraepidérmicas) con grupos y cordones de células nevícas situados en la dermis subyacente. (Tomado de Murphy GF, Herzberg AJ: Atlas of Dermatopathology, Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp.177 y 178.)

Tabla 27-1. VARIANTES DE LOS NEVOS NEVOCELULARES

Variantes de nevo	Características arquitecturales diagnósticas	Características citológicas diagnósticas	Significado clínico
Nevo congénito	Proliferación dérmica profunda y a veces subcutánea alrededor de los anejos, haces neurovasculares y paredes de los vasos sanguíneos	Idéntico al nevo común adquirido	Presente al nacer; las variantes grandes conllevan mayor riesgo de melanoma
Nevo azul	Infiltrado dérmico que no forma nidos, a menudo con fibrosis asociada	Células névicas muy dendríticas, muy pigmentadas	Nódulo negro-azulado; frecuente confusión clínica con melanoma
Nevo de células fusiformes y epitelioides (nevo de Spitz)	Proliferación fascicular	Células grandes redondeadas con citoplasma azul rosado; células fusiformes	Frecuente en la infancia; nódulo rojo rosado; frecuente confusión clínica con hemangioma
Nevo en halo	Infiltrado linfocitario alrededor de las células névicas	Idéntico al nevo común adquirido	Respuesta inmunitaria del huésped frente a las células névicas y los melanocitos vecinos normales
Nevo displásico	Nidos intraepidérmicos grandes, coalescentes	Atipia citológica	Precursor potencial del melanoma maligno

profundas y maduras son menores, apenas producen pigmento y crecen formando cordones. En las zonas aún más profundas, pueden encontrarse las células névicas más maduras, de contornos fusiformes y que crecen formando fascículos, parecidas al tejido nervioso. Esta metamorfosis guarda correlación con los cambios enzimáticos (pérdida progresiva de la actividad tirosinasa y adquisición de la actividad colinesterasa por las células más profundas, no pigmentadas, parecidas a neuronas). **Esta secuencia de maduración de las células névicas individuales tiene importancia diagnóstica, pues permite diferenciar algunos nevus benignos de los melanomas en los que, por lo general, la maduración es escasa o nula.**

Aunque los nevus nevoceleulares son muy frecuentes, su diversidad clínica e histológica obliga a conocer su aspecto y evolución natural, para no confundirlos con otros procesos, sobre todo con el melanoma maligno. No obstante, la importancia biológica de algunos nevus radica en su reciente reconocimiento como modelo importante de progresión tumoral (nevus displásicos y síndrome del melanoma hereditario).

## Nevus displásicos

Desde hace más de 175 años se conoce la relación entre los nevus nevoceleulares y el melanoma maligno<sup>9</sup>, aunque un auténtico precursor de este último no se describió con detalle hasta 1978. Ese año, Clark y sus colaboradores<sup>10</sup> describieron las características de las lesiones que denominaron «lunares BK» (nombre procedente de las iniciales de las dos primeras familias estudiadas).

Clínicamente, los lunares BK (o nevus displásicos, como se les conoce con frecuencia) son más grandes que la mayor parte de los nevus adquiridos (con frecuencia, mayores de 5 mm). Pueden encontrarse a cientos en toda la superficie corporal (Fig. 27-6A, recuadro). Son máculas aplanadas o placas lige-

ramente elevadas con aspecto en «empedrado» o lesiones en diana, con un centro elevado más oscuro y una periferia plana e irregular. Suelen mostrar variaciones de su pigmentación (variegación) y bordes de contorno irregular. A diferencia de los lunares normales, los nevus displásicos tienden a aparecer tanto en las zonas no expuestas de la piel como en las expuestas. Estos nevus se han encontrado en numerosos miembros de familias propensas al desarrollo de melanomas malignos (*síndrome del melanoma hereditario*)<sup>11</sup>. En estos casos, los análisis genéticos revelan la existencia de un rasgo heredado de forma autosómica dominante y que posiblemente afecta a genes localizados en 1p36, 9p21, 12g14 y otros (véase la exposición del melanoma maligno)<sup>12,13</sup>. La evolución de estas lesiones a las fases iniciales del melanoma está bien documentada, tanto clínicamente como histológicamente, durante períodos que pueden ser tan sólo de semanas. No obstante, casi todos los nevus displásicos son lesiones clínicamente estables. También pueden encontrarse como lesiones aisladas no asociadas al síndrome de melanoma hereditario; en estos casos, el riesgo de transformación maligna parece ser bajo.

**MORFOLOGÍA.** El estudio histológico de los nevus displásicos revela rasgos característicos (Fig. 27-6A y B). En general, son nevus compuestos con signos arquitecturales y citológicos de crecimiento anormal. **Los nidos de células névicas situados en el interior de la epidermis son grandes y muestran una fusión anormal o coalescencia con otros nidos adyacentes. Como parte del proceso, las células névicas van sustituyendo a las células basales normales de la unión dermoepidérmica y producen la llamada hiperplasia lentiginosa** (recuérdese la definición previa de este término). Es frecuente observar atipia citológica, consistente en núcleos de contornos irregulares, a menudo angulados, e hiper cromatismo (Fig. 27-6B). La dermis superficial también muestra alteraciones y presenta un ligero infiltrado linfocitario, pérdida de pigmento melánico posiblemente pro-

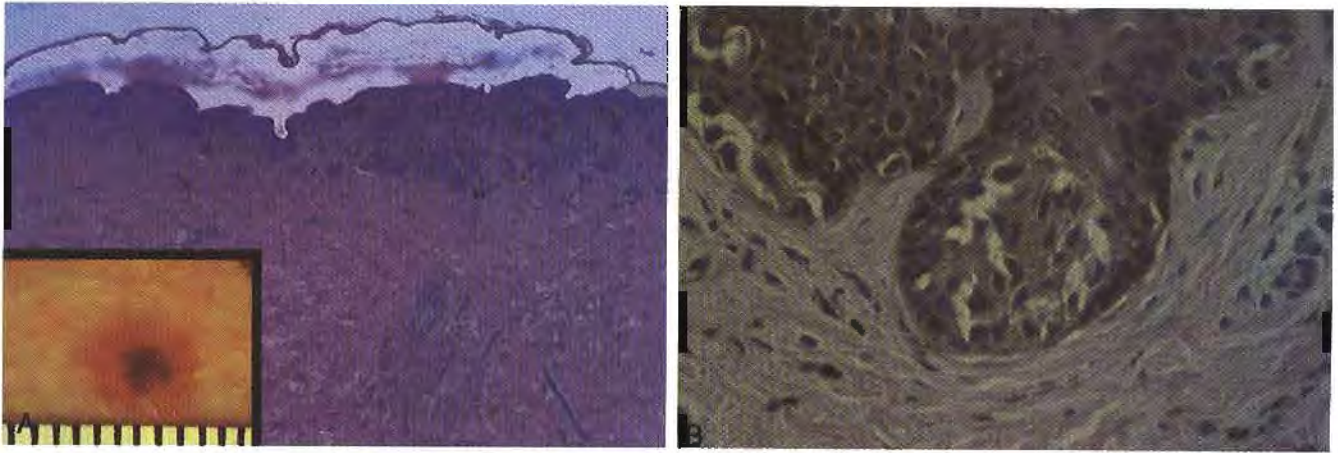


Figura 27-6

Nevo displásico. A, La lesión suele tener un componente de nevo compuesto (lado derecho del campo, pequeño aumento) y una «joroba» asimétrica formada por un nevo de la unión (lado izquierdo del campo, pequeño aumento). El primero corresponde clínicamente con la zona central más pigmentada y elevada, y el segundo, a un anillo periférico menos pigmentado y plano (*recuadro*). B, Una característica importante es la presencia de atipia citológica (núcleos de forma irregular e intensamente teñidos) visible a mayor aumento. La dermis situada bajo de las células atípicas muestra una fibrosis laminar o lineal característica.

cedente de células névicas destruidas, fagocitosis del pigmento por los macrófagos dérmicos (incandescencia de pigmento melánico) y una fibrosis lineal peculiar que rodea las crestas interpapilares afectadas por el nevo. Todas estas características contribuyen al diagnóstico histológico de nevo displásico.

Existen muchos datos a favor del concepto de que algunos nevos displásicos son precursores del melanoma maligno. En un estudio<sup>14</sup>, se observó que, en numerosas familias propensas a desarrollar melanomas, más del 5 % de sus miembros desarrollaron estos tumores en un plazo de 8 años, y los nuevos melanomas aparecieron sólo en los que tenían nevos displásicos. De ello se dedujo que la probabilidad de que las personas con un síndrome de nevo displásico desarrollen un melanoma es del 56 % a los 59 años! Los nevos displásicos también expresan algunos antígenos de superficie anormales<sup>15</sup>, alteraciones del cariotipo<sup>16</sup> y vulnerabilidad *in vitro* a los efectos mutágenos de la luz ultravioleta<sup>17</sup>.

Clark y sus colaboradores<sup>18</sup> propusieron seis etapas para la transformación del nevo benigno en melanoma maligno con capacidad de producir metástasis, a través de una diferenciación aberrante hacia el nevo displásico (Fig. 27-7). Pueden encontrarse ciertos paralelismos en las neoplasias de otros órganos y sistemas y, en consecuencia, algunos autores admiten que el nevo displásico es un modelo general de progresión tumoral.

## Melanoma maligno

El melanoma maligno es una neoplasia relativamente frecuente que, hasta hace poco tiempo, se consideraba casi siempre mortal. Aunque la mayor parte de estos tumores se desarrollan en la piel, otras localizaciones posibles son las superficies mucosas bucal y anogenital, el esófago, las menin-

ges y los ojos. Los comentarios siguientes se refieren sólo a los melanomas cutáneos; los melanomas oculares se exponen en el Capítulo 31.

Actualmente, como resultado de una mejor información general sobre las manifestaciones iniciales del tumor, la mayor parte de los melanomas curan con cirugía<sup>19</sup>. No obstante, su incidencia va en aumento, por lo que es necesario mantener una estricta vigilancia sobre su desarrollo.

Como sucede con los tumores epiteliales malignos de la piel (véase más adelante), parece que la exposición a la luz solar desempeña un papel importante en el desarrollo del melanoma maligno cutáneo. Por ejemplo, en los varones, este tumor aparece a menudo en la parte superior de la espalda, mientras que las mujeres tienen una incidencia relativamente elevada tanto en la espalda como en las piernas. Las personas de piel clara corren un riesgo mayor de desarrollar un melanoma que las muy pigmentadas. Sin embargo, el sol no parece ser el único factor predisponente y la presencia de nevos preexistentes (p. ej., un nevo displásico) o de factores hereditarios, e incluso la exposición a ciertos carcinógenos (como sucede en los melanomas experimentales en los modelos de roedor) podrían intervenir en la aparición y evolución de estas lesiones<sup>20</sup>.

**Genética molecular.** La base molecular de las formas no hereditarias de melanoma no se conoce por completo y gran parte de lo que se sabe actualmente se basa en la valoración del 10 % aproximado de melanomas que tienden a aparecer en familias. Como se comentó anteriormente, estos melanomas se asocian a menudo (no siempre) a nevos displásicos múltiples. En estas personas, algunos de los genes cuya asociación con el melanoma se sospecha son<sup>12</sup>: 1) el gen CMM1, del cromosoma 1p36; 2) el gen supresor del crecimiento tumoral p16, situado en el cromosoma 9p21 (los análisis genéticos de algunos pacientes con melanoma y en sus familiares revelan mutaciones de la línea germinal en este gen<sup>13</sup>). Conviene recordar que este gen supresor del crecimiento tumoral es un inhibidor de la cinasa 4 dependiente de la ciclina [CDK 4] y que, como tal, regula negativamente el ciclo celular [Cap. 8]; y 3) el gen de la

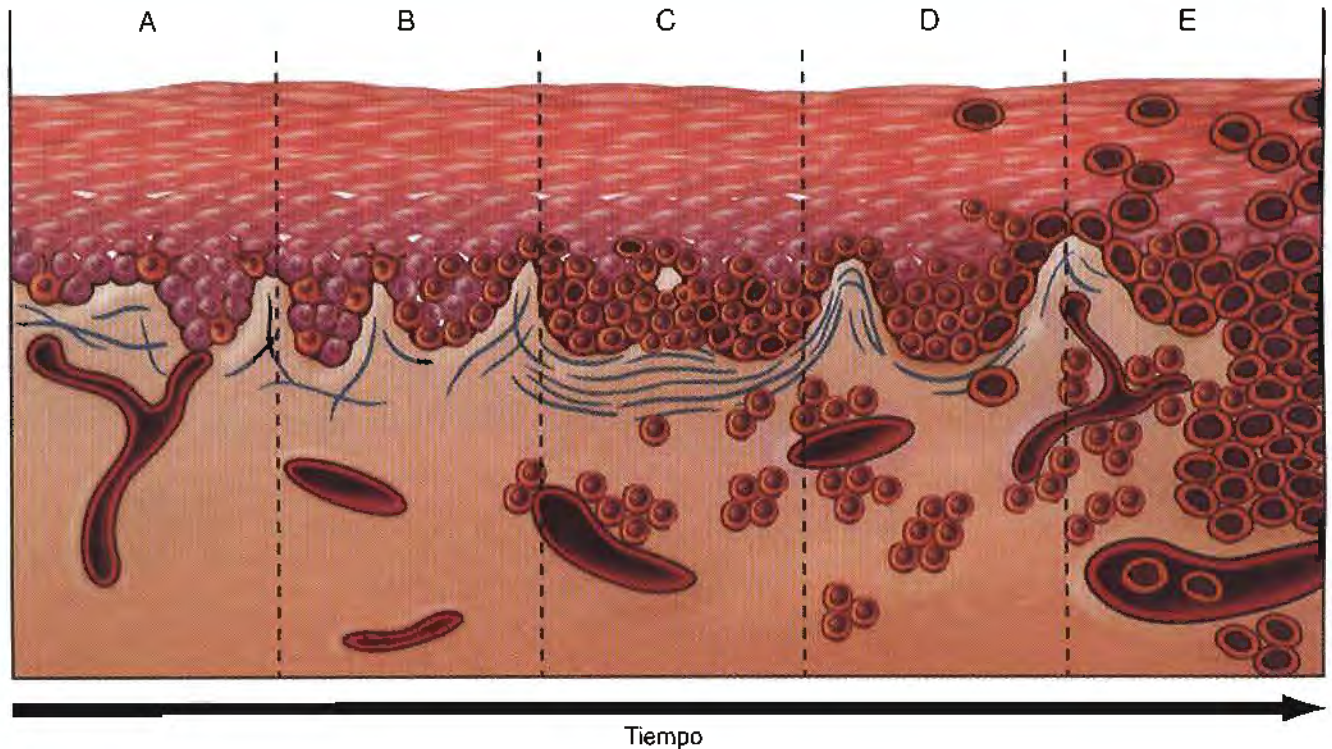


Figura 27-7

Progresión tumoral en los nevos displásicos: A. Hiperplasia melanocítica lentiginosa. B. Nevo de la unión lentiginoso. C. Nevo compuesto lentiginoso con características arquitecturales y citológicas anormales (nevo displásico). D. Melanoma inicial o melanoma en fase de crecimiento radial (grandes células oscuras en la epidermis). E. Melanoma avanzado (fase de crecimiento vertical) con diseminación maligna hacia la dermis y los vasos.

cinasa 4 dependiente de la ciclina, CDK4, situado en el cromosoma 12q14<sup>12</sup>. En los ratones transgénicos que muestran una expresión específica en el melanocito de *ras* activado en un entorno genético deficiente de los alelos de p16, existe un desarrollo acelerado de los melanomas, lo que confirma el papel de este gen supresor en la patogenia de estas neoplasias<sup>20a</sup>.

**Características clínicas.** El melanoma maligno de la piel suele ser asintomático, aunque el prurito puede ser una de sus manifestaciones iniciales. *El signo clínico más importante es el cambio de coloración de una lesión pigmentada.* A diferencia de los nevos benignos (no displásicos), los melanomas muestran una pigmentación muy irregular, con zonas de coloración negra, marrón, rojiza, azul oscura y gris (Fig. 27-8A). En ocasiones, presentan también zonas blanquecinas o hipopigmentadas, de «color carne». Sus bordes no son lisos, redondeados y uniformes, como los de los nevos nevocelulares, sino irregulares y, con frecuencia, mellados. En resumen, los signos de alerta de un melanoma son: 1) crecimiento de un lunar preexistente, 2) prurito o dolor en un lunar preexistente, 3) aparición de una lesión pigmentada nueva en un adulto, 4) irregularidad de los bordes de una lesión pigmentada, y 5) variaciones del color de una lesión pigmentada.

**PATRONES DE CRECIMIENTO Y MORFOLOGÍA.** Para comprender la complicada histología del melanoma maligno, es fundamental conocer el concepto de **crecimiento radial y vertical**. Para explicarlo de

una forma sencilla, el crecimiento radial indica la tendencia del melanoma a crecer horizontalmente, a lo largo de la epidermis y de la dermis superficial, a menudo durante un largo período de tiempo (Fig. 27-8B). Durante esta fase de crecimiento, las células neoplásicas carecen de capacidad para metastatizar. Son tipos específicos de melanomas de crecimiento radial el lentigo maligno, el melanoma de extensión superficial y el melanoma acro/lentiginoso. Todos se definen tanto por sus características arquitecturales y citológicas de crecimiento en la epidermis, como por su comportamiento. Por ejemplo, el tipo lentigo maligno de crecimiento radial se produce, típicamente, en regiones faciales dañadas por la luz solar de personas ancianas y puede permanecer como tal durante decenios, antes de desarrollar la capacidad de metastatizar. Con el tiempo, el patrón de crecimiento adopta un componente vertical y el melanoma crece hacia las capas más profundas de la dermis, formando una masa expansiva de células que han perdido su capacidad de maduración, sin tendencia a disminuir de tamaño a medida que descienden hacia la dermis reticular (Fig. 27-8C). **Este acontecimiento se traduce clínicamente por la aparición de un nódulo sobre una zona de crecimiento radial relativamente plana y guarda correlación con el desarrollo de un clon que células que poseen verdadero potencial metastásico<sup>28</sup>.** Conviene observar que la probabilidad de que estas lesiones metastaticen pue-



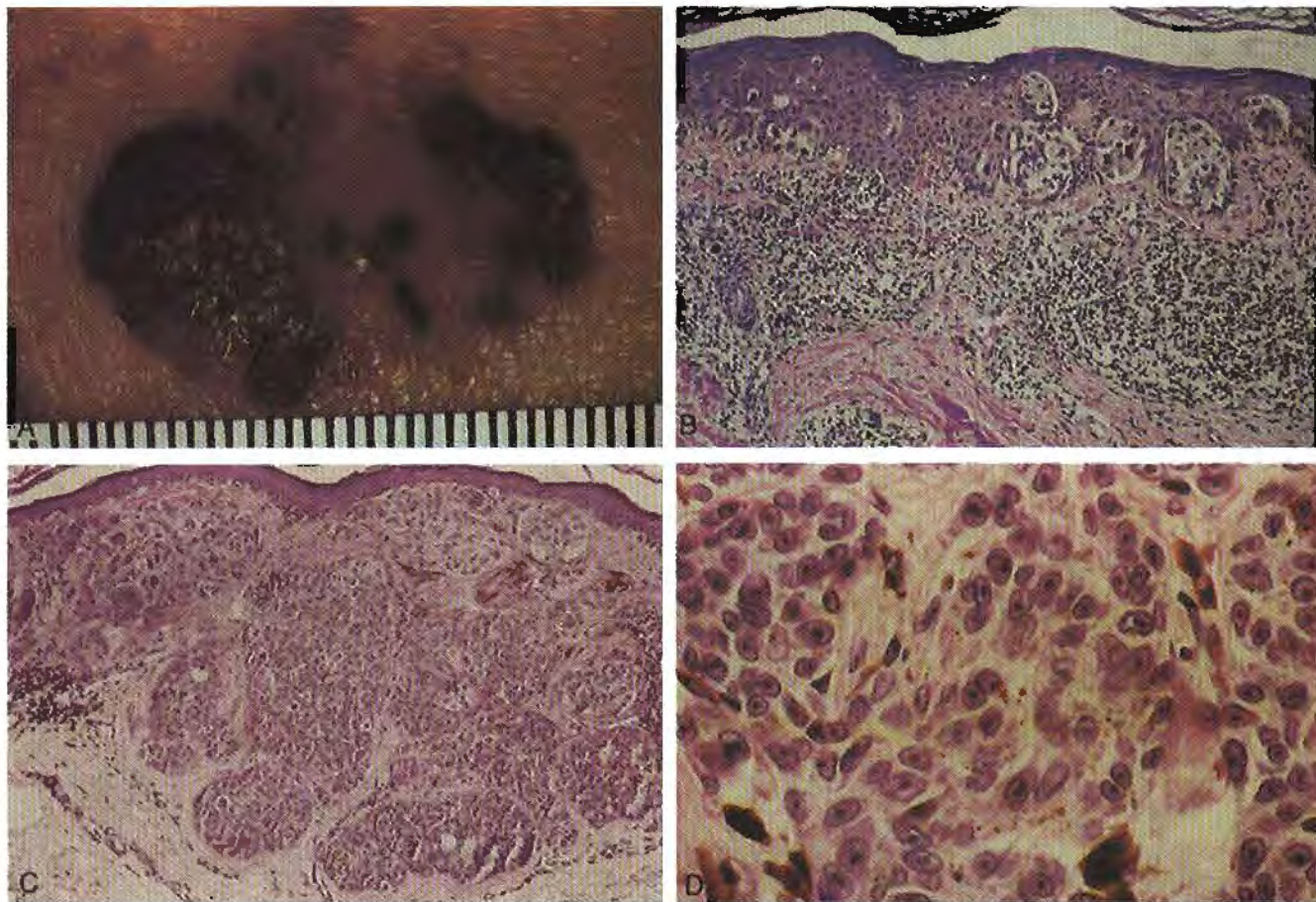


Figura 27-8

Melanoma maligno. A. Clínicamente, las lesiones muestran un contorno y una pigmentación irregulares. Las áreas maculares corresponden a la fase de crecimiento radial, mientras que las zonas elevadas suelen corresponder a los agregados nodulares de células malignas en la fase de crecimiento vertical. B. Fase de crecimiento radial del melanoma maligno, con nidos irregulares y células aisladas en la epidermis, y con una respuesta inflamatoria subyacente en la dermis. C. Microfotografía de la lesión en fase de crecimiento vertical con agregados nodulares de células infiltrantes. D. Imagen a gran aumento de las células del melanoma maligno.

de predecirse simplemente midiendo en milímetros la profundidad de la invasión de este nódulo de crecimiento vertical por debajo de la capa granular de la epidermis suprayacente<sup>21</sup>. Recientemente, la predicción de la evolución clínica se ha mejorado aún más gracias a la valoración de factores tales como el número de mitosis y la magnitud de la respuesta de los linfocitos que infiltran el nódulo tumoral<sup>22</sup>.

Las células del melanoma suelen ser mucho mayores que las células nevícas. Poseen grandes núcleos de contornos irregulares, en los que la cromatina forma grumos característicos en la periferia de la membrana nuclear, y nucléolos rojos (eosinófilos) prominentes (Fig. 27-8D). Estas células crecen formando nidos mal delimitados o como células sueltas en todos los niveles de la epidermis (Fig. 27-8B) y produciendo nódulos redondeados expansivos en la dermis (Fig. 27-8C). **La presencia y extensión de la fase de crecimiento vertical son las que determinan la conducta biológica del melanoma maligno**, por lo que el estudio histológico debe incluir la descripción y evaluación de sus parámetros.

## TUMORES EPITELIALES BENIGNOS

Los tumores epiteliales benignos son frecuentes y suelen carecer de importancia biológica, aunque pueden causar trastornos psicológicos al paciente. Estos tumores derivan bien del epitelio plano poliestratificado queratinizado de la epidermis y los folículos pilosos (queratinocitos), bien del epitelio ductal de las glándulas cutáneas, y remedan los estratos celulares de los que proceden. Desde el punto de vista clínico, pueden confundirse con neoplasias malignas, sobre todo cuando están pigmentados o inflamados, por lo que muchas veces requieren el estudio histológico de una muestra de biopsia para establecer el diagnóstico definitivo.

### Queratosis seborreica

Estos tumores epidérmicos frecuentes son característicos de las personas de edad madura o ancianos. Aparecen espontáneamente y pueden ser muy numerosos en el tronco, aunque también se encuentran en las extremidades, la cabeza y el cue-

llo. En las personas de raza negra, la presencia de múltiples lesiones pequeñas localizadas en la cara se denomina *dermatosis papulosa nigra*.

Clínicamente, las queratosis seborreicas (también llamadas queratosis seniles) muestran rasgos característicos. Son placas redondeadas, aplanadas, con forma de moneda y diámetros que oscilan desde algunos milímetros a varios centímetros (Fig. 27-9A). Su coloración es uniforme y varía entre pardo claro y oscuro, y su superficie suele ser aterciopelada o granulosa. Da la impresión de que las lesiones están «pegadas» a la piel y que pueden desprenderse con facilidad. El examen con una lupa suele revelar pequeños orificios redondeados, similares a poros, ocupados por queratina, rasgo útil para diferenciar estas lesiones pigmentadas de los melanosomas.

**MORFOLOGÍA.** Se trata de neoplasias exofíticas claramente delimitadas de la epidermis adyacente, compuestas por láminas de células pequeñas que recuerdan a las células basales de la epidermis normal (Fig. 27-9B). Estas células basaloides contienen cantidades variables de pigmento melánico, del que depende la intensidad de la pigmentación clínica. En la superficie de las queratosis seborreicas hay una producción exuberante de queratina (hiperqueratosis) y es característica la presencia de pequeños quistes llenos de ella (quistes córneos), así como de invaginaciones de la queratina hacia el interior de la masa tumoral principal (pseudoquistes córneos). Curiosamente, cuando una queratosis seborreica se irrita e inflama, sufre diferenciación escamosa<sup>23</sup> y desarrolla focos de células escamosas dispuestas en «remolino», simulando los que se producen en una corriente de agua. Se desconoce la explicación biológica de este peculiar fenómeno. Cuando las queratosis seborreicas afectan al epitelio de los folículos pilosos, pueden crecer de forma endofítica (hacia dentro) y también suelen mostrar los efectos de la inflamación. Estas lesiones reciben el nombre de **queratosis folicular invertida**.

Las queratosis seborreicas pueden aparecer en gran número y de forma explosiva, como parte de un síndrome paraneoplásico (*signo de Leser-Trélat*). Se cree que el TGF- $\alpha$  producido por las células tumorales contribuye al desarrollo de estas lesiones<sup>24</sup>.

## Acantosis nigricans

Este término se utiliza para describir la presencia de zonas de piel hiperpigmentada, engrosada (acantosis = hiperplasia del estrato espinoso de la epidermis), que afectan fundamentalmente a los pliegues de flexión (axilas, cuello, ingles y región anogenital). Es un marcador cutáneo importante de otros procesos benignos y malignos y, en consecuencia, se divide en dos tipos<sup>25</sup>. El *tipo benigno* constituye aproximadamente el 80 % de todos los casos. Aparece de forma gradual, en general durante la infancia o la pubertad, y puede presentarse: 1) como un rasgo autosómico dominante con penetrancia variable; 2) asociado a la obesidad o diversas alteraciones endocrinas (sobre todo, tumores hipofisarios y pineales y diabetes), y 3) formando parte de un conjunto de síndromes congénitos raros. Al igual que la queratosis seborreica, la acantosis nigricans podría ser consecuencia de la producción anómala de distintos factores estimulantes del crecimiento epidérmico por parte de varios tumores<sup>17</sup>. Ello explicaría muchos casos del *tipo maligno*, en el que las lesiones se desarrollan en personas de mediana edad y ancianos, a menudo en relación con un adenocarcinoma subyacente.

**MORFOLOGÍA.** Todas las formas de acantosis nigricans muestran características histológicas similares. La epidermis está claramente ondulada, formando numerosas crestas y depresiones. Pueden observarse una hiperplasia variable, hiperqueratosis y una hiperpigmentación variable de la capa basal (sin hiperplasia de melanocitos).

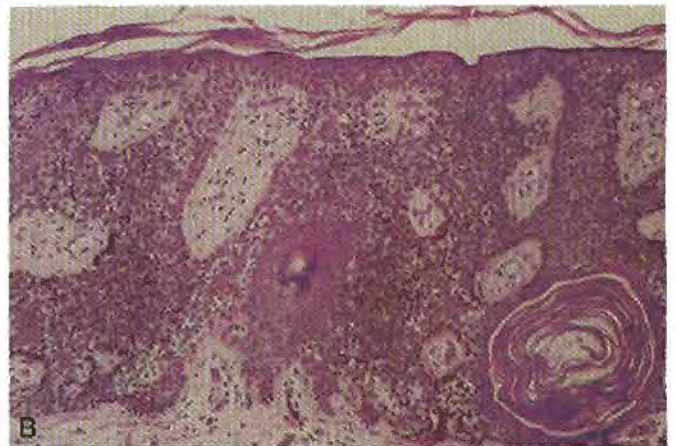


Figura 27-9

Queratosis seborreica. Las múltiples lesiones pigmentadas y redondeadas situadas en la espalda (A) están formadas por células basaloides bien delimitadas que proliferan de manera ordenada, formando pequeños quistes llenos de queratina (B).

Puesto que la aparición de la acantosis nigricans puede *preceder* al desarrollo de los síntomas y signos francos de una neoplasia subyacente, su conocimiento e identificación son de la mayor importancia diagnóstica.

## Pólipo fibroepitelial

El pólipo fibroepitelial recibe distintas denominaciones (acrocordon, papiloma escamoso, fibroma péndulo) y probablemente es una de las lesiones cutáneas más frecuentes. Suele detectarse como un hallazgo accidental en personas de mediana edad o edad avanzada. Aparece fundamentalmente en el cuello, tronco, cara y zonas intertriginosas, como tumores blandos del color de la piel, con forma de bolsa. Se mantienen unidos a la superficie cutánea por un pedículo corto y a menudo fino.

**MORFOLOGÍA.** Histológicamente, estos tumores son simples ejes fibrovasculares revestidos por epitelio escamoso benigno. En los cortes histológicos, no es raro encontrar zonas de necrosis isquémica (consecuencia de una torsión que produce dolor y tumefacción, lo que suele llevar al paciente a pedir la extirpación de la lesión).

Los pólipos fibroepiteliales suelen carecer de importancia biológica, aunque en algunos casos han sido relacionados con diabetes y poliposis intestinal. Tiene interés el hecho de que, junto con los nevos nevoelulares (ya comentados) y los hemangiomas (véase más adelante), suelen hacerse más abundantes y prominentes durante el embarazo.

## Quiste epitelial (lobanillo)

Los quistes epiteliales son lesiones frecuentes, debidas al crecimiento hacia el interior y expansión quística de la epidermis y del epitelio que forma el folículo piloso. Su nombre vulgar, lobanillo, deriva del latín y significa «bulto o tumor superficial». Estos quistes están llenos de queratina y cantidades variables de una mezcla de lípidos y restos procedentes de las secreciones sebáceas. Clínicamente, son nódulos dérmicos o subcutáneos bien delimitados, de consistencia firme y a menudo desplazables. Cuando son de gran tamaño, adquieren forma de cúpula, tienen el color de la piel normal y pueden hacerse dolorosos después de una rotura traumática.

**MORFOLOGÍA.** Los quistes epiteliales se dividen en varios tipos, según los componentes de su pared. El **quiste de inclusión epidérmica** posee una pared prácticamente idéntica a la epidermis y está ocupado por láminas de queratina. El **quiste pilar** o **triquilemmal** posee un revestimiento parecido al epitelio folicular, sin capa granulosa, y está relleno de una mezcla más homogénea de queratina y lípidos. El **quiste dermoide** es parecido al quiste de inclusión

epidérmica, pero muestra, además, múltiples anejos (como pequeñas folículos pilosos) que hacen relieve en su pared. Por último, el **esteatocistoma múltiple** es un curioso quiste cuya pared es similar al conducto de las glándulas sebáceas, a partir del que se originan múltiples lóbulos sebáceos comprimidos. El diagnóstico de este último tipo tiene cierta importancia, por el carácter a menudo hereditario dominante de la lesión.

## Queratoacantoma

El queratoacantoma es una curiosa neoplasia de crecimiento rápido, que clínicamente e histológicamente puede confundirse con un carcinoma epidermoide bien diferenciado (véase más adelante), pero que puede curar espontáneamente sin tratamiento. Es más frecuente en los varones que en las mujeres. Las lesiones suelen aparecer en zonas de piel expuesta de personas de raza blanca mayores de 50 años<sup>16</sup>.

Clínicamente, consisten en nódulos del color de la piel, en forma de cúpula, con un tapón central de queratina que les da forma de cráter (Fig. 27-10A). Su tamaño oscila entre uno y varios centímetros y tienen predilección por la piel de la cara, incluyendo nariz, las mejillas y los pabellones auriculares, y por el dorso de las manos.

**MORFOLOGÍA.** Los queratoacantomas se caracterizan por un cráter central relleno de queratina, rodeado por una proliferación de células epiteliales que se expanden hacia arriba, en forma de labio, a los lados del cráter, y hacia abajo, en el interior de la dermis, como lengüetas irregulares (Fig. 27-10B). Su epitelio está compuesto por células grandes, con atipia citológica reactiva, que muestran un característico citoplasma eosinófilo «vidrioso» (Fig. 27-9B) y sufren queratinización brusca (sin pasar por una capa granulosa intermedia). Esta forma de queratinización es similar a la del folículo piloso normal y a la que puede observarse en el quiste pilar, descrita anteriormente, lo que hace pensar que el queratoacantoma es una neoplasia del epitelio folicular. En sus estadios iniciales, el tumor infiltra entre el colágeno y las fibras elásticas, atrapándolas (obsérvese que la Figura 27-10B muestra una tinción de fibras elásticas, efectuada inicialmente con este fin). Durante esta fase de proliferación rápida, la respuesta inflamatoria del huésped es escasa o nula, pero cuando la lesión evoluciona se produce una respuesta del estroma, que se hace fibroso y contiene abundantes células inflamatorias.

Cada vez existe una mayor convicción de que el queratoacantoma podría ser una forma de carcinoma epidermoide (véase más adelante) que involuciona como consecuencia de su interacción con los tejidos del huésped, que se oponen a su crecimiento inexorable. La mayor parte de los queratoacantomas muestran la oncoproteína p53 y algunos poseen una mutación puntual del gen p53<sup>17</sup>.



Figura 27-10

Queratoacantoma. *A*. Este nódulo crateriforme y simétrico muestra un prominente tapón central de queratina. *B*. A pequeño aumento, puede apreciarse la arquitectura crateriforme característica. Con esta técnica para tejido elástico, la dermis aparece en color rojo, los elementos epiteliales en gris y el tapón central de queratina, en amarillo. *C*. Imagen a mayor aumento que muestra las grandes células escamosas y nidos centrales de queratina eosinófila característicos del queratoacantoma. (*A* y *B*, tomadas de Murphy GF, Herzberg AJ: Atlas of Dermatopathology. Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp. 143 y 144.)

## Tumores de los anejos

Son literalmente cientos las neoplasias benignas que surgen de los anejos cutáneos<sup>28</sup>. Aunque algunas no poseen una conducta agresiva y permanecen localizadas, pueden confundirse con disíntos tipos de cánceres cutáneos (por ejemplo, el epiteloma basocelular; véase más adelante). Algunos tumores anexiales muestran patrones de herencia mendelianos y aparecen como lesiones múltiples y antiestéticas. En algunos casos, estas lesiones son marcadores de tumores malignos internos, como los triquilemomas múltiples y el carcinoma de mama del síndrome de Cowden<sup>43</sup>. Se citarán algunos ejemplos para ilustrar las neoplasias de los folículos pilosos y las glándulas ecrinas y apocrinas.

Clinicamente, los tumores anexiales suelen ser nódulos o pápulas anodinos, únicos o múltiples. En algunos casos, tienden a aparecer en determinadas zonas del cuerpo. Por ejemplo, el *poroma ecrino* se localiza fundamentalmente en las palmas y las plantas. El *cilindroma*, un tumor anexial con diferenciación apocrina, suele aparecer en la frente y el cuero cabelludo (Fig. 27-11A), donde la confluencia de los nódulos con el paso del tiempo puede simular un sombrero, de ahí su nombre de «tumor en turbante». Estas lesiones se heredan con carácter dominante y comienzan a desarrollarse en los primeros años de la vida. Por otra parte, los *siringomas*, tumores con diferenciación ecrina, suelen presentarse como pequeñas pápulas múltiples, de color pardo claro, en la vecindad de los

párpados inferiores. Los *tricoepiteliomas*, que poseen diferenciación folicular, se heredan con carácter dominante cuando se observan como pápulas múltiples semitranslúcidas, con forma de cúpula, que afectan a la cara, el cuero cabelludo, el cuello y la parte superior del tronco (Fig. 27-11C).

**MORFOLOGÍA.** El *cilindroma* está formado por islotes de células basaloides que parecen encajar entre sí como las piezas de un rompecabezas, en el interior de una matriz fibrosa (Fig. 27-11B). El *tricoepitelioma* es una proliferación de células basaloides que componen estructuras similares a folículos pilosos primitivos (Fig. 27-11D). El *tumor mixto (siringoma condroide)* está formado por conductos parecidos a los de las glándulas sudoríparas, dilatados en grado variable y rodeados por una matriz azul grisácea, con rasgos de cartilago verdadero (Fig. 27-12A). El *triquilemoma* es una proliferación localizada de células de citoplasma vidrioso, de color rosado pálido, que recuerdan a las de la porción más externa del folículo piloso (infundíbulo) (Fig. 27-12B). El *hidradenoma papilífero* consiste en conductos revestidos por células de tipo apocrino que muestran una secreción por decapitación característica y un estroma fibroso (Fig. 27-12C). En la Tabla 27-2, se resumen los tumores anexiales más frecuentes, según los rasgos histológicos que recapitulan sus homólogos anexiales maduros.

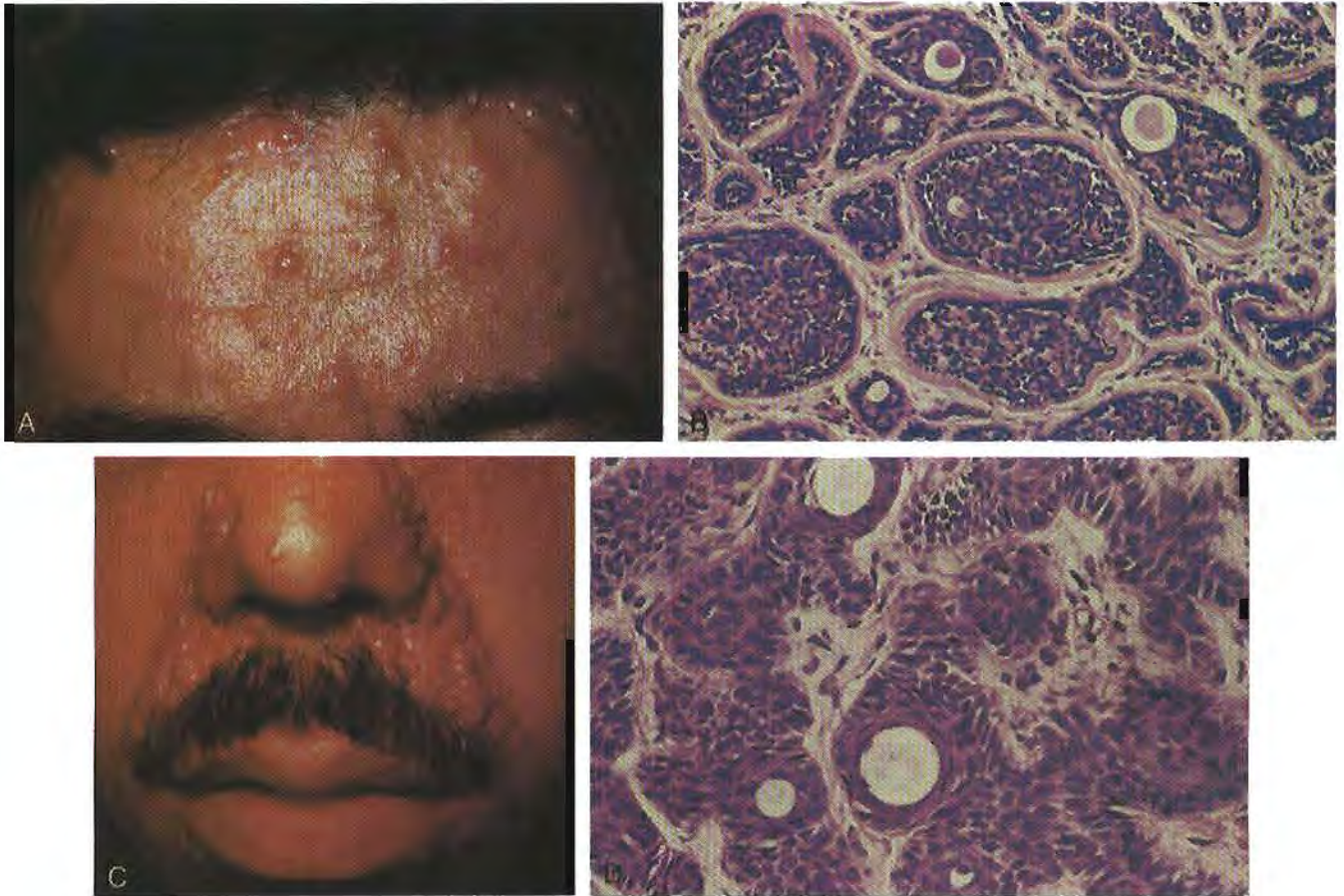


Figura 27-11

Tumores de los anejos. El aspecto clínico no suele ser característico (en *A* se muestran cilindromas múltiples y en *C* tricopepiteliomas múltiples). *B*. Histológicamente, el cilindroma está formado por islotas de células basaloideas que contienen algunos conductos y que parecen adaptarse entre sí como las piezas de un rompecabezas. *D*. El tricopepitelioma está formado por yemas de células basaloideas que simulan folículos pilosos primitivos. En este caso, las pequeñas estructuras tubulares son realmente microquistes llenos de queratina. (*B*, *C* y *D*, tomadas de Murphy GF, Herzberg AJ: Atlas of Dermatopathology. Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp.162 y 165.)

Aunque la mayor parte de los tumores anexiales son benignos, existen algunas variedades malignas. Por ejemplo, el *carcinoma sebáceo*, procedente de las glándulas de Meibomio de los párpados, puede tener una evolución agresiva y

producir metástasis a distancia. Los *carcinomas ecrinos* y *apocrinos* suelen confundirse con las metástasis cutáneas de un adenocarcinoma, por su tendencia a formar esbozos glandulares.

Tabla 27-2. TUMORES FRECUENTES DE LOS ANEJOS Y SUS HOMÓLOGOS MADUROS

Tumores de los anejos	Homólogo maduro	Características histológicas	Significado clínico
Tricoepitelioma Tricofolículooma	Folículo piloso	Matriz del pelo, diferenciación hacia la vaina externa de la raíz	Tricoepiteliomas múltiples, herencia dominante
Adenoma sebáceo Epitelioma sebáceo	Glándula sebácea	Vacuolas intracitoplasmáticas de lípidos	Asociación con neoplasias malignas internas
Siringocistoadenoma papilífero	Glándula apocrina	Secreción de tipo apocrino («por decapitación»)	Puede encontrarse en los hamartomas mixtos epidérmico-anexiales de la cara y el cuero cabelludo llamados nevos sebáceos
Siringoma	Glándula ecrina	Conductos ecrinos revestidos por cutículas membranosas eosinófilas; estructuras epiteliales «como renacuajos»	Puede confundirse clínicamente con el epiteloma basocelular

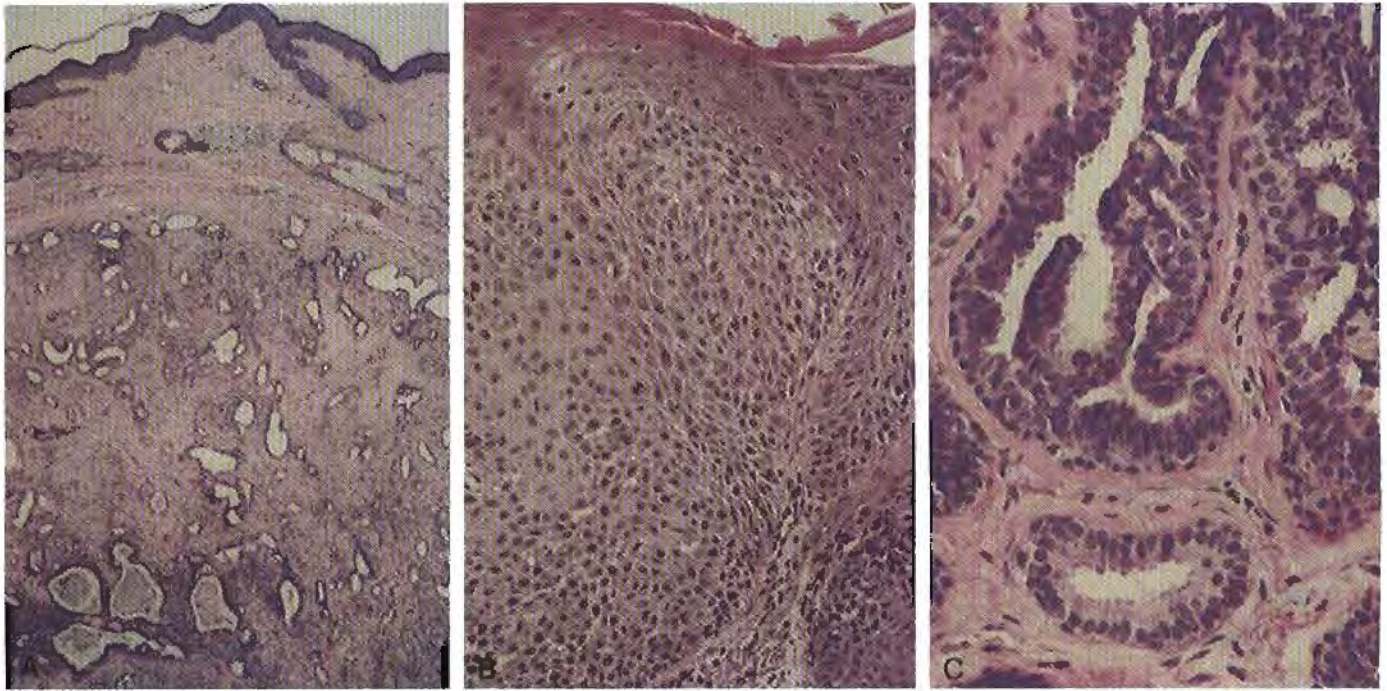


Figura 27-12

Tumores de los anejos. A. Tumor mixto (siringoma condroide). B. Triquilemoma. C. Hidroadenoma papilífero.

## TUMORES EPIDÉRMICOS PREMALIGNOS Y MALIGNOS

### Queratosis actínica

Antes de que aparezca un tumor epidérmico maligno evidente, se producen diversas alteraciones displásicas progresivas, fenómeno análogo a la atipia que precede al carcinoma de la mucosa escamosa del cuello uterino (Cap. 24). Como esta displasia suele ser consecuencia de una exposición crónica a la luz solar y se asocia a la producción de cantidades excesivas de queratina, estas lesiones reciben el nombre de queratosis actínicas. Como cabría esperar, tienen una incidencia especialmente elevada en las personas de piel clara. Pueden producirse lesiones similares tras la exposición a radiaciones ionizantes, hidrocarburos y arsenicales.

Las lesiones suelen ser menores de 1 cm de diámetro. Son de color pardo claro, rosadas o del color de la piel, y tienen una superficie áspera, similar al papel de lija. Algunas producen gran cantidad de queratina y forman «cuernos cutáneos» (Fig. 27-13A). Estos cuernos pueden ser tan prominentes que, de hecho, recuerden a los de los animales. Las zonas afectadas con mayor frecuencia son las expuestas al sol (cara, brazos, dorso de las manos). En los labios pueden aparecer lesiones similares (queilitis actínica).

**MORFOLOGÍA.** La atipia citológica aparece inicialmente en las capas inferiores de la epidermis y puede asociarse a hiperplasia de las células basales (Fig. 27.13B) o, alternativamente, a una atrofia

precoz que causa el adelgazamiento difuso de la superficie epidérmica. Las células basales atípicas suelen mostrar rasgos de disqueratosis, con citoplasmas rosados o rojizos. También poseen puentes intercelulares, a diferencia de los épiteliomas basocelulares (véase más adelante), en los que el citoplasma suele ser basófilo y las células carecen de puentes identificables con microscopía óptica. La dermis contiene fibras elásticas engrosadas de color azul grisáceo (elastosis), probablemente como consecuencia de una síntesis anómala por los fibroblastos dañados por la luz solar<sup>30</sup> de la dermis superficial. El estrato córneo está aumentado de tamaño y, a diferencia de la piel normal, sus células suelen conservar los núcleos (fenómeno denominado paraqueratosis).

Aún no se sabe si, con el tiempo, todas las queratosis actínicas evolucionan hacia el cáncer cutáneo (fundamentalmente, carcinomas epidermoides). Muchos autores creen que pueden regresar o permanecer estables a lo largo de toda la vida. No obstante, son bastantes las que se malignizan, por lo que su extirpación está indicada. Ésta puede llevarse a cabo con un ligero legrado, crioterapia o aplicación tópica de agentes quimioterapéuticos.

### Carcinoma epidermoide

El carcinoma epidermoide es el tumor más frecuente de las zonas de piel expuesta a los rayos solares en las personas mayores. Excepto en las piernas, su incidencia es mayor en los

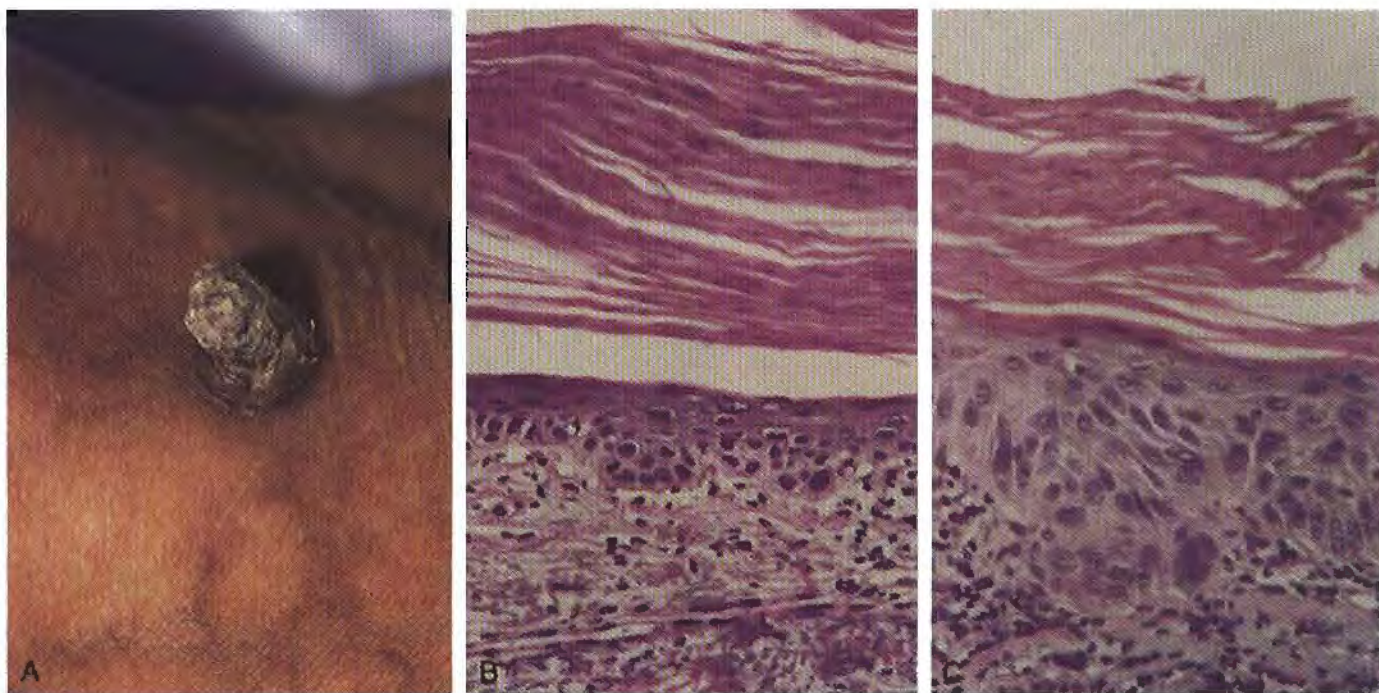


Figura 27-13

Queratosis actínica. A. La excesiva formación de escamas en esta lesión ha dado lugar a un «cuerno cutáneo». B. La atipia de la capa de células basales se asocia a importante hiperqueratosis y paraqueratosis. C. La progresión hacia la atipia nuclear en todo el grosor de la epidermis, con o sin maduración epidérmica superficial, anuncia el desarrollo de un carcinoma epidermoide *in situ*.

varones. Además de la luz solar, hay otros factores predisponentes implicados en su aparición, como los carcinógenos industriales (alquitranes y aceites), las úlceras crónicas y las osteomielitis fistulizadas, las cicatrices de quemaduras antiguas, la ingestión de arsenicales, las radiaciones ionizantes y, en la cavidad bucal, el tabaco y el hábito de mascar betel.

La causa exógena más aceptada de carcinoma epidermoide es la exposición a la luz ultravioleta, con la consiguiente lesión del DNA y mutagenicidad asociada. Las personas inmunodeprimidas como consecuencia de la quimioterapia o de un trasplante, o que padecen un xeroderma pigmentoso, presentan un riesgo elevado de desarrollar neoplasias<sup>31</sup>. Una proporción considerable de éstas son carcinomas epidermoides, lo que implica alteraciones de la trama inmunitaria cutánea local, que daría lugar a un ambiente permisivo para su desarrollo. La luz solar, además de afectar al DNA, parece ejercer también un efecto inmunodepresor directo, al menos transitorio, que alteraría la función de vigilancia normal de la células de Langerhans presentadoras de antígeno de la epidermis<sup>32</sup>. En los animales de experimentación, se ha observado que, aunque las células de Langerhans responsables de la activación de los linfocitos T resultan dañadas por la luz ultravioleta, las células similares responsables de la inducción selectiva de las vías de los linfocitos supresores son resistentes a estos efectos<sup>33</sup>. Este fenómeno podría causar un desequilibrio local en la función de las células T que favorecería la génesis y progresión de los tumores. Se han encontrado secuencias de DNA de ciertos virus (por ejemplo, del virus del papiloma humano VPH-36) en el DNA extraído de precursores potenciales de carcinomas epidermoides<sup>34</sup>, lo que sugiere un posible papel de estos agen-

tes en la evolución de algunas neoplasias cutáneas. Por último, ciertos productos químicos parecen tener efectos mutágenos directos, con producción de lesiones del DNA y consiguiente activación de los oncogenes<sup>35</sup>.

**MORFOLOGÍA.** Los carcinomas epidermoides que no infiltran la membrana basal de la unión dermoepidérmica (**carcinoma *in situ***) aparecen como placas eritematosas, descamativas, bien delimitadas. Las lesiones infiltrantes, más avanzadas, son nodulares, muestran una producción variable de queratina, que se aprecia clínicamente como hiperqueratosis, y pueden ulcerarse (Fig. 27-14A). Los tumores bien diferenciados pueden ser indistinguibles del queratocantoma (véase la sección anterior). Cuando afectan a la mucosa bucal, se manifiestan como zonas blanquecinas y engrosadas, aspecto común a muchos procesos y que se denomina *leucoplasia*.

A diferencia de las queratosis actínicas, el carcinoma epidermoide *in situ* se caracteriza por la presencia de células con núcleos atípicos (grandes e hiper cromáticos) **en todos los estratos** de la epidermis (véase Fig. 27-13C). Cuando estas células rompen la membrana basal, el proceso es ya infiltrante. El carcinoma epidermoide infiltrante (Fig. 27-14B y 27-14C) muestra grados variables de diferenciación, que oscilan desde tumores formados por células escamosas poligonales, dispuestas en lóbulos ordenados con extensas zonas de queratinización, hasta neoplasias formadas por células redondeas muy ana-

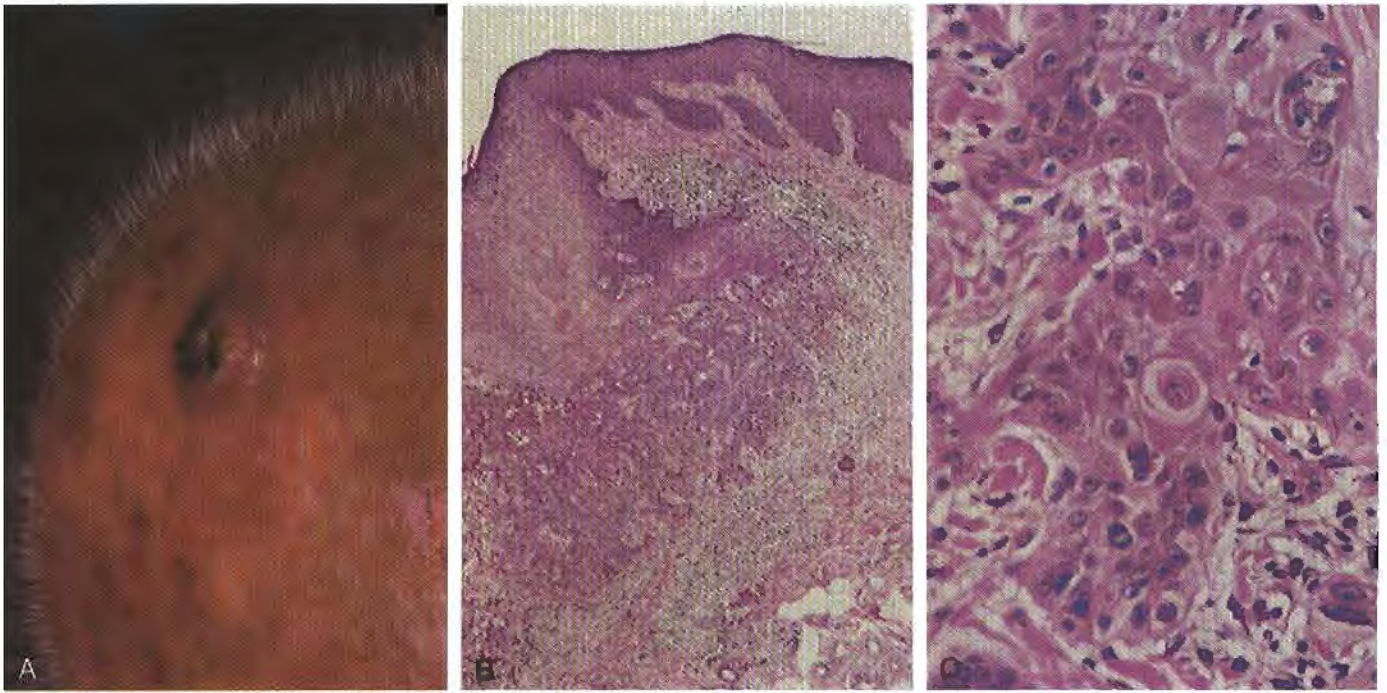


Figura 27-14

Carcinoma epidermoide infiltrante. *A*, Las lesiones suelen ser nodulares y ulceradas. *B*, Las prolongaciones del epitelio escamoso atípico han sobrepasado la membrana basal, infiltrando profundamente la dermis. *C*, Las células tumorales infiltrantes muestran grandes núcleos con contornos angulados y nucléolos prominentes.

plásicas, con focos de necrosis y queratinización celular individual abortiva (disqueratosis). En estas últimas, la diferenciación puede ser tan escasa que haga necesaria la microscopía electrónica para demostrar los puentes intercelulares (desmosomas) entre queratinocitos o los estudios con anticuerpos antiqueratina contra los antígenos asociados a la membrana para establecer la estirpe celular.

Los carcinomas epidermoides infiltrantes suelen diagnosticarse cuando aún son pequeños, lo que hace posible su extirpación; menos del 5 % producen metástasis en los ganglios regionales.

## Epitelioma basocelular

Los epitelioinas basocelulares son tumores frecuentes, de crecimiento lento, que rara vez producen metástasis. Tienen a aparecer en zonas sometidas a exposición solar crónica y en personas de piel clara. Como sucede con el carcinoma epidermoide, su incidencia aumenta claramente en los pacientes inmunodeprimidos y con defectos hereditarios de la replicación y reparación del DNA (xeroderma pigmentoso; Cap. 8).

Clinicamente, aparecen en forma de pápulas perladas que suelen contener vasos sanguíneos subepidérmicos dilatados y prominentes (teleangiectasias) (Fig. 27-15A). Algunos tumores están pigmentados y su aspecto es similar al de los nevos celulares o los melanomas. Las lesiones de larga evolución pueden ulcerarse y, al cabo de muchos años o en tumores

sumamente agresivos, producir una importante infiltración local, con afectación del hueso o los senos faciales, lo que justifica su antiguo apelativo de «ulcus rodens».

**MORFOLOGÍA.** Histológicamente, las células tumorales recuerdan a las de la capa basal normal de la epidermis. Estos tumores nacen de la epidermis o del epitelio folicular y, por tanto, no afectan a las mucosas. Pueden observarse dos patrones: **lesiones multifocales**, originadas en la epidermis y que se extienden a lo largo de varios centímetros cuadrados o más de superficie cutánea (tipo multifocal superficial) y **lesiones nodulares**, que crecen en profundidad en el interior de la dermis, formando cordones o islotes de células basófilas con núcleos hiper cromáticos, en el seno de una matriz mucinosa y rodeados con frecuencia por numerosos fibroblastos e histiocitos (Fig. 27-15B). Las células de la periferia de los islotes de células tumorales tienden a disponerse radialmente, con los ejes mayores aproximadamente paralelos (empalizadas). El estroma parece separarse de los nidos epiteliales (Fig. 27-15C), creando hendiduras o artefactos de separación, que permiten diferenciar estos tumores de ciertas neoplasias anexiales también caracterizadas por la proliferación de células de aspecto basaloide (p. ej., tricoepitelioma).

**Síndrome de los nevos basocelulares.** Este raro síndrome, que se hereda con carácter dominante<sup>36</sup>, se caracteriza por la aparición de numerosos epitelioinas basocelulares a edades tempranas, junto con alteraciones óseas, oculares, del sistema nervioso central, de los ojos y del aparato genital.



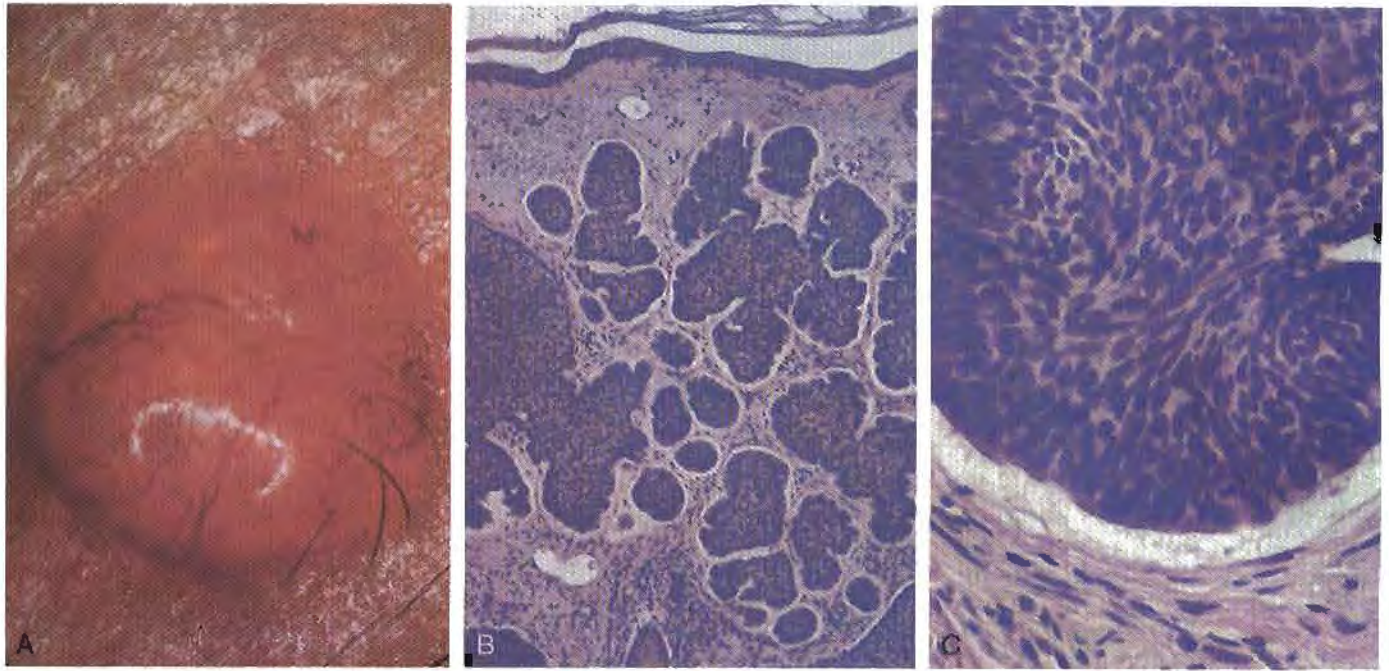


Figura 27-15

Epitelioma basocelular. Los nódulos telangiectásicos y perlados (A) están formados por grupos de células basaloideas situadas en la dermis (B), que suelen estar separados del estroma adyacente por finas hendiduras (C).

En estos pacientes, se encuentran mutaciones del gen supresor del crecimiento tumoral *PATCHED* (*PTC*). Los ratones que, mediante técnicas de ingeniería genética, sobreexpresan el ligando de *PTC*, el gen determinante del patrón «Sonic hedgehog» (*SHH*) remedan la pérdida de la función *PTC*, lo que basta para inducir en ellos la aparición de epiteloma basocelulares<sup>37</sup>. Así pues, los defectos en las interacciones *PCT-SHH* podrían intervenir en la carcinogénesis cutánea humana.

## Carcinoma de células de Merkel

Esta rara neoplasia se origina a partir de la *célula de Merkel* epidérmica, poco frecuente y de función mal conocida, derivada de la cresta neural y a la que se ha atribuido cierto papel en la sensación táctil de los animales inferiores<sup>38</sup>. Estos tumores, potencialmente mortales, están formados por células malignas, redondas, pequeñas y que contienen gránulos citoplásmicos de neurosecreción. Los patólogos deben tener presente la existencia de este raro tumor primitivo de la piel porque puede parecerse mucho a la metástasis de un carcinoma de células pequeñas de pulmón o a ciertos linfomas que infiltran la dermis.

## TUMORES DE LA DERMIS

La dermis está formada por distintos elementos, entre ellos músculo liso, pericitos, fibroblastos, tejido nervioso y endotelio. Todos ellos pueden dar origen a neoplasias cutáneas, aunque muchos de estos tumores aparecen también en los tejidos blandos o en las vísceras (p. ej., el leiomiomasarcoma), o for-

mando parte de un síndrome que afecta fundamentalmente a otros sistemas (p. ej., los neurofibromas cutáneos como parte de la neurofibromatosis). Por tanto, en esta sección se considerarán exclusivamente los tumores dérmicos primitivos de la piel más representativos, los que presentan características peculiares en la piel o que no son tratados en otros capítulos.

## Fibrohistiocitoma benigno

Bajo el término fibrohistiocitoma benigno se engloba una familia heterogénea de neoplasias dérmicas benignas, similares morfológicamente e histogenéticamente, formadas por fibroblastos e histiocitos. (También se estudian en el Capítulo 28, junto a los tumores de los tejidos blandos.) Estos tumores suelen observarse en adultos y son frecuentes en las piernas de la mujeres jóvenes o de mediana edad. Su comportamiento biológico es indolente y no deben confundirse con el fibrohistiocitoma maligno, un tumor que nace *de novo* en la piel y en localizaciones extracutáneas, que a menudo presenta una evolución clínica agresiva y con el que no está relacionado.

En la inspección, estas neoplasias son pápulas de consistencia firme y de color castaño a pardo oscuro (Fig. 27.16A). Las lesiones son asintomáticas o discretamente dolorosas con la palpación, y su tamaño puede aumentar o disminuir a lo largo de su evolución. Las que se encuentran en fase de crecimiento activo pueden alcanzar varios centímetros de diámetro y, con el tiempo, suelen aplanarse. Un dato útil para diferenciar los fibrohistiocitomas de los melanomas nodulares es su tendencia a umbilicarse con la compresión lateral, mientras que esta misma maniobra hace protruir a los melanomas.

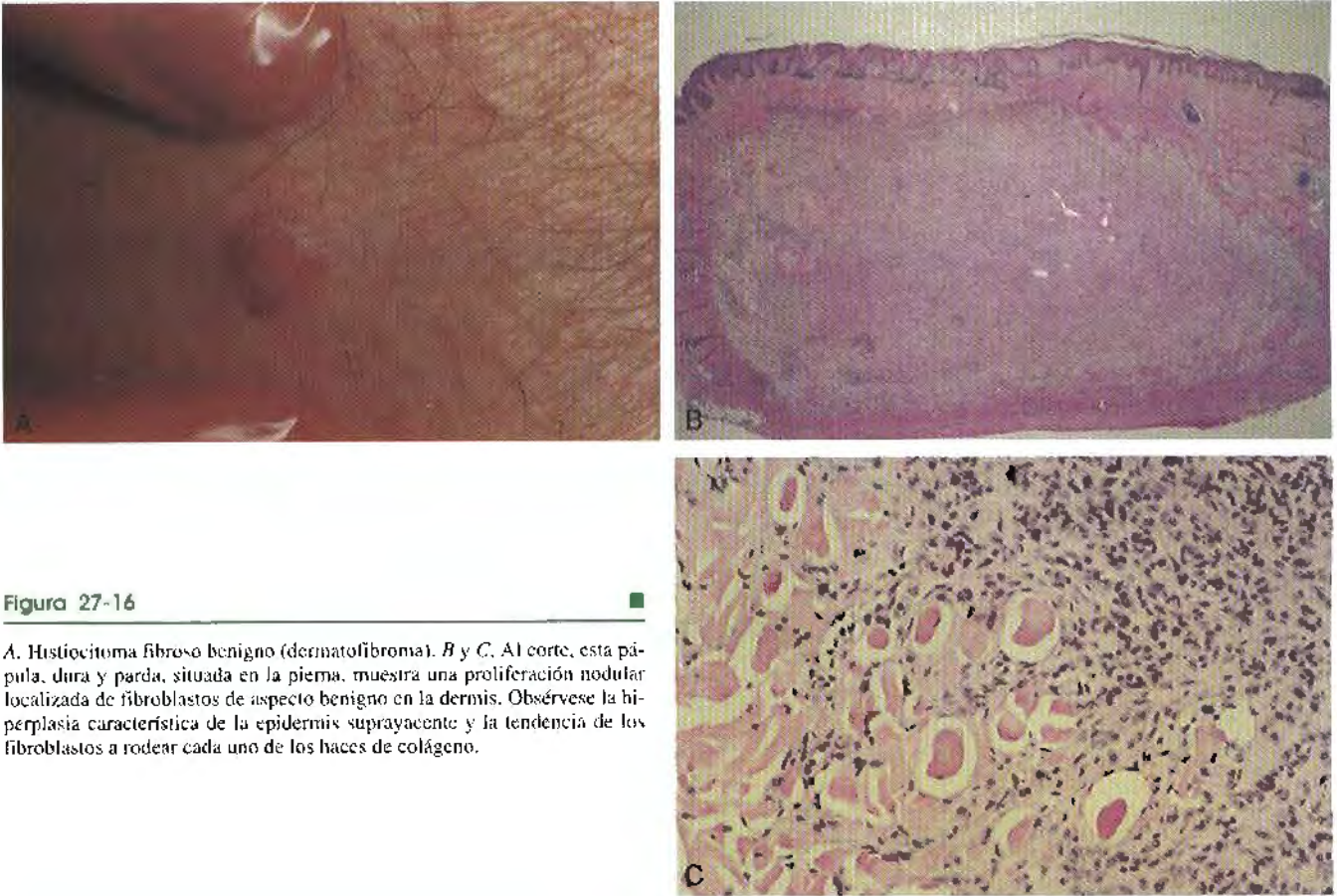


Figura 27-16

A. Histiocitoma fibroso benigno (dermatofibroma). B y C. Al corte, esta pápula, dura y parda, situada en la pierna, muestra una proliferación nodular localizada de fibroblastos de aspecto benigno en la dermis. Obsérvese la hiperplasia característica de la epidermis suprayacente y la tendencia de los fibroblastos a rodear cada uno de los haces de colágeno.

**MORFOLOGÍA.** La forma más frecuente de fibrohistiocitoma se denomina **dermatofibroma**. Se trata de un tumor formado por fibroblastos benignos, fusiformes, dispuestos en una masa bien delimitada, no encapsulada, situada en la parte media de la dermis (Fig. 27-16B). Con frecuencia, estas células se extienden hacia el tejido adiposo subcutáneo. La mayor parte de los casos muestran una curiosa forma de hiperplasia de la epidermis suprayacente, caracterizada por adelgazamiento y elongación de unas crestas interpapilares hiperpigmentada (patrón en «dedos sucios»). Aunque los dermatofibromas pueden contener histiocitos espumosos, éstos no suelen ser abundantes. Otros tumores están constituidos sobre todo por estos histiocitos espumosos, mezclados con algunos fibroblastos. Por último, pueden encontrarse algunas variedades que contienen abundantes vasos sanguíneos y depósitos de hemosiderina (**hemangiomas esclerosantes**).

La histogénesis de los fibrohistiocitomas sigue siendo un misterio. En muchos casos, se recoge un antecedente de traumatismo, lo que sugiere una respuesta anormal a la agresión, quizás análoga al depósito de grandes cantidades de colágeno anómalo que se produce en las cicatrices hipertróficas o queloides.

## Dermatofibrosarcoma protuberante

Es preferible considerar al dermatofibrosarcoma protuberante como un fibrosarcoma primitivo cutáneo bien diferenciado. Se trata de tumores de crecimiento lento que, aunque son localmente agresivos, rara vez producen metástasis.

Clínicamente, son nódulos sólidos, de consistencia firme, que aparecen sobre todo en el tronco. Con frecuencia, se desarrollan como agregados de tumores «protuberantes» sobre una placa dura (indurada) que puede ulcerarse.

**MORFOLOGÍA.** Microscópicamente, estas neoplasias son muy celulares y están formadas por fibroblastos dispuestos radialmente, evocando los remolinos, patrón que se denomina estoriforme. Suelen tener mitosis, aunque no tan numerosas como en los fibrosarcomas moderadamente o escasamente diferenciados (véase la sección sobre tumores de los tejidos blandos en el Capítulo 28). A diferencia del dermatofibroma, la epidermis suprayacente suele estar adelgazada. Es frecuente la extensión del tumor desde la dermis hasta la profundidad del tejido adiposo subcutáneo, con un característico patrón en «panal de abejas», que dificulta su extirpación quirúrgica completa.

## Xantomas

Los xantomas son acumulaciones pseudotumorales de histiocitos espumosos situadas en el interior de la dermis. Pueden asociarse a trastornos familiares (Cap. 6) o adquiridos que dan lugar a hiperlipidemias, a neoplasias malignas linfoproliferativas o a aparecer sin proceso subyacente alguno.

Según su aspecto clínico, los xantomas se clasifican en cinco tipos. Como la identificación de estos tipos tiene gran importancia clínica como marcador de la hiperlipoproteinemia subyacente (Capítulo 12), se especifican las clases de alteración lipídica (tipos I-V) asociados a cada variedad de lesión clínica<sup>39</sup>. Los *xantomas eruptivos* (tipos I, II, III, IV y V) se presentan en forma de brotes de pápulas amarillentas que aparecen y desaparecen en función de las concentraciones de triglicéridos en el plasma y de su contenido en lípidos. Se localizan en las nalgas, la parte posterior de los muslos, las rodillas y los codos. Los *xantomas tuberosos* (tipos II, III; raras veces II, IV) y *tendinosos* (tipos II, III, raras veces II, IV) se manifiestan como nódulos amarillentos; los segundos afectan con frecuencia al tendón de Aquiles y a los tendones extensores de los dedos. Los *xantomas planos* (tipo III; II, A relacionado con la cirrosis biliar primaria) son lesiones amarillentas, lineales, situadas en los pliegues cutáneos, especialmente en los palmares. Los *xantelasmas* (tipos II, III; también sin alteraciones de los lípidos) son placas amarillentas blandas, localizadas en los párpados.

**MORFOLOGÍA.** Todos los tipos se caracterizan por la acumulación dérmica de histiocitos de aspecto benigno, con citoplasmas abundantes finamente vacuolados (espumosos). Estas células contienen colesterol (libre y esterificado), fosfolípidos y triglicéridos. La celularidad del infiltrado es variable y, excepto en los xantelasmas, las lesiones pueden mostrar una zona periférica compuesta por células inflamatorias y fibrosis en torno a la zona central de células repletas de lípidos.

## Tumores vasculares de la dermis

Las neoplasias vasculares benignas (hemangiomas capilares y cavernosos), las malformaciones (*nevus flammeus* o «nevo vinoso»), las lesiones angioproliferativas multifocales (sarcoma de Kaposi, angiomatosis bacilar), las variantes vascularizadas de otros tumores (p. ej., la variante hemangioma esclerosante del fibrohistiocitoma benigno) y los tumores vasculares malignos (angiosarcomas) son, todos ellos, frecuentes en la piel. Casi todos se exponen con detalle en el Capítulo 12. El hemangioma capilar es, con diferencia, la forma más frecuente de hemangioma cutáneo. Se desarrolla en la infancia («hemangioma en fresa») o en personas de edad avanzada, y consiste en una pápula pequeña muy eritematosa. En los adultos, pueden crecer a lo largo del tiempo e incluso sufrir trombosis, mientras que en los niños suelen regresar con fibrosis.

**MORFOLOGÍA.** Los hemangiomas cutáneos deben diferenciarse de las hiperplasias vasculares de la dermis (que pueden aparecer en los casos de estasis

venosa), las proliferaciones vasculares reactivas (como el granuloma piógeno), las proliferaciones vasculares multifocales no reguladas (como el sarcoma de Kaposi) y los tumores vasculares malignos (angiosarcoma). Histológicamente, los hemangiomas consisten típicamente en espacios vasculares bien formados, ocupados por sangre y revestidos por células endoteliales benignas, situados en la dermis superficial o, a veces, en la dermis profunda.

## TUMORES DE LAS CÉLULAS QUE EMIGRARON A LA PIEL

Además de los tumores que proceden directamente de las células epidérmicas y dérmicas, existen diversos procesos proliferativos cutáneos derivados de células cuyos progenitores tienen orígenes distintos, pero que presentan una apetencia especial por el microambiente cutáneo. Algunos ejemplos son: las células de Langerhans de la epidermis, que proceden de precursores situados en la médula ósea y que, en sus formas maduras, circulan libremente entre la piel y los ganglios linfáticos regionales a través de los vasos linfáticos de la dermis; los linfocitos T, que normalmente se encuentran en pequeño número en la dermis y la epidermis; y los mastocitos dérmicos, que derivan de precursores medulares. Las lesiones proliferativas que se comentan en este apartado, es decir, la histiocitosis X, el linfoma cutáneo de las células T y la mastocitosis, son trastornos cutáneos primitivos que surgen, respectivamente, de estos tres tipos celulares.

### Histiocitosis X

La histiocitosis X, también llamada histiocitosis de células de Langerhans, fue descrita con detalle en el Capítulo 15. En la piel, este proceso adopta múltiples formas, con lesiones únicas o múltiples que oscilan desde pápulas o nódulos a placas eritematosas descamativas que, en los lactantes, pueden simular una dermatitis seborreica (Fig. 27-17A).

**MORFOLOGÍA DE LAS LESIONES CUTÁNEAS.** La histiocitosis X que afecta a la piel adopta diversos patrones histológicos, todos ellos asociados a una importante infiltración cutánea. El primero consiste en un infiltrado dérmico difuso de células grandes, redondeadas u ovaladas, con citoplasmas de color rosado pálido y núcleos indentados a menudo anodinos (Fig. 27-17B). Un segundo patrón está constituido por células parecidas, aunque agrupadas en pequeños cúmulos que simulan granulomas. El tercer patrón se caracteriza por un infiltrado dérmico de células con citoplasmas espumosos parecidos a los de los xantomas. También pueden observarse eosinófilos en número variable, sobre todo en el primer patrón. Como estos patrones no son específicos, para establecer el diagnóstico histológico definitivo puede ser necesario recurrir a técnicas inmunohistoquímicas especiales, con objeto de identificar los marcadores de superficie comunes a

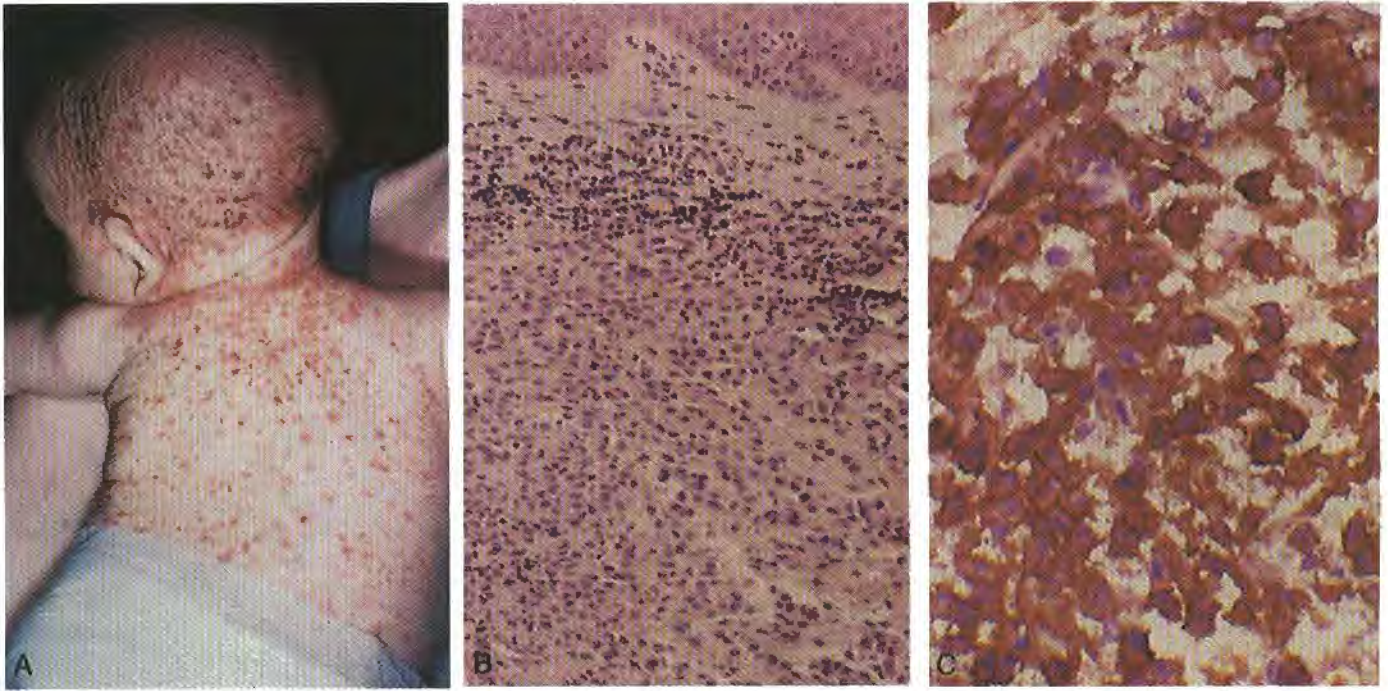


Figura 27-17

Histiocitosis X. *A.* Clínicamente, las lesiones pueden consistir en pápulas y nódulos o, como en este caso, en placas eritematosas descamativas que simulan la forma de dermatitis seborreica del lactante. *B.* Infiltración dérmica por células mononucleadas anodinas, con núcleos plegados y un patrón histológico inespecífico. *C.* La demostración inmunohistoquímica del antígeno CD1a confirma el origen de estas células en las células de Langerhans. (*A.*, tomada de Murphy GF, Herzberg AJ: Atlas of Dermatopathology. Philadelphia, WB Saunders, 1996, p. 205.)

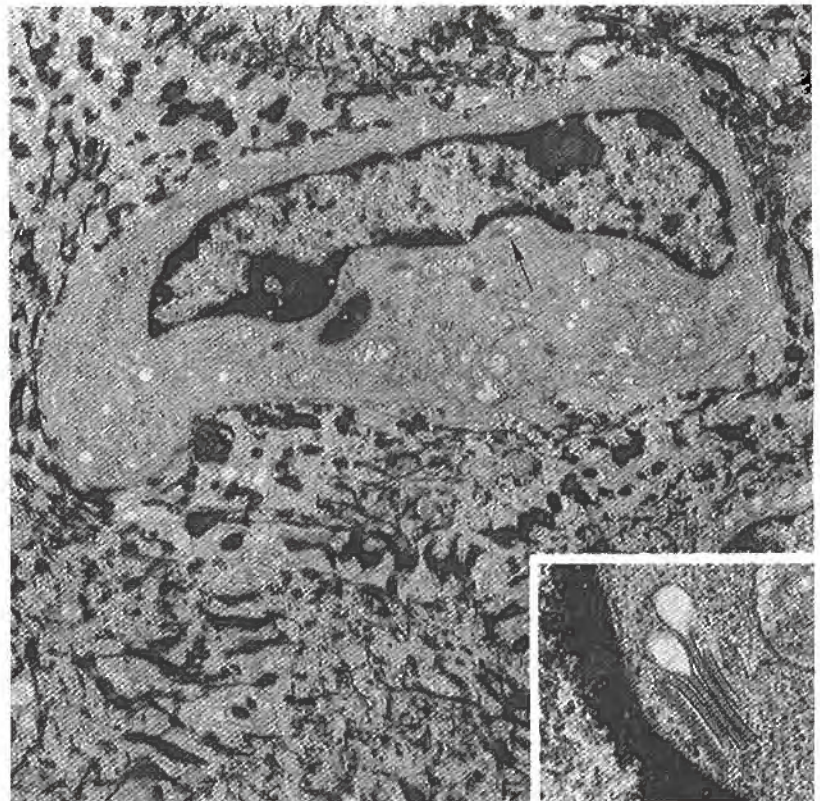


Figura 27-18

Histiocitosis X. La detección ultraestructural de los gránulos de Birbeck en las células de Langerhans (*flecha y recuadro*) permitió establecer el diagnóstico exacto en este caso.

las células de Langerhans y a las células de la histiocitosis X (antígeno CD1a)<sup>40</sup> (Fig. 27-17C). También es útil la identificación ultraestructural de las organelas específicas (gránulos de Birbeck) características de las células de Langerhans, de las que se cree proceden las células de la histiocitosis X (Fig. 27-18).

## Micosis fungoide (linfoma cutáneo de células T)

El LCCT representa un espectro de procesos linfoproliferativos que afectan a la piel (véase también el Capítulo 15). Inicialmente, se reconocían dos tipos de procesos malignos de las células T: la micosis fungoide, un proceso linfoproliferativo crónico, y una variante eruptiva nodular, la *micosis fungoide «d'emblee»*. Hoy se sabe que los linfomas de células T pueden presentarse de distintas formas, como la micosis fungoide, el tipo nodular eruptivo y un tipo de leucemia o linfoma T del adulto. Este último proceso puede tener una evolución rápidamente progresiva y mortal.

La micosis fungoide es un trastorno linfoproliferativo de las células T que comienza en la piel y que puede evolucionar hacia un linfoma generalizado<sup>41</sup>. Casi todos los pacientes afectados presentan una enfermedad cutánea localizada durante muchos años. Son minoría los que sufren una diseminación sistémica precoz. La enfermedad puede aparecer a cualquier edad, aunque es más frecuente en los mayores de 40 años.

Clinicamente, las lesiones del LCCT tipo micosis fungoide consisten en máculas descamativas de color pardo rojizo, placas sobreelevadas descamativas, que incluso pueden confundirse con una psoriasis, y nódulos vegetantes. Las lesiones de tipo ecematoso son los estadios incipientes de la enfermedad, cuando aún no se ha producido una diseminación ganglionar o visceral evidente. Más adelante pueden aparecer placas eritematosas elevadas, de bordes irregulares y consistencia firme. El desarrollo de múltiples nódulos de gran tamaño (10 cm o

más de diámetro) de color pardo rojizo se asocia a la diseminación general. A veces, como muestra la Figura 27-19A, las placas y nódulos se ulceran. Las lesiones pueden afectar a amplias zonas de la superficie corporal, como el tronco, las extremidades, la cara y el cuero cabelludo. En algunas personas, la diseminación hemática de las células T malignas va acompañada de un eritema difuso con descamación de toda la superficie corporal (eritrodermia), proceso conocido como *síndrome de Sézary* (Capítulo 15).

**MORFOLOGÍA.** El marcador histológico del LCCT tipo micosis fungoide es la identificación de las células de **Sézary-Lutzner**. Se trata de linfocitos T colaboradores (antígeno CD4 positivo) que producen infiltrados en banda característicos localizados en la dermis superficial (Fig. 27-19B) y que invaden la epidermis en forma de células aisladas o formando pequeños cúmulos (**microabscesos de Pautrier**). Estas células poseen membranas nucleares muy plegadas, lo que produce una imagen «cerebriforme» (como las circunvoluciones cerebrales). Aunque en las lesiones maculosas y en las placas existe una llamativa infiltración de la epidermis por las células de Sézary-Lutzner (epidermotropismo), las células T malignas suelen perder esta tendencia epidermotropa en las lesiones nodulares, crecen en profundidad hacia el interior de la dermis y, por último, invaden los ganglios linfáticos y la circulación general.

Como se señaló en los Capítulos 8 y 15, se sospecha que el HTLV-1 participa en la génesis de algunas formas de linfoma de células T<sup>41</sup> y los LCCT también podrían tener un origen infeccioso. Las células proliferantes son poblaciones clonales de linfocitos pertenecientes a la población CD4<sup>42</sup>. Con frecuencia, expresan antígenos de superficie aberrantes, así como reordenamientos clonales del gen del receptor T, por lo que la identificación de estas características puede ayudar al diagnóstico de los casos difíciles<sup>43</sup>.

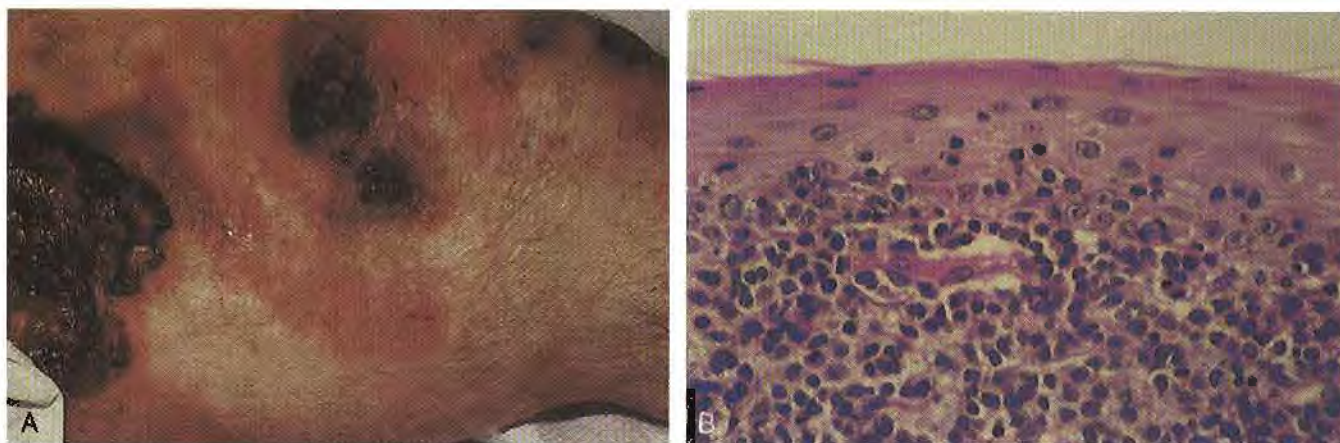


Figura 27-19

Linfoma cutáneo de células T. La imagen histológica correspondiente a las placas mal definidas, eritematosas, a menudo descamativas y en ocasiones ulceradas (A) consiste en un infiltrado de linfocitos atípicos que tienden a acumularse por debajo de la capa epidérmica (B) y a infiltrar la epidermis en forma de pequeños microabscesos.

En las lesiones precoces se aplica a menudo un tratamiento tópico con esteroides o luz ultravioleta, mientras que las formas avanzadas requieren quimioterapia sistémica, más agresiva.

## Mastocitosis

El término mastocitosis engloba un espectro de trastornos poco frecuentes caracterizados por el aumento del número de mastocitos en la piel y, en algunos casos, en otras vísceras. Existe una forma cutánea localizada que afecta sobre todo a los niños, constituye más del 50 % de todos los casos y recibe el nombre de *urticaria pigmentosa*. Las lesiones son múltiples, aunque también puede haber mastocitomas solitarios, que en general aparecen poco después del nacimiento. Aproximadamente el 10 % de todos los pacientes con enfermedades por mastocitos desarrollan una mastocitosis sistémica franca, con infiltración de muchos órganos. Suele tratarse de adultos y, a diferencia de los que tienen una enfermedad cutánea localizada, su pronóstico puede ser malo.

El cuadro clínico de la mastocitosis es muy variable. En la urticaria pigmentosa, se producen lesiones múltiples de distribución amplia, consistentes en pápulas y pequeñas placas redondeadas u ovaladas de color marrón rojizo, sin descamación. Los mastocitomas solitarios son uno o varios nódulos de color rosado a pardo claro, que pueden ser pruriginosos o mostrar vesículas en su superficie (Fig. 27-20A). En la mastocitosis sistémica, las lesiones cutáneas son similares a las de la

urticaria pigmentosa y van acompañadas de infiltración de la médula ósea, el hígado, el bazo y los ganglios linfáticos por los mastocitos. Muchos de los signos y síntomas de la mastocitosis se deben a los efectos de la histamina, la heparina y otras sustancias liberadas durante la desgranulación de una zona de eritema y edema dérmico (habón) al frotar una lesión cutánea. Se llama *dermografismo* al desarrollo de una zona de edema dérmico, parecida a un habón, cuando se ejerce presión con un instrumento puntiagudo sobre la piel normal. En la enfermedad sistémica puede haber: prurito y crisis de sofocos, desencadenados por algunos alimentos, cambios de temperatura, alcohol y ciertos fármacos (morfina, codeína, aspirina); secreción nasal acuosa (rinorrea); en casos raros, se encuentran hemorragias digestivas o nasales, posiblemente debidas a los efectos anticoagulantes de la heparina; y dolores óseos, secundarios a la participación de osteoblastos y osteoclastos.

**MORFOLOGÍA.** El cuadro histológico varía desde un ligero aumento del número de mastocitos fusiformes y estrellados en torno a los vasos sanguíneos de la dermis superficial hasta un denso infiltrado, constituido por mastocitos redondos u ovalados, estrechamente agrupados en la dermis superficial y media (Fig. 27-20B). También se encuentran algunos eosinófilos y grados variables de fibrosis y edema. En las tinciones de rutina con H.E., puede ser difícil diferenciar los mastocitos de los linfocitos, por lo que se re-

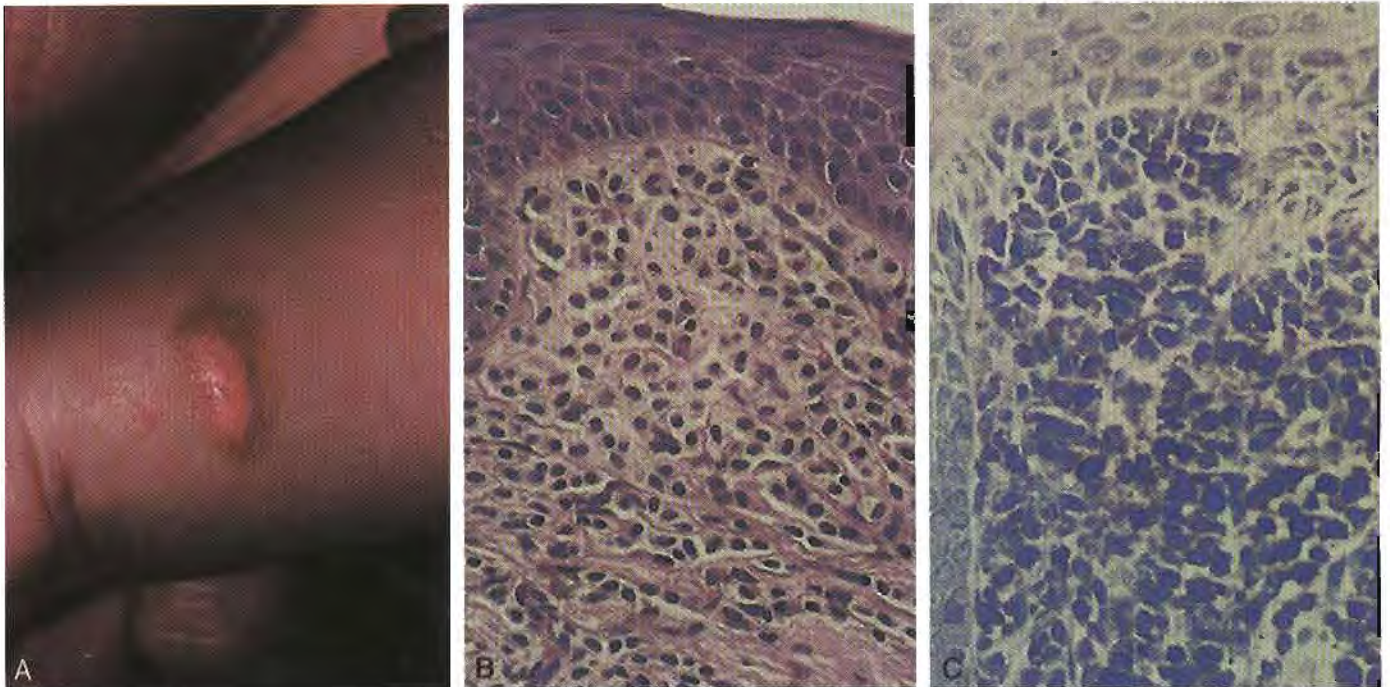


Figura 27-20

Mastocitosis. A, Mastocitoma solitario en un niño de 1 año. B, El estudio histológico habitual reveló numerosas células ovoides con núcleos uniformes y centrales, situadas en la dermis. C, La tinción con Giemsa demostró los gránulos rojizos «metacromáticos» en el citoplasma de las células. (A, tomada de Murphy GF, Herzig AJ: Atlas of Dermatopathology. Philadelphia, WB Saunders, 1996, p. 207.)

quieren tinciones «metacromáticas» especiales (azul de toluidina o Giemsa) para visualizar los gránulos (Fig. 27.20C). Incluso con estas tinciones, puede ser difícil identificar los mastocitos con el microscopio óptico, si se ha producido una desgranulación importante, lo que obliga a recurrir al microscopio electrónico.

Parece que, al menos en algunos casos de mastocitosis, existe una proliferación clonal de mastocitos portadores de una mutación puntual del proto-oncogén *c-kit*, que se sabe produce activación de una tirosina cinasa del receptor de tipo III expresada por los mastocitos e involucrada en su crecimiento y diferenciación<sup>44</sup>. Por tanto, aunque algunas proliferaciones clonales de mastocitos exhiben los rasgos de una auténtica neoplasia, en conjunto las células siguen siendo sensibles a ciertas modificaciones fenotípicas propias de los distintos microambientes histi-<sup>45</sup>. Esta heterogeneidad hizo pensar en el pasado que el trastorno era tan sólo una hiperplasia de los mastocitos.

## TRASTORNOS DE LA MADURACIÓN DE LA EPIDERMIS

### Ictiosis

De los muchos trastornos que alteran la maduración epidérmica, quizá sea la ictiosis uno de los más llamativos. El término procede de la raíz griega *ιχθυΐς*, que significa pez; de hecho, este grupo de trastornos hereditarios se asocia a una formación excesiva de queratina (hiperqueratosis) que, clínicamente, aparece como escamas de pescado (Fig. 27-21A). Casi todas las ictiosis se identifican al nacer o poco después. Existen

formas adquiridas (no hereditarias), y el tipo vulgar adquirido del adulto se asocia a neoplasias malignas de las vísceras y de los tejidos linfoides. Los distintos tipos clínicos de ictiosis varían según el modo de herencia, el cuadro histológico y los signos clínicos; las categorías principales son: la ictiosis vulgar (autosómica dominante o adquirida), la eritrodermia ictiosiforme congénita (autosómica recesiva), la ictiosis laminar (autosómica recesiva) y la ictiosis ligada al cromosoma X.

**MORFOLOGÍA.** La histología general de todas las formas de ictiosis consiste a menudo en la sutil formación de un estrato córneo compacto, con pérdida del patrón en cesto de mimbre habitual de esta capa, cuando la enfermedad afecta a las superficies no palmares y plantares (Fig. 27-21B). La inflamación suele ser escasa o nula y las discretas variaciones del espesor de la epidermis y del estrato granuloso, junto con el cuadro clínico, ayudan a establecer la subclasificación diagnóstica correcta.

La alteración fundamental de algunas formas de ictiosis podría consistir en un defecto de los mecanismos de la descamación, que produciría retención de una capa córnea anormal. Por ejemplo, en la ictiosis ligada al cromosoma X, los homocigotos afectados presentan un déficit de la esteroide sulfatasa, enzima importante para la eliminación del sulfato de colesterol proadhesivo secretado hacia los espacios intercelulares junto con organelas de adhesión, llamadas cuerpos de Odland, o gránulos de revestimiento de la membrana. La acumulación del sulfato de colesterol no degradado conlleva una adherencia persistente entre células en el estrato córneo, dificultando el proceso de descamación. Este efecto puede compararse con lo que sucede en el pénfigo vulgar (véase más adelante), en el que las lesiones son radicalmente distintas, pues se deben a la disminución de la adherencia intercelular.

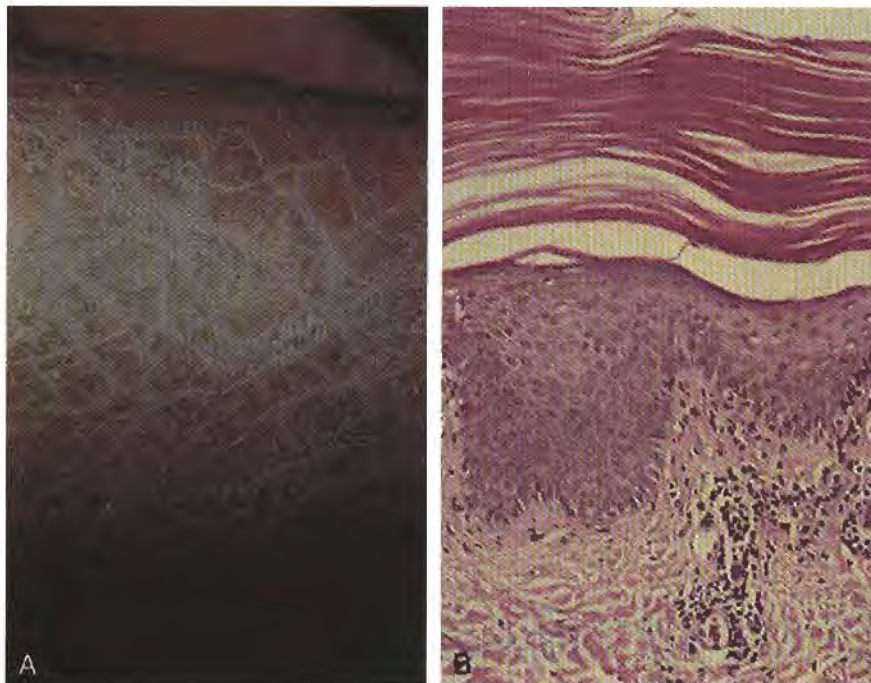


Figura 27-21

Ictiosis. Obsérvense las escamas parecidas a las del pescado (A) y la compacta hiperqueratosis ortoqueratósica (B).

## DERMATOSIS INFLAMATORIAS AGUDAS

Las dermatosis inflamatorias suelen estar mediadas por factores inmunitarios locales y generales, aunque las causas de muchas de ellas siguen siendo un misterio. Existen miles de dermatosis inflamatorias específicas. En general, las lesiones agudas persisten días o semanas y se caracterizan por inflamación (generalmente debida a células mononucleares y no a neutrófilos), edema y, en algunos casos, afectación epidérmica, vascular o del tejido subcutáneo. Por otra parte, las lesiones crónicas persisten durante meses o años, y suelen mostrar un componente importante de afectación del crecimiento epidérmico (atrofia o hiperplasia) o fibrosis de la dermis. Las lesiones que se exponen aquí fueron seleccionadas como ejemplos de las dermatosis más frecuentes, dentro de la categoría de las agudas.

### Urticaria

La urticaria (ronchas o habones) es una enfermedad frecuente de la piel, caracterizada por la desgranulación localizada de los mastocitos y el consiguiente aumento de la permeabilidad microvascular de la dermis, con aparición de placas edematosas pruriginosas llamadas habones. El angioedema está estrechamente relacionado con la urticaria y se caracteriza por un edema más profundo de la dermis y de la grasa subcutánea.

Clínicamente, la urticaria es más frecuente entre los 20 y 40 años, aunque puede afectar a personas de cualquier edad. Cada lesión individual se desarrolla y desaparece en el plazo de unas horas (por lo general, menos de 24) y las crisis pueden durar días o persistir durante meses. Las lesiones varían desde pequeñas pápulas pruriginosas a grandes placas edematosas (Fig. 27-22). Pueden confluir y dar lugar a figuras anulares, lineales o arciformes. Las zonas de elección de las erupciones urticariformes son las sometidas a presión, como el tronco, la

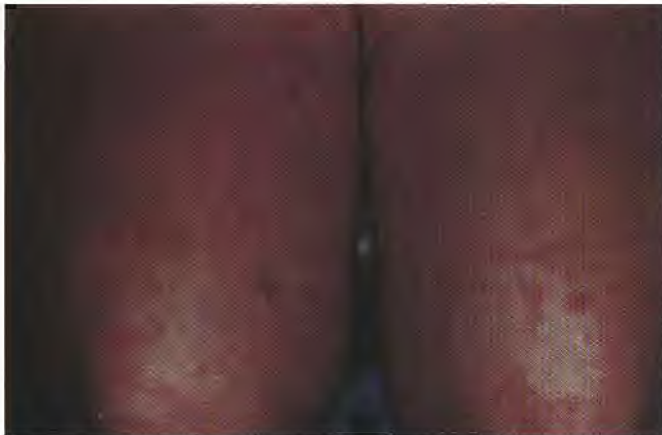


Figura 27-22 ■

Urticaria. Clínicamente, existen placas eritematosas, edematosas, a menudo circulares, cubiertas por una superficie epidérmica normal. (Tomado de Murphy GF, Herzberg AJ: Atlas of Dermatopathology. Philadelphia, WB Saunders, 1996, p. 83.)



Figura 27-23 ■

Urticaria. Histológicamente, existen edema dérmico superficial y dilatación de los vasos linfáticos y sanguíneos. El edema se manifiesta por ampliación de los espacios situados entre los haces de colágeno. (Tomado de Murphy GF, Herzberg AJ: Atlas of Dermatopathology. Philadelphia, WB Saunders, 1996, p. 83.)

parte distal de las extremidades y los pabellones auriculares. La urticaria persistente puede ser una simple consecuencia de la imposibilidad de eliminar el antígeno causal o puede asociarse a una enfermedad subyacente (p. ej., trastornos del colágeno vascular, enfermedad de Hodgkin).

**MORFOLOGÍA.** Los hallazgos histológicos de la urticaria pueden ser tan escasos que, en un primer momento, muchas biopsias parecen corresponder a piel normal. En general, hay un discreto infiltrado perivenular superficial, constituido por células mononucleares y aislados neutrófilos; también puede haber eosinófilos. Los haces de colágeno están más separados de lo habitual, como consecuencia del edema de la dermis superficial, que no se ve con las tinciones habituales (Fig. 27-23). Los vasos linfáticos superficiales se dilatan para intentar eliminar el trasudado.

La mayor parte de las urticarias se deben a la liberación, inducida por un antígeno, de los mediadores vasoactivos de los gránulos de los mastocitos, causada por sensibilización y mediada por anticuerpos específicos de inmunoglobulina E (IgE). Esta desgranulación *dependiente de la IgE* puede seguir a la exposición a diversos antígenos (pólenes, alimentos, fármacos, venenos de insectos) y, específicamente, es el resultado de la formación de puentes entre las moléculas de IgE unidas a los mastocitos mediante ligandos multivalentes, como se comentó en el Capítulo 7. La urticaria *independiente de la IgE* puede deberse a sustancias que, en determinadas personas, desencadenan directamente la desgranulación de los mastocitos, como hacen los opiáceos, algunos antibióticos, el curare y los medios de contraste radiológico. Otra causa de urticaria independiente de la IgE es la exposición a sustancias químicas, como la aspirina, que suprimen la síntesis de prostaglandinas a partir del ácido araquidónico. El edema angioneurótico hereditario (Cap. 7) es el resultado de un déficit heredado del acti-



vador de C1 (inhibidor de la C1 esterasa), que tiene como consecuencia la activación incontrolada de los primeros componentes de la cascada del complemento (por lo que recibe el nombre de urticaria mediada por complemento)<sup>46</sup>.

## Dermatitis eczematososa aguda

Ecema es un término clínico que engloba una serie de procesos con distintas patogenias. Todos ellos se caracterizan inicialmente por la aparición de lesiones eritematosas, papulovesiculosas, exudativas y costrosas que, con el tiempo, evolucionan a placas descamativas sobreelevadas. De este modo, una dermatitis espongiosa aguda puede transformarse en una forma más crónica, en la que la hiperplasia de la epidermis y la formación de escamas dominan el cuadro clínico e histológico y sustituyen a las ampollas (Fig. 27-24). Las diferencias clínicas permiten clasificar estos procesos en las categorías siguientes: 1) dermatitis alérgica de contacto; 2) dermatitis atópica; 3) dermatitis eczematososa por fármacos; 4) dermatitis fotoeczematosa, y 5) dermatitis por irritante primario (Tabla 27-3).

El término griego *eccema*, que significa «hervir», describe claramente el aspecto clínico de las dermatitis eczematosas agudas. El ejemplo más claro es la reacción aguda de contacto con la hiedra venenosa, caracterizada por placas exudativas,

edematosas, pruriginosas, generalmente cubiertas por vesículas y ampollas (Fig. 27-25A). Estas lesiones se sobreinfectan con facilidad y forman costras amarillentas (impetiginación). Con el tiempo, las lesiones persistentes se hacen menos «húmedas» (desaparecen el exudado o las vesículas) y más descamativas (hiperqueratósicas), por engrosamiento progresivo de la epidermis (acantosis).

**Patogenia.** Se conoce bien la patogenia de las dermatitis por hipersensibilidad de contacto (p. ej., por la hiedra venenosa). Al principio, las células de Langerhans captan los antígenos de la superficie epidérmica y migran a través de los linfáticos dérmicos hacia los ganglios linfáticos de drenaje (Fig. 27-26). En éstos, los antígenos ahora procesados por las células de Langerhans son presentados a células T CD4+ vírgenes que, posteriormente, desarrollan memoria inmunitaria. Cuando se produce una nueva exposición al antígeno, estas células T de memoria migran a la piel afectada, donde liberan citocinas y factores que reclutan las numerosas células inflamatorias responsables de la lesión clínica de la dermatitis espongiosa.

Un fenómeno precoz en la génesis del reclutamiento de las células T en el lugar de la provocación es la liberación local de citocinas en la vecindad de las vénulas poscapilares de la dermis<sup>46, 49</sup>. Esta liberación induce una «activación endotelial», consistente en que las células endoteliales expresan en sus

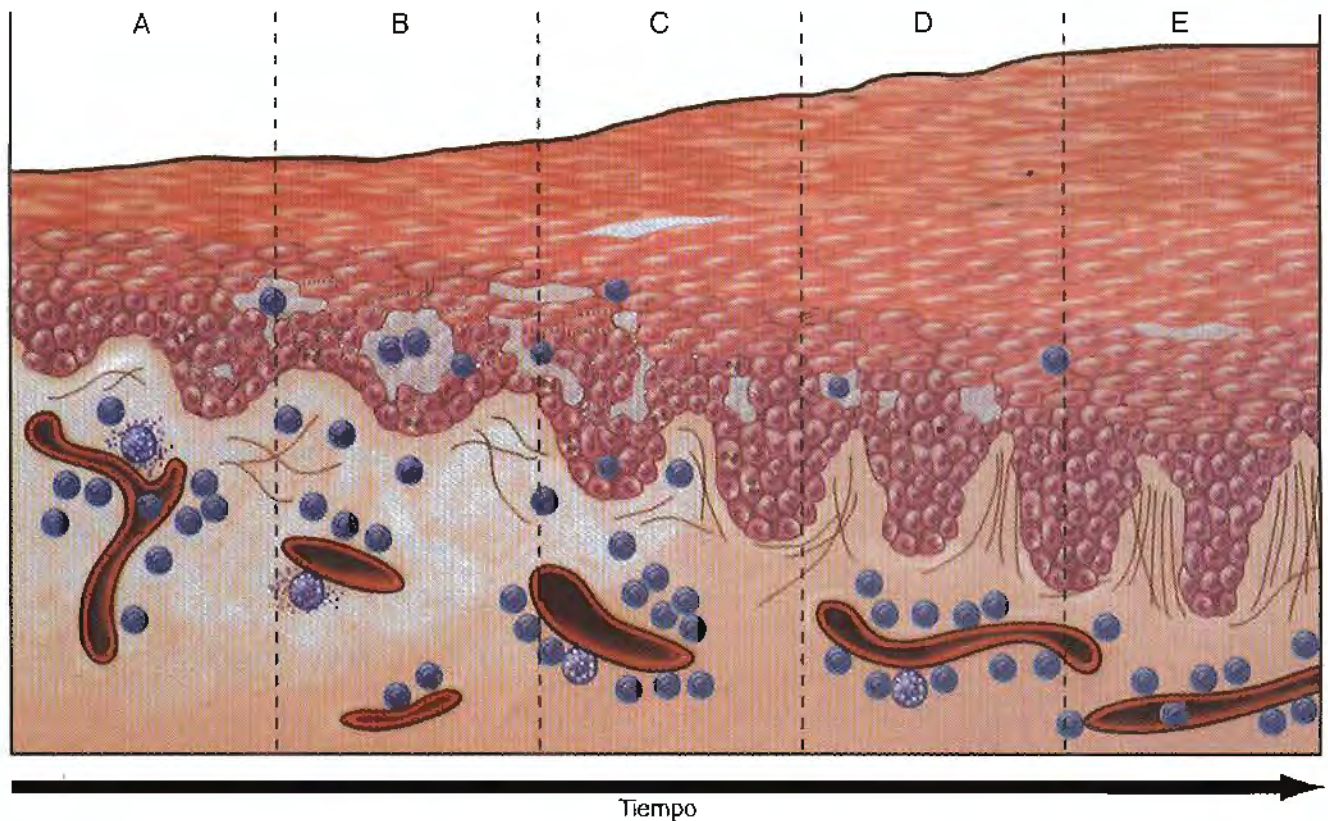


Figura 27-24

Evolución de la dermatitis espongiosa. A, Edema dérmico inicial con infiltración perivascular por células inflamatorias seguido, en 24 a 48 horas, de la espongiosis dérmica con formación de microvesículas (B). C, Después, aparece la escama anormal con paraqueratosis, junto con la hiperplasia epidérmica progresiva (D) y la hiperqueratosis (E), a medida que la lesión pasa a un estadio más crónico.

Tabla 27-3. CLASIFICACIÓN DE LAS DERMATITIS ECCEMATOSAS

Tipo	Causa o patogenia	Histología *	Cuadro clínico
Dermatitis de contacto	Aplicación tópica de antígenos Patogenia: hipersensibilidad retardada	Dermatitis espongíotica	Caracterizado por gran prurito, sensación de quemazón o ambos; requiere un antecedente de exposición
Dermatitis atópica	Desconocidas; podría ser hereditaria	Dermatitis espongíotica	Placas eritematosas en los pliegues de flexión; antecedentes familiares de eccema, fiebre del heno o asma
Dermatitis eccematosa asociada a fármacos	Administración sistémica de antígenos o haptenos (p. ej., penicilina)	Dermatitis espongíotica; suele haber cosmófilos en el infiltrado; infiltrado más profundo	La erupción aparece con la administración del fármaco; cede cuando se interrumpe aquella
Erupción fotosensible	Luz ultravioleta	Dermatitis espongíotica; infiltrado más profundo	Aparece en la piel expuesta; las pruebas de fotosensibilidad pueden facilitar el diagnóstico
Dermatitis por irritante primario	Traumatismos repetidos (roce)	Dermatitis espongíotica en los estadios precoces, hiperplasia epidérmica en los tardíos	Localizada en la zona traumatizada

\* Con el tiempo, todos los tipos pueden sufrir cambios crónicos.

membranas plasmáticas moléculas que favorecen la adherencia de los linfocitos T circulantes con memoria inmunitaria para el antígeno o hapteno sensibilizantes. Cuando estas células T de memoria alcanzan el lugar de la provocación antigénica a través de los vasos activados, elaboran numerosas linfocinas que señalan el reclutamiento de numerosas células inflamatorias en el lugar del contacto con el antígeno. Este proceso transcurre a lo largo de 24 horas, y explica el eritema y prurito iniciales que caracterizan la reacción cutánea de hipersensibilidad tardía de la fase aguda espongíotica.

**MORFOLOGÍA.** La espongiosis, o acumulación de líquido de edema en los espacios intercelulares de la epidermis, es el rasgo característica de la dermatitis eccematosa aguda, de ahí el sinónimo de «derma-

titis espongíotica». Así como el edema de la urticaria se localiza en los espacios perivasculares de la dermis superficial, en las dermatitis espongíoticas ocupa los espacios intercelulares de la epidermis y separa los queratinocitos, sobre todo los del estrato espinoso. Los puentes intercelulares se hacen visibles, produciendo el aspecto «esponjoso» de la epidermis. La rotura mecánica de estos puentes intercelulares (desmosomas) y de las membranas celulares por acumulación progresiva de líquido puede provocar la formación de vesículas intraepidérmicas (Fig. 27-25B).

En los primeros estadios de la evolución de la dermatitis espongíotica hay un infiltrado linfocitario perivascular superficial, acompañado de edema de la dermis papilar y desgranulación de los mastocitos. El

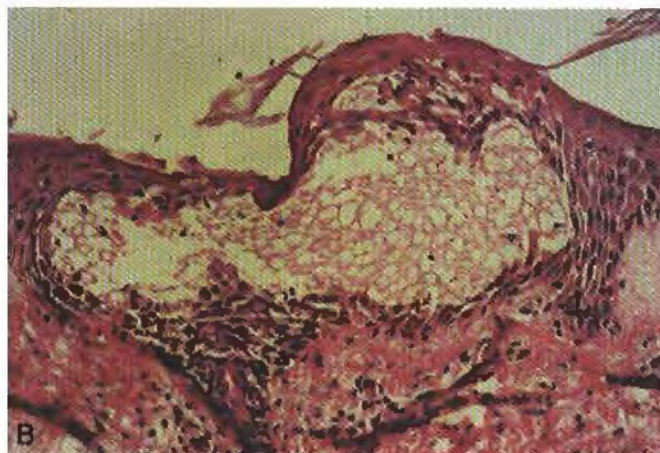


Figura 27-25

Dermatitis eccematosa. A, En una dermatitis de contacto alérgica aguda aparecen numerosas vesículas en el lugar de la exposición al antígeno (en este caso, un detergente para la ropa que persiste tras el lavado). B, Histológicamente, el edema intercelular produce en el interior de la epidermis una ampliación de los espacios intercelulares, que finalmente da lugar a las pequeñas vesículas intraepidérmicas llenas de líquido

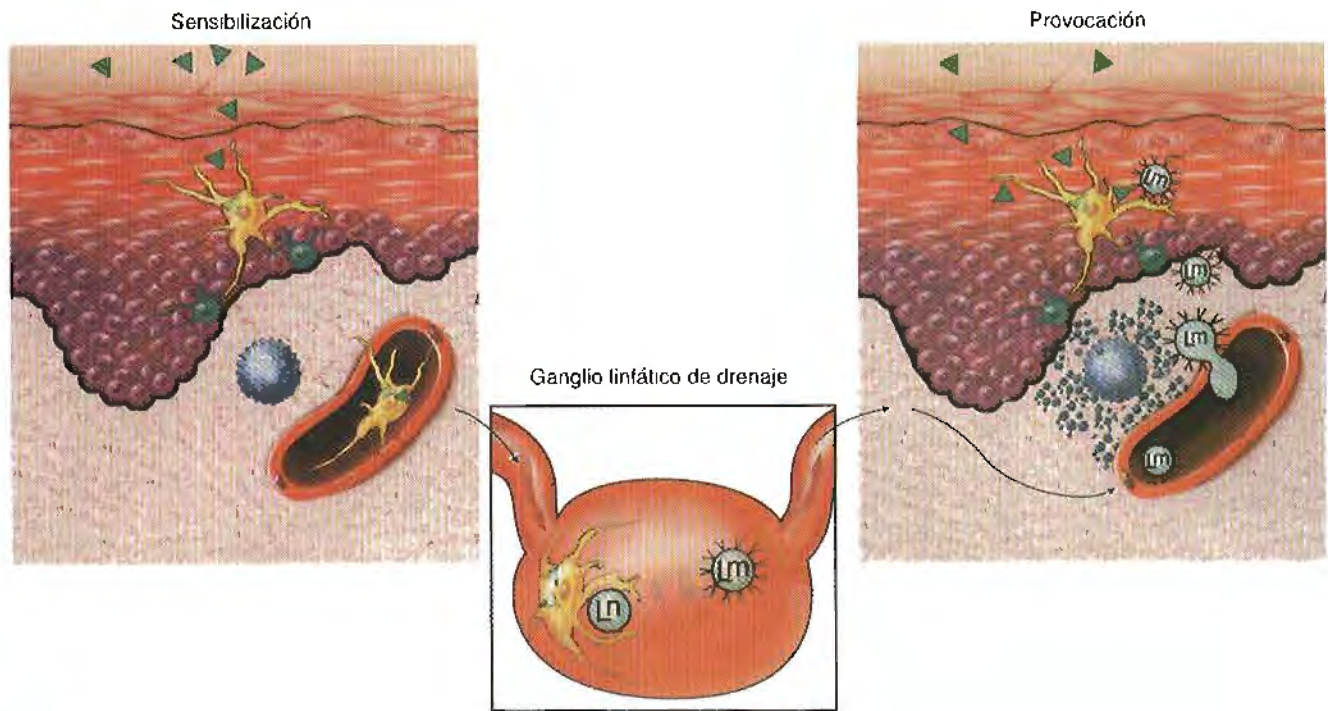


Figura 27-26

Esquema de los mecanismos de la dermatitis alérgica de contacto. ▲, antígeno; Ln, célula T virgen; Lm, célula T de memoria.

patrón y la composición de este infiltrado puede aportar datos sobre la causa subyacente<sup>47</sup>. Por ejemplo, la dermatitis espongíotica producida por algunos fármacos presenta un infiltrado linfocitario, a menudo con **eosinófilos**, alrededor de los vasos dérmicos superficiales y profundos.

## Eritema multiforme

El eritema multiforme es un proceso raro y autolimitado que parece ser una respuesta de hipersensibilidad frente a algunas infecciones y fármacos. Es el prototipo del patrón de reacción citotóxica (caracterizada por extensa degeneración y necrosis de las células epiteliales). Puede aparecer a cualquier edad y se asocia a las situaciones siguientes: 1) infecciones tales como las debidas a herpes simple o micoplasma, histoplasmosis, coccidio- idomicosis, fiebre tifoidea y lepra, entre otras; 2) administración de ciertos fármacos (sulfamidas, penicilina, barbitúricos, salicilatos, hidantoinas y antipalúdicos); 3) tumores malignos (carcinomas y linfomas), y 4) enfermedades vasculares del colágeno (lupus eritematoso, dermatomiositis y periarteritis nudosa).

Clinicamente, los pacientes presentan diversas lesiones «multiformes», como máculas, pápulas, vesículas y ampollas, además de la característica lesión en diana, que consiste en una mácula o pápula eritematosa con una zona central más pálida, vesiculosa o erosionada (Fig. 27.27A). Aunque la distribución de las lesiones puede ser muy amplia, es frecuente la afectación simétrica de las extremidades. Una variante muy extensa, más frecuente en los niños, y asociada a fiebre y mal estado ge-

neral, es el *síndrome de Stevens-Johnson*, con típicas erosiones y costras hemorrágicas en los labios y la mucosa bucal, aunque también pueden afectarse la conjuntiva, la uretra y las regiones genital y perianal. La infección de las zonas afectadas puede dar lugar a una sepsis que pongan en peligro la vida del paciente. Existe otra posible variante, denominada *necrólisis epidérmica tóxica*, caracterizada por una necrosis difusa, con desprendimiento de las superficies epiteliales cutáneas y mucosas y un cuadro clínico análogo al de las quemaduras extensas.

**MORFOLOGÍA.** Las lesiones iniciales presentan un infiltrado leucocitario perivascular superficial asociado a edema de la dermis y marginación de los linfocitos a lo largo de la unión dermoepidérmica, donde se sitúan en la proximidad de los queratinocitos degenerados y necróticos (Fig. 27-27B). Con el tiempo, los linfocitos emigran hacia las capas más altas de la epidermis. Se encuentran zonas de necrosis epidérmica pequeñas y confluentes, con formación de ampollas. La epidermis desprendida deja erosiones superficiales. Histológicamente, la **lesión en diana** consiste en una necrosis central rodeada por un anillo de inflamación perivenular.

El eritema multiforme muestra similitudes inmunitarias potenciales con otros procesos caracterizados por la lesión citotóxica de la epidermis (p. ej., enfermedad de injerto contra huésped aguda<sup>50</sup>, rechazo de los injertos cutáneos<sup>51</sup> y exantema farmacológico fijo<sup>52</sup>). Muchos de los linfocitos responsables de esta respuesta citotóxica tienen un fenotipo citotóxico y expresan moléculas CD8 en sus superficies.

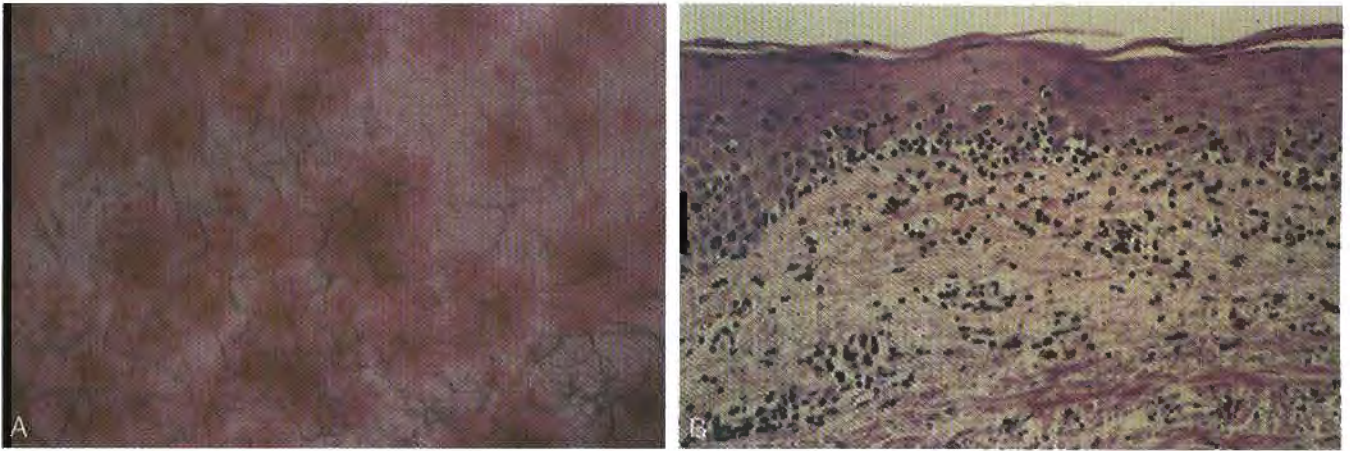


Figura 27-27

Eritema multiforme. A. Las lesiones en diana consisten en una ampolla o una zona de necrosis epidérmica centrales rodeadas por un eritema macular. B. Las lesiones iniciales muestran linfocitos que se disponen a lo largo de la unión dermoepidérmica, en la que los queratinocitos basales han comenzado a desarrollarse vakuolas. (Tomado de Murphy GF, Herzig AJ: Atlas of Dermatopathology. Philadelphia, WB Saunders, 1996, p. 71.)

## DERMATOSIS INFLAMATORIAS CRÓNICAS

A esta categoría pertenecen las dermatosis inflamatorias persistentes cuyos rasgos clínicos e histológicos más característicos se mantienen durante muchos meses o incluso años. A diferencia de lo que sucede en la piel normal, la superficie cutánea de algunas dermatosis inflamatorias crónicas es rugosa, como consecuencia de la formación excesiva o anómala de escamas y su posterior desprendimiento (descamación). Sin embargo, no todas las lesiones descamativas son inflamatorias. Conviene recordar las ictiosis hereditarias, con sus escamas parecidas a las de los peces, que se deben a algún defecto de la adherencia entre las células del estrato córneo (véase anteriormente).

## Psoriasis

La psoriasis es una dermatosis inflamatoria crónica frecuente. En Estados Unidos, afecta al 1-2 % de la población. La edad media de comienzo son los 27 años, aunque la enfermedad puede aparecer a cualquier edad. En ocasiones, se asocia a artritis, miopatía, enteropatía, cardiopatía y SIDA. La artritis psoriásica puede ser leve o producir graves deformidades parecidas a las de la artritis reumatoide.

La psoriasis afecta sobre todo a los codos, las rodillas, el cuero cabelludo, la región lumbosacra, el pliegue interglúteo y el glande. La lesión más característica es una placa bien delimitada de coloración rosada a salmón, cubierta por escamas poco adherentes, de color típicamente blanco plateado (Fig. 27-28). Existen variaciones, con lesiones anulares, lineales, arremolinadas o serpiginosas. Este trastorno es una de las causas de eritema y descamación generalizados, cuadro conocido como *eritrodermia*. En el 30 % de los casos, aparecen alteraciones ungueales<sup>53</sup>, consistentes en una coloración pardo amarillenta (a menudo comparada con una mancha de aceite), piqueteado, depresión, separación entre la lámina ungueal y el lecho subyacente (onicólisis), engrosamiento y rotura. En la rara variedad denominada *psoriasis pustulosa*, sobre las pla-

cas eritematosas aparecen múltiples pústulas pequeñas. Este tipo de psoriasis puede ser benigno y localizado (manos y pies) o generalizado y grave, cuando va acompañado de fiebre, leucocitosis, artralgias, pústulas cutáneas y mucosas diseminadas, sobreinfecciones y trastornos electrolíticos.

**MORFOLOGÍA.** Las lesiones de la psoriasis evolucionada poseen rasgos histológicos característicos. El aumento del recambio de las células epidérmicas produce un notable engrosamiento de la epidermis (acantosis), con elongaciones regulares de las crestas interpapilares (Fig. 27-29) y mitosis frecuentes por encima de la capa basal, única que muestra activi-



Figura 27-28

Evolución clínica de la psoriasis. En las lesiones precoces y eruptivas pueden predominar los signos inflamatorios y el eritema (*izquierda*). Las lesiones crónicas, establecidas, muestran un eritema rodeado por las características escamas de color blanco plateado (*derecha*). En raras ocasiones, la fase inflamatoria inicial predomina a lo largo de toda la evolución de la enfermedad (*psoriasis pustulosa*.)

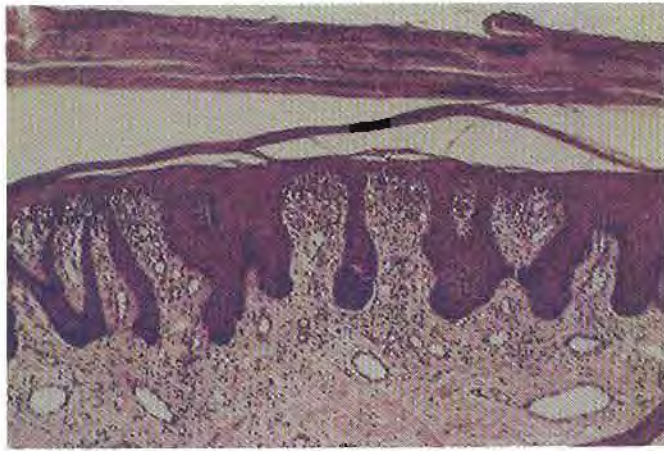


Figura 27-29

Psoriasis. Histológicamente, las lesiones establecidas muestran una importante hiperplasia epidérmica, con escamas de paraqueratosis y, lo que es importante, diminutos microabscesos formados por neutrófilos en el interior de las capas más superficiales del epitelio.

dad mitótica en la piel normal. El estrato granuloso está adelgazado o ausente, y sobre él se encuentra una gruesa escama de paraqueratosis. Son típicos de las placas de psoriasis el adelgazamiento de la porción epidérmica situada sobre los vértices de las papilas dérmicas (placas suprapapilares) y la presencia de vasos sanguíneos dilatados y tortuosos en el interior de las papilas. Este conjunto de alteraciones produce una proximidad anormal entre los vasos dérmicos de las papilas y la escama paraqueratósica, y explica el clásico fenómeno clínico, consistente en la aparición de numerosos y minúsculos puntos hemorrágicos al retirar la escama (**signo de Auspitz**). Los neutrófilos forman pequeños agregados en el interior de focos de discreta espongirosis en la epidermis superficial (**pústulas espongiiformes**) y en el seno del estrato córneo paraqueratósico (**microabscesos de Munro**). En la psoriasis pustulosa, se observan acumulaciones abscesiformes más grandes de neutrófilos en el interior de la epidermis o inmediatamente por debajo de la capa córnea.

Uno de los grandes retos de la investigación dermatopatológica es la identificación de la patogenia de la psoriasis. Se ha comprobado un aumento de su incidencia asociado a ciertos tipos de HLA, lo que sugiere que los factores genéticos participan en la predisposición al desarrollo de la enfermedad. La aparición de nuevas lesiones en las zonas traumatizadas (**fenómeno de Koebner**) proporciona algunos indicios. Son muchas las teorías existentes, entre ellas las que sugieren que estas lesiones podrían deberse al desenmascaramiento de los antígenos del estrato córneo, con depósito de anticuerpos y complemento, o que las lesiones surgen en localizaciones que contienen células endoteliales con patrones anormales de reacción. Datos recientes indican que los linfocitos de los pacientes con psoriasis pueden inducir un crecimiento anormal de los queratinocitos y de los vasos sanguíneos dérmicos<sup>54</sup>. Si ello fuera cierto, la psoriasis sería un trastorno general del sis-

tema inmunitario, capaz de provocar la activación y el crecimiento desordenado de ciertas células de la piel.

## Liquen plano

Los signos de presentación de este trastorno de la piel y de las mucosas son las «pápulas pruriginosas, poligonales y purpúreas». El liquen plano es una enfermedad autolimitada que, por lo general, cura espontáneamente al cabo de 1 ó 2 años de su comienzo, dejando a menudo zonas de hiperpigmentación postinflamatoria (véase más adelante). Las lesiones bucales pueden persistir durante años. Las lesiones mucosas y paramucosas crónicas del liquen plano pueden sufrir degeneración maligna, aunque no se ha demostrado una relación patogénica directa<sup>55</sup>.

Las lesiones cutáneas consisten en pápulas aplanadas, violáceas, pruriginosas, que confluyen focalmente para dar lugar a placas (Fig. 27-30A). En su parte superior, estas placas pueden tener puntos o líneas blanquecinas, denominadas *estrías de Wickham*. En las personas de piel oscura, pueden adquirir un color pardo oscuro, debido a la pérdida de pigmento melánico hacia la dermis, a medida que la capa basal se va destruyendo. Son características las lesiones múltiples de distribución simétrica, situadas sobre todo en las extremidades, a menudo en torno a las muñecas y codos, y en el glande. En el 70 % de los casos, se asocian lesiones bucales, en forma de zonas reticuladas, blanquecinas, de la mucosa. Como en la psoriasis, puede observarse el fenómeno de Koebner (véase anteriormente).

**MORFOLOGÍA.** Histológicamente, el liquen plano se caracteriza por un denso infiltrado linfocitario continuo, situado a lo largo de la unión dermoepidérmica (Fig. 27-30B). Estos linfocitos están en contacto directo con los queratinocitos basales, que presentan degeneración, necrosis y que, por su tamaño y morfología, se parecen a las células más maduras del estrato espinoso. Como consecuencia de este infiltrado destructivo, se produce una rectificación del contorno de la interfaz dermoepidérmica, que en condiciones normales es suavemente ondulado y que ahora se hace más angulado, en zig-zag (en «dientes de sierra»). Las células basales necróticas, sin núcleo, pueden caer a la dermis papilar inflamada, donde se denominan **cuerpos coloides o de Civatte**. Aunque esta relación destructiva entre queratinocitos y linfocitos tiene algunas similitudes con el eritema multiforme (véase anteriormente), el liquen plano muestra signos de cronicidad, como hiperplasia epidérmica (o, en raras ocasiones, atrofia) y engrosamiento de la capa granulosa y del estrato córneo (hipergranulosis e hiperqueratosis, respectivamente). Cuando el liquen plano afecta preferentemente al epitelio de los folículos pilosos, recibe el nombre de **liquen plano pilar**.

Se desconoce la patogenia precisa del liquen plano. Es posible que la liberación de antígenos de la capa basal y de la unión dermoepidérmica estimule una respuesta de inmunidad celular. A favor de esta hipótesis hay una serie de datos, según los cuales la presencia inicial de linfocitos T, junto con la hi-

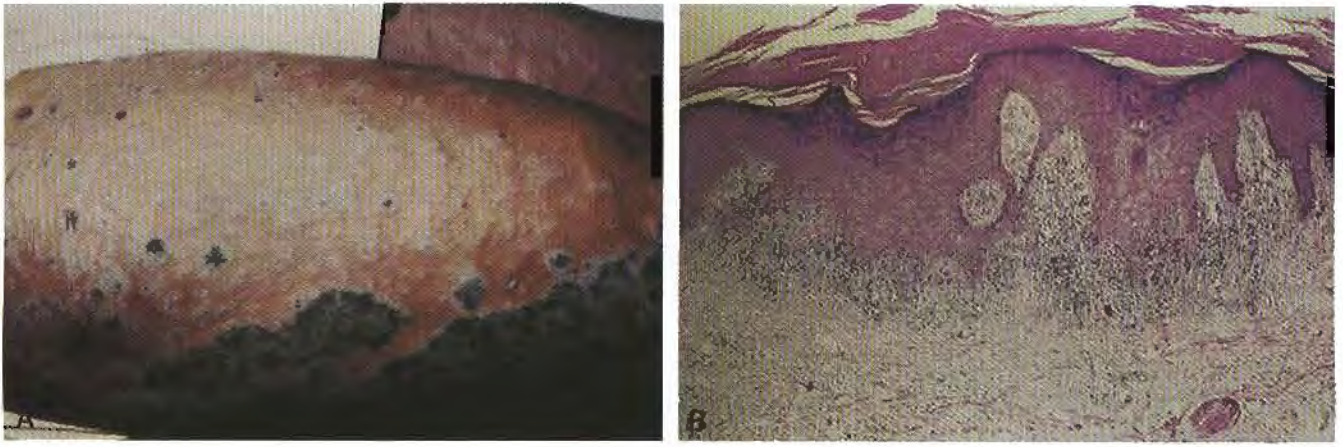


Figura 27-30

Lique plano. A, La placa eritematosa e hiperpigmentada se ha formado por unión de múltiples pápulas pequeñas. B, La biopsia de una de las lesiones demuestra el infiltrado en banda de linfocitos en la unión dermoepidérmica y las crestas interpapilares puntiagudas («en dientes de sierra»; compárese con la Fig. 27-1). (Tomado de Murphy GF, Herzberg AJ: Atlas of Dermatopathology. Philadelphia, WB Saunders, 1996, p. 75.)

perplasia de las células de Langerhans, son fundamentales para la formación y evolución de las lesiones<sup>56</sup>.

## Lupus eritematoso (LE)

Las manifestaciones del lupus eritematoso sistémico (LES) se describieron con detalle en el Capítulo 7. Sin embargo, existe una forma cutánea, localizada, de la enfermedad, sin manifestaciones generales asociadas, que se denomina *lupus eritematoso discoide* (LED). Los pacientes con LED no suelen desarrollar enfermedad sistémica, mientras que hasta la tercera parte de los pacientes con LES desarrollan, en algún momento de su enfermedad, lesiones clínicamente e histológicamente indistinguibles de las del tipo discoide. Por tanto, suele ser imposible diferenciar los pacientes con LES y

LED tan sólo a partir del estudio clínico e histológico de las lesiones cutáneas.

Las lesiones cutáneas suelen consistir bien en un eritema málar de bordes mal definidos (más frecuente en la enfermedad generalizada), bien en grandes placas eritematosas descamativas, bien delimitadas (Fig. 27-31A). Estas placas «discoideas» aparecen tanto en el LE cutáneo puro como en el LES. Las manifestaciones cutáneas del LE se desarrollan o agravan con la exposición a la luz solar. La superficie epidérmica se hace brillante o descamativa y, al comprimir lateralmente las lesiones, aparecen arrugas, un signo de atrofia epidérmica. A través de esta epidermis adelgazada, se observan vasos sanguíneos dilatados y tortuosos (teleangiectasias) y pequeñas zonas de hipo o hiperpigmentación. Con una lupa, pueden observarse pequeños tapones de queratina en los orificios foliculares.

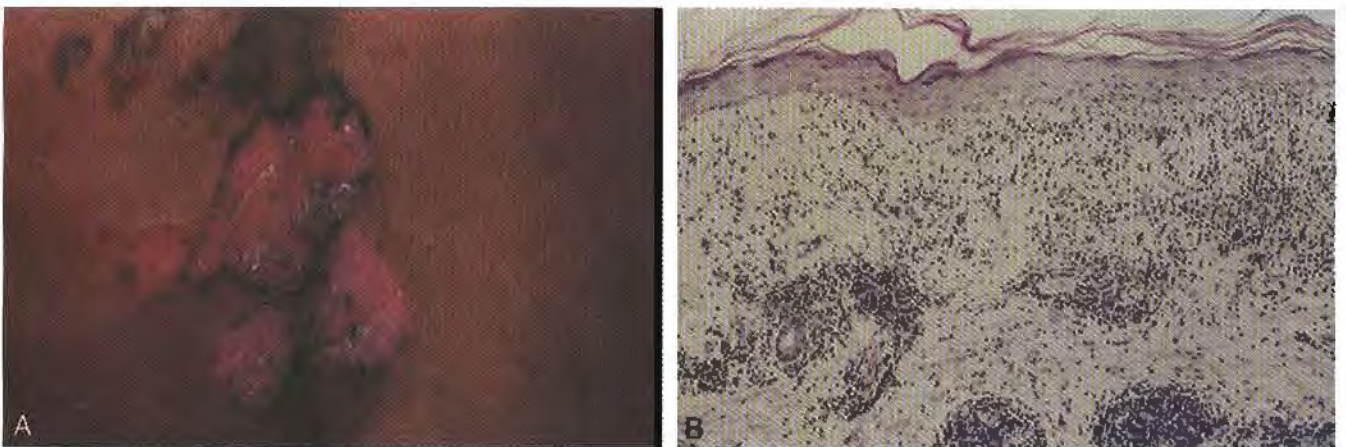


Figura 27-31

Lupus eritematoso. A, Placas discoideas con eritema y descamación excesiva. En B se muestra la histología de una muestra de biopsia tomada del centro de una de estas placas. Existe una infiltración linfocitaria en la dermis superficial y profunda, con importante adelgazamiento de la epidermis, pérdida de las crestas interpapilares normales e hiperqueratosis. (Tomado de Murphy GF, Herzberg AJ: Atlas of Dermatopathology. Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp. 74 y 75.)

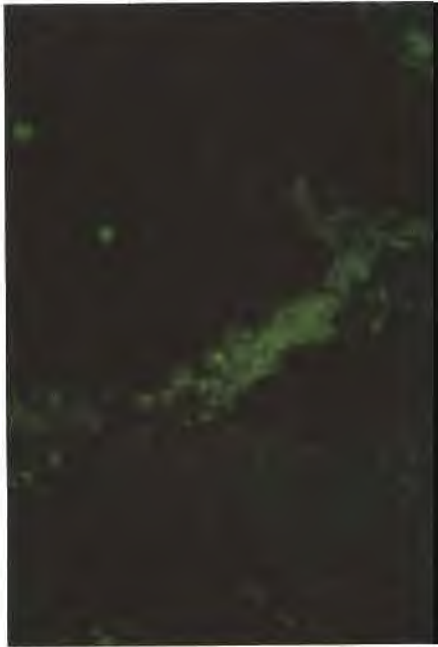


Figura 27-32

Los depósitos granulares de inmunoglobulina (IgG en este caso) y complemento en la unión dermoepidérmica constituyen una «prueba de la banda» positiva en el lupus eritematoso. (Tomado de Murphy GR, Herzberg AJ. Atlas of Dermatopathology. Philadelphia, WB Saunders, 1996, p. 27.)

**MORFOLOGÍA.** Las lesiones del LED se caracterizan por un infiltrado de linfocitos situado a lo largo de la unión dermoepidérmica, de la unión dermofolicular, o de ambas (Fig. 27-31B). También se observan infiltrados perivascular y perianexiales profundos (p. ej., alrededor de las glándulas sudoríparas), mientras que el infiltrado preferente del tejido adiposo subcutáneo se denomina **lupus profundo**. Las células de la capa basal suelen mostrar una vacuolización difusa. No obstante, a diferencia de lo que ocurre en el líquen plano, la epidermis está claramente oedematizada o

atrófica, con pérdida de las crestas interpapilares normales. En la superficie epidérmica se aprecia una hiperqueratosis de magnitud variable. Los folículos pilosos afectados también pueden presentar atrofia epitelial y es frecuente que los infundibulos estén dilatados y ocupados por queratina. La tinción con ácido peryódico-reactivo de Schiff (PAS) de las lesiones bien establecidas revela un notable engrosamiento de la zona de la membrana basal y la **inmunofluorescencia directa demuestra una banda granular característica compuesta por inmunoglobulinas y complemento, que se dispone a lo largo de la unión dermoepidérmica y dermofolicular (denominada prueba de la banda<sup>57</sup>)** (Fig. 27-32). En el LED, estas bandas son típicas de la piel lesionada y no aparecen en la piel normal, mientras que pueden encontrarse tanto en una como en otra en muchos casos de LES.

La inmunopatogenia del lupus eritematoso se comentó en el Capítulo 7. Parece que, en la piel, diversos mecanismos humorales y celulares intervienen para destruir las células basales ricas en pigmento. Los mecanismos humorales serían los responsables de la formación y depósito de inmunocomplejos y de los componentes C5b a C9 («complejo de ataque de la membrana») en la membrana basal dermoepidérmica.

## ENFERMEDADES AMPOLLOSAS

Aunque las vesículas y ampollas pueden aparecer como fenómenos secundarios en muchos procesos no relacionados entre sí (p. ej., infecciones por virus herpes, dermatitis espongiótica, eritema multiforme y quemaduras térmicas), existe un grupo de enfermedades en las que las ampollas o vesículas son los hallazgos principales y más característicos. Estas enfermedades, llamadas ampollas, producen cuadros clínicos muy llamativos, y en algunos casos (p. ej., en el pénfigo vulgar) son siempre mortales en ausencia de tratamiento. Las ampollas pueden aparecer en distintos niveles de la piel (Fig. 27-33) y la evaluación de estos niveles es fundamental para llegar al diagnóstico histológico exacto.

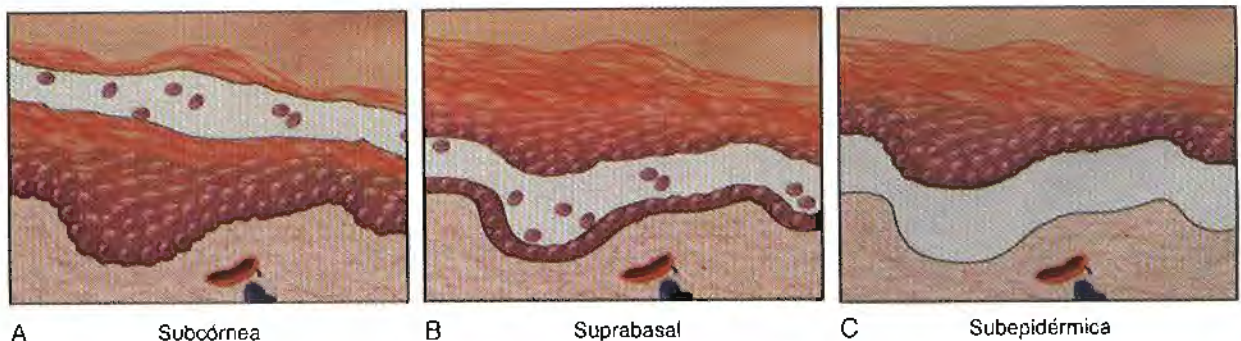


Figura 27-33

Representación esquemática de los lugares de formación de las ampollas. A. En una ampolla subcórnea, el techo está formado por el estrato córneo (como sucede en el impétigo o en el pénfigo foliáceo). B. En una ampolla suprabasal, el techo está formado por una porción de la epidermis que incluye el estrato córneo (como en el pénfigo vulgar). C. En una ampolla subepidérmica, toda la epidermis se separa de la dermis (como sucede en el pénfigoide ampolloso y en la dermatitis herpetiforme).

## Pénfigo

El pénfigo es una enfermedad ampollosa autoinmunitaria que se produce por alteración de los puentes intercelulares normales en la epidermis y el epitelio mucoso<sup>59</sup>. Aunque rara, sus consecuencias clínicas en ausencia de tratamiento pueden ser nefastas y su biopatología ayuda a comprender los mecanismos moleculares de la adherencia de los queratinocitos. La enfermedad afecta sobre todo a personas en el cuarto a sexto decenios de la vida y no muestra predilección por ninguno de los sexos. Existen cuatro variedades clínicas y patológicas: 1) pénfigo vulgar; 2) pénfigo vegetante; 3) pénfigo foliáceo, y 4) pénfigo eritematoso.

El *pénfigo vulgar* es, con mucho, la forma más frecuente (constituye el 80 % de todos los casos en todo el mundo). Afecta a la piel y a las mucosas, especialmente al cuero cabelludo, la cara, las axilas, las ingles, el tronco y las zonas de presión. Puede presentarse en forma de ulceraciones bucales que, en ocasiones, preceden en varios meses a las lesiones cutáneas. En la piel, las lesiones son vesículas y ampollas muy superficiales, que se rompen dejando erosiones cubiertas de costras y fibrina (Fig. 27-34A). El *pénfigo vegetante* es una forma rara que puede presentarse sin ampollas, pero con grandes placas húmedas, verrugosas (parecidas a verrugas), vegetantes, salpicadas de pústulas y localizadas en ingles, axilas y pliegues de flexión. El *pénfigo foliáceo* es una variante más benigna que aparece de forma epidémica en América del Sur y como casos aislados en otros países. Las localizaciones de elección son el cuero cabelludo, la cara, el tórax y la espalda, mientras que la afectación mucosa es rara. Las ampollas son tan superficiales que, a menudo, en la exploración física sólo se encuentran zonas de eritema y costras en las zonas donde antes hubo ampollas. El *pénfigo eritematoso* se considera una forma de pénfigo foliáceo menos grave, localizada, que afecta selectivamente a las regiones malares con una distribución parecida a la del lupus eritematoso.

**MORFOLOGÍA.** El denominador común histológico de todas las formas de pénfigo es la **acantólisis**. Este término indica la disolución o rotura de los puntos de adherencia intercelular del epitelio escamoso de revestimiento. Las células acantolíticas, que se separan de las vecinas, pierden su contorno poligonal y adquieren una forma redondeada característica. En los pénfigos vulgar y vegetante, la acantólisis afecta selectivamente a las células situadas inmediatamente por encima de la capa basal (en la variedad vegetante hay una llamativa hiperplasia epidérmica suprayacente). La **ampolla acantolítica suprabasal** así formada es característica del pénfigo vulgar (Fig. 27-34B). La capa formada por una sola hilera de células basales constituye el suelo de la ampolla y se dice que recuerda a «una hilera de lápidas». En el pénfigo foliáceo, el mecanismo de formación de la ampolla es similar, pero afecta selectivamente al estrato granuloso de la epidermis superficial. En todas las formas de pénfigo, se observa un infiltrado superficial de la dermis, de intensidad variable, formado por linfocitos, histiocitos y eosinófilos.

El suero de los pacientes con pénfigo contiene anticuerpos (IgG) contra la sustancia cementante intercelular de la piel y las mucosas<sup>60</sup>. En este hecho se basan las pruebas diagnósticas de inmunofluorescencia directa e indirecta, efectuadas respectivamente en la piel y el suero. En la zona de la lesión, se observa un patrón reticular característico, que corresponde a los depósitos intercelulares de IgG en las zonas de acantólisis desarrollada o incipiente (Fig. 27-35). Actualmente, se sabe que el anticuerpo del pénfigo reacciona con las moléculas de desmogleína 3, un componente de los desmosomas que parece unir a los queratinocitos entre sí. Cuando se altera el gen de la desmogleína 3 en los ratones mediante ingeniería genética, los animales desarrollan ampollas suprabasales debidas a la pérdida de adherencia entre desmosomas (Fig. 27-36). Este fenómeno sugiere que los anticuerpos del pénfigo interfieren di-

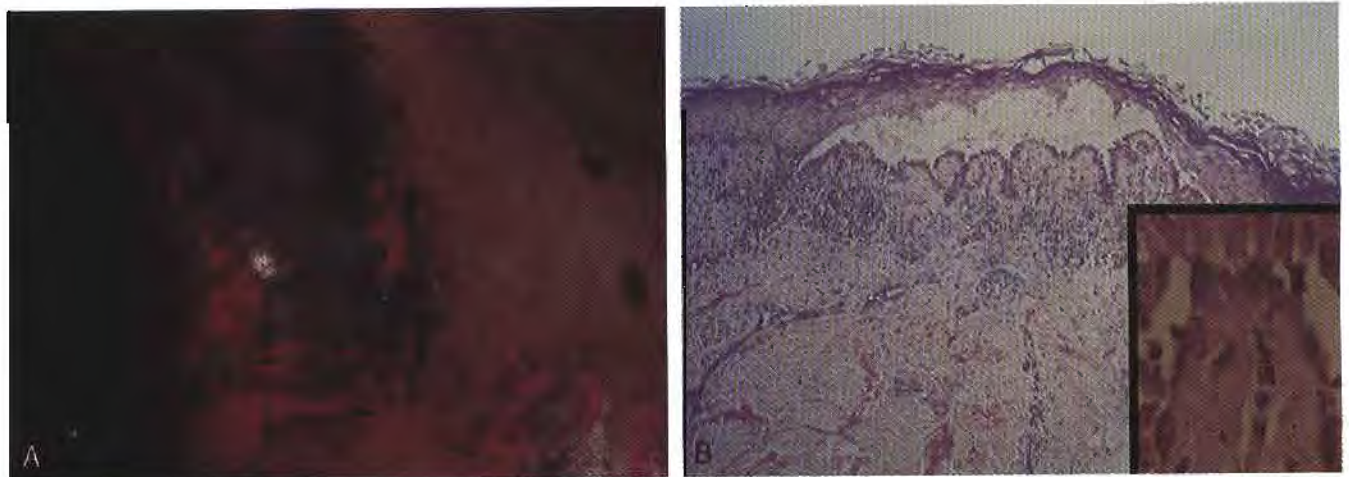


Figura 27-34

Pénfigo vulgar. A. Las placas erosionadas se forman por rotura de las ampollas confluentes de techo fino que, en este caso, afectan a la piel axilar. B. La acantólisis suprabasal causa una ampolla intracpidérmica en la que se identifican células epidérmicas redondeadas (acantolíticas) (recuadro). (A, tomado de Murphy GP, Herzig AJ: Atlas of Dermatopathology. Philadelphia, WB Saunders, 1996, p. 63.)



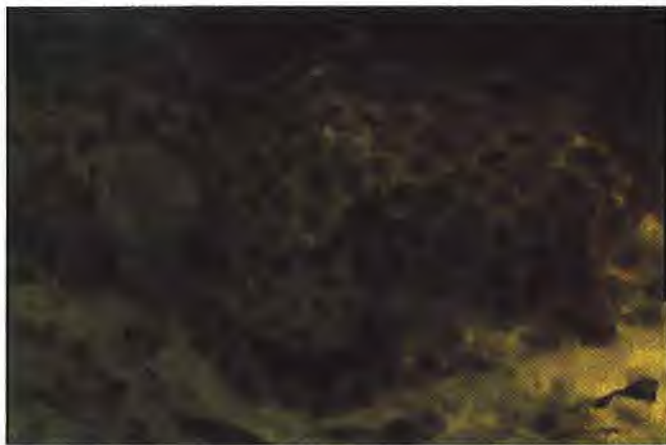


Figura 27-35

Inmunofluorescencia directa del pénfigo vulgar. Se observa un depósito de inmunoglobulinas a lo largo de las membranas plasmáticas de los queratinocitos epidérmicos, con un patrón en espina de pescado. También se aprecia una separación suprabasal inicial debida a la pérdida de la adherencia intercelular (acantólisis).

rectamente la función de esta proteína<sup>61</sup>. Parte del proceso acantolítico podría ser también consecuencia de la síntesis y liberación por las células epidérmicas de una serina proteasa, el activador del plasminógeno, proceso iniciado por el anticuerpo del pénfigo<sup>62,63</sup>.

## Penfigoide ampolloso

Aunque antiguamente se creía que era una forma de pénfigo, desde hace casi cuatro decenios se sabe que el penfigoide ampolloso es una enfermedad vesiculoampollosa autoinmunitaria distinta y relativamente frecuente. Suele afectar a personas de edad avanzada y muestra una amplia variedad de formas de presentación, con lesiones cutáneas localizadas o generalizadas y afectación de las mucosas.

Clínicamente, las lesiones son ampollas tensas llenas de un líquido claro, situadas sobre piel normal o eritematosa (Fig. 27-37A). Su diámetro puede alcanzar de 4 a 8 cm; no se rompen tan fácilmente como las del pénfigo y, si no se sobreinfectan, curan sin dejar cicatriz. Las localizaciones de elección son la cara interna de los muslos, las superficies flexoras de los antebrazos, axilas, ingles y parte inferior del abdomen. La tercera parte de los pacientes sufren afectación bucal, generalmente después de la aparición de las lesiones cutáneas. Algunos enfermos pueden presentar placas urticariformes con prurito intenso.

**MORFOLOGÍA.** La diferenciación del penfigoide ampolloso y el pénfigo, que llevó a la individualización del primero, se basó en las observaciones fundamentales de Lever, quien observó que la ampolla del penfigoide es **subepidérmica no acantolítica**<sup>64</sup>. Las lesiones iniciales muestran un infiltrado perivascular superficial y en ocasiones profundo, constituido por

linfocitos, un número variable de eosinófilos y algunos neutrófilos, edema dérmico superficial y vacuolización de las células de la capa basal (Fig. 27-37B). Esta vacuolización es la que termina por producir la ampolla.

En el penfigoide ampolloso<sup>65</sup> existe un depósito *lineal* de inmunoglobulina y complemento en la zona de la membrana basal (Fig. 27-38A) (conviene recordar que el patrón del lupus eritematoso es similar, pero de carácter granular). Los estudios ultraestructurales demuestran que un anticuerpo circulante reacciona con un antígeno localizado en las placas de unión entre las células de la capa basal y la membrana (hemidesmo-

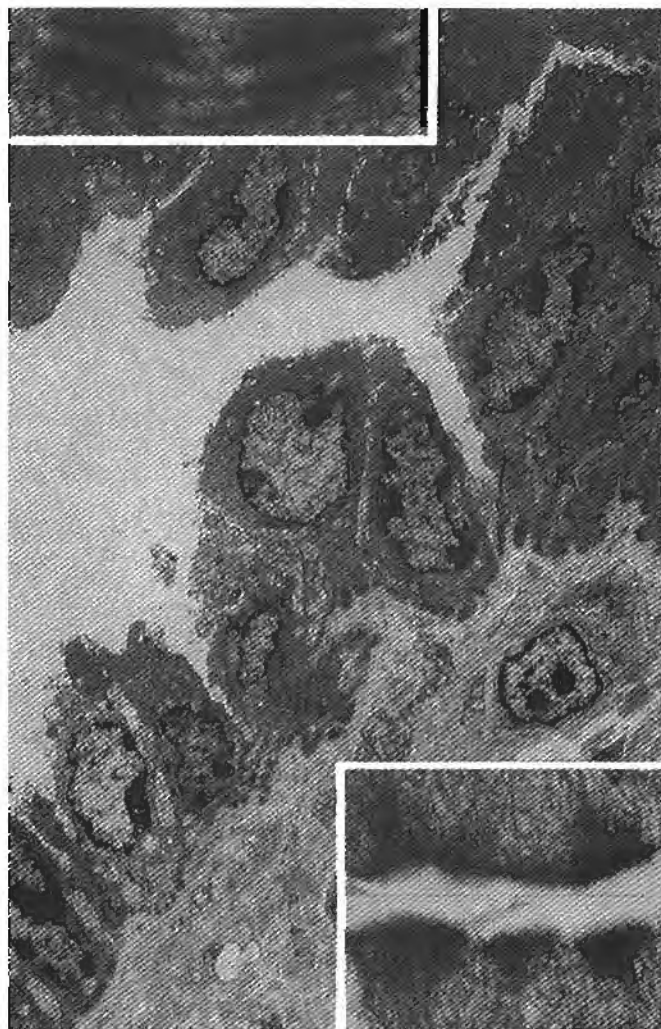


Figura 27-36

Micrografía electrónica de una acantólisis de tipo pénfigo vulgar en un ratón con alteración dirigida del gen desmogleína 3. La ampolla se forma directamente por encima de la capa de células basales intactas. A diferencia de los desmosomas normales que mantienen unidas las membranas plasmáticas de los queratinocitos adyacentes (recuadro, parte superior izquierda), los desmosomas de la región en la que se forma la ampolla en el ratón con déficit de desmogleína 3 se encuentran separados (recuadro: parte inferior derecha).

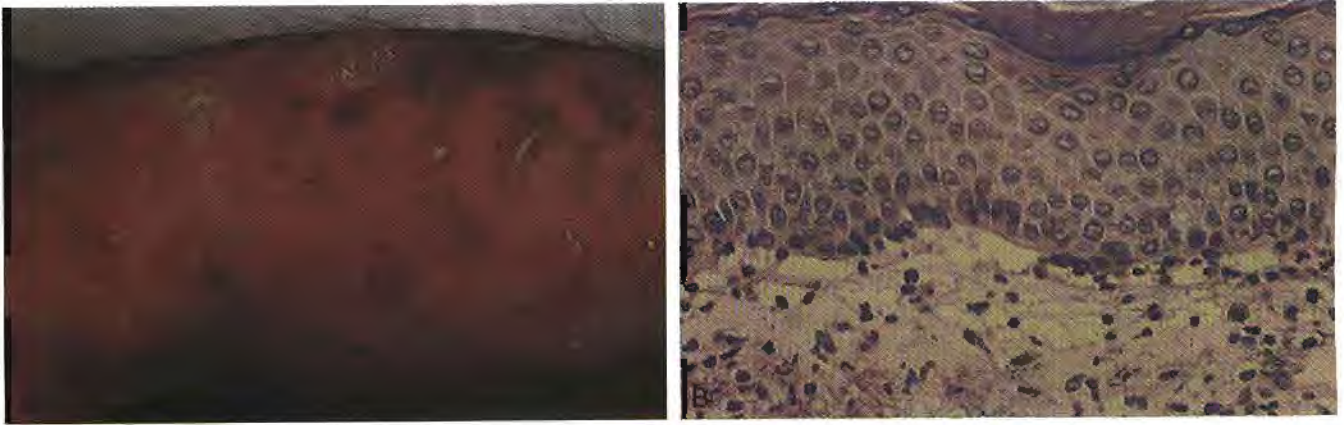


Figura 27-37

Penfigoide ampoloso. Las ampollas clínicas (A) se deben a la vacuolización de la capa de células basales, con formación de una ampolla subepidérmica (B). Los eosinófilos, al igual que los linfocitos y algunos neutrófilos, pueden asociarse íntimamente a la destrucción de la capa de células basales, creando una hendidura subepidérmica.

somas) (Fig. 27-38B). La ampolla se desarrolla, de hecho, en la estrecha zona clara (lámina lúcida) de la membrana basal epidérmica que separa la lámina densa subyacente de la membrana citoplasmática de los queratinocitos basales. Los antígenos presentes en estas localizaciones han sido denominados antígenos 1 y 2 del penfigoide ampoloso, y actualmente se sabe que son componentes normales de los hemidesmosomas que unen las células basales a la unión dermoepidérmica. Es probable que, en el penfigoide ampoloso, los anticuerpos contra estos componentes de la membrana basal produzcan fijación del complemento con la consiguiente lesión hística secundaria al reemplazamiento de neutrófilos<sup>66</sup> y eosinófilos.

## Dermatitis herpetiforme

La dermatitis herpetiforme<sup>67</sup> es una enfermedad rara y fascinante, caracterizada por urticaria y vesículas. Es más fre-

cuente en los varones que en las mujeres y suele comenzar en el tercer o cuarto decenios de la vida, aunque puede hacerlo en cualquier momento después de la lactancia. Está relacionada estrechamente con la enfermedad celíaca (Capítulo 18), y tanto la dermatosis vesiculosa como la enteropatía responden a la dieta sin gluten (véase más adelante).

Las placas urticariformes y las vesículas de la dermatitis herpetiforme son extraordinariamente pruriginosas. Es característica su distribución bilateral y simétrica, con afectación preferente de las superficies de extensión, codos, rodillas, parte superior de la espalda y nalgas. Las vesículas tienden a desarrollarse en grupos, como las lesiones debidas al virus herpes, y de ahí su denominación de herpetiforme (Fig. 27-39A).

**MORFOLOGÍA.** Las lesiones iniciales de la dermatitis herpetiforme son muy características. En los **vértices de las papilas dérmicas** se acumulan selectivamen-



Figura 27-38

A, Depósito lineal de complemento a lo largo de la unión dermoepidérmica en el penfigoide ampoloso. B, El antígeno del penfigoide ampoloso se localiza en la porción más inferior del citoplasma de las células basales, asociado a los hemidesmosomas (HD), por lo que la formación de la ampolla afecta a la lámina lúcida (LL) de la zona de la membrana basal. LD, lámina densa, FA, fibras de anclaje.

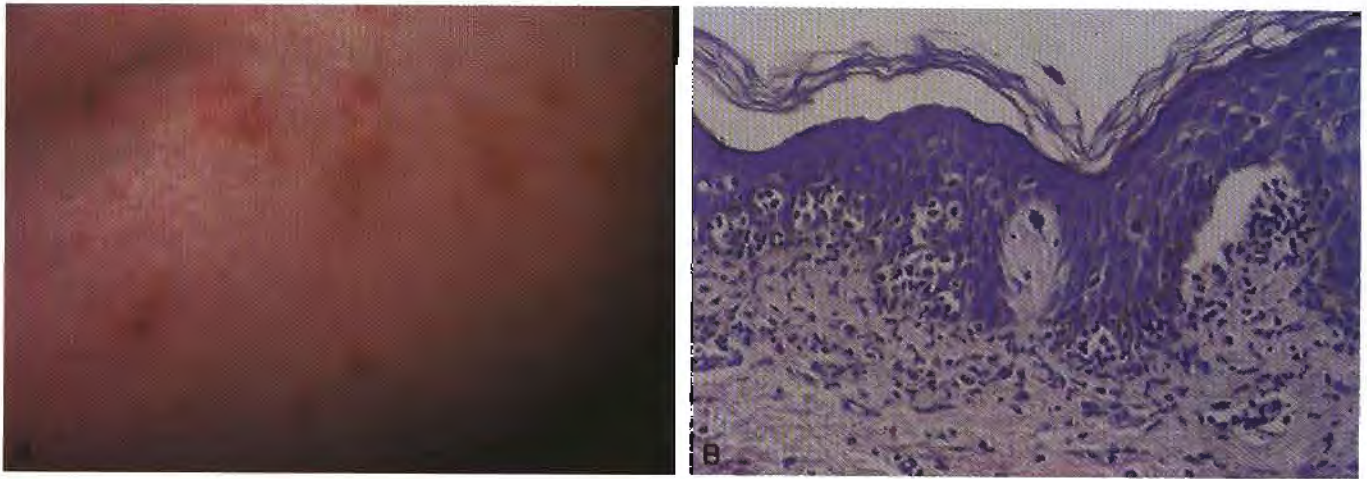


Figura 27-39

Dermatitis herpetiforme. A, Clínicamente, las lesiones consisten en ampollas eritematosas intactas o erosionadas que suelen agruparse. B, Histológicamente, se observan microabscesos de neutrófilos que afectan selectivamente a las papilas dérmicas.

te fibrina y neutrófilos, dando lugar a pequeños «microabscesos» (Fig. 29-39B). Las células basales localizadas sobre estos microabscesos presentan vacuolización y en los vértices de las papilas afectadas pueden observarse zonas minúsculas de separación dermoepidérmica (vesículas microscópicas) (Fig. 27-40A). Con el tiempo, estas zonas confluyen y dan lugar a ampollas subepidérmicas verdaderas. En las lesiones más evolucionadas pueden encontrarse eosinófilos, induciendo a una cierta confusión con el cuadro histológico del penfigolide ampolloso. Sin embargo, la observación de estas alteraciones iniciales en el borde de la ampolla suele permitir el diagnóstico diferencial entre los dos procesos. La in-

munofluorescencia directa revela depósitos granulares de IgA localizados selectivamente en los vértices de las papilas dérmicas en las que se depositan sobre las fibrillas de anclaje (Fig. 27-40B).

El gluten es la fracción proteica que permanece después de retirar el agua y el almidón de la harina desengrasada. La gliadina es un tipo de proteína que se encuentra en la fracción gluten de la harina. Los pacientes con dermatitis herpetiforme pueden desarrollar anticuerpos de tipo IgA e IgG contra la gliadina y la reticulina, un componente de las fibrillas de anclaje que unen la membrana basal epidérmica con la dermis superficial. Además, las personas con ciertos tipos de antígenos de histocompatibilidad (HLA-B8 y HLA-DRw3) tienen una predisposición especial a desarrollar esta enfermedad. Por todo ello, se cree que las personas genéticamente predispuestas pueden desarrollar en el aparato digestivo anticuerpos IgA contra componentes del gluten de la dieta, y que estos anticuerpos (o inmunocomplejos) reaccionan de forma cruzada o se depositan en las papilas dérmicas, dando lugar a la enfermedad clínica. Algunos pacientes con dermatitis herpetiforme y enteropatía responden a la dieta sin gluten (lo mismo que sucede en la enfermedad celíaca)<sup>68</sup>.

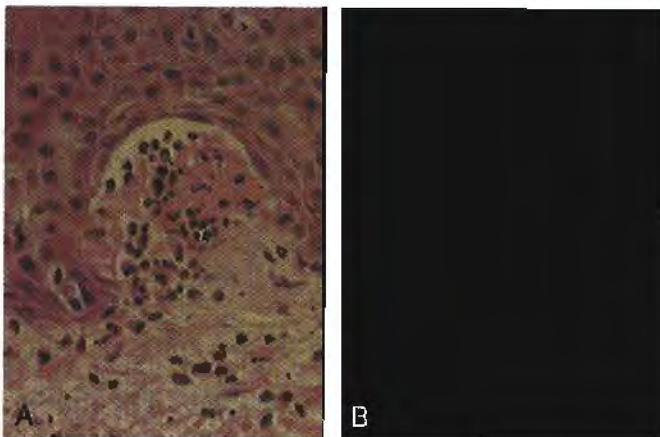


Figura 27-40

Dermatitis herpetiforme. A, Microabscesos en las papilas dérmicas asociados a zonas de desprendimiento dermoepidérmico que finalmente confluyen para formar una ampolla clínicamente visible. B, La inmunofluorescencia directa pone de manifiesto los abundantes depósitos de IgA y de fibrina existentes en estos abscesos.

### Enfermedades ampollas no inflamatorias: epidermólisis ampollosa, porfiria

Hasta el momento, se han comentado las enfermedades ampollas inflamatorias. Sin embargo, algunos procesos caracterizados por el desarrollo de vesículas y ampollas no están mediados por mecanismos inflamatorios. Dos de estas enfermedades son la *epidermólisis ampollosa* y la *porfiria*.

La *epidermólisis ampollosa* constituye un grupo de trastornos unificados por la aparición de ampollas en los lugares de presión, roce o traumatismo desde el momento del nacimiento

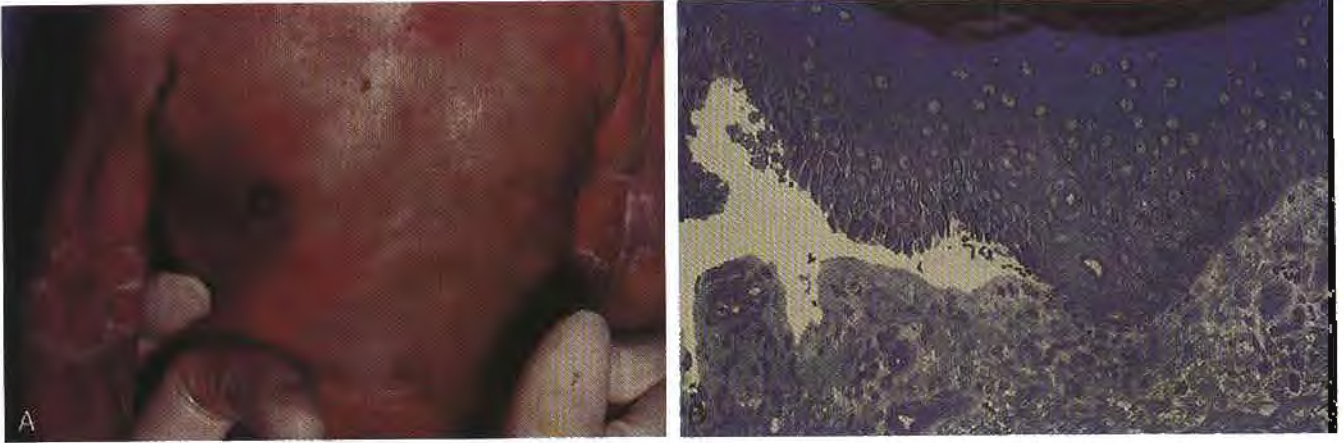


Figura 27-41

Epidermolísis ampollosa. A, Epidermolísis ampollosa de la unión que muestra erosiones típicas en los pliegues de flexión. B, Ampolla subepidérmica no inflamatoria, formada en este caso en el nivel de la lámina lúcida. (A, tomado de Murphy GF, Herzberg AJ: Atlas of Dermatopathology. Philadelphia, WB Saunders, 1996, p. 67)

o poco después. No obstante, es probable que los distintos tipos de epidermolísis ampollosa obedezcan a patogenias distintas. Por ejemplo, en el *tipo simple*, las ampollas clínicas se deben a la degeneración de las células de la capa basal de la epidermis. En el *tipo de la unión*, las ampollas se producen precisamente en la lámina lúcida (Fig. 27-41) de una piel que, por lo demás, muestra una histología normal. En los *tipos distróficos* cicatrizantes, las ampollas se desarrollan por debajo de la lámina densa, al parecer asociados a unas fibrillas de anclaje rudimentarias o defectuosas. Las alteraciones histológicas son tan sutiles que obligan a utilizar el microscopio electrónico para diferenciar estos tipos cuando su clasificación clínica es dudosa.

La *porfiria* comprende varias alteraciones congénitas o adquiridas raras del metabolismo de las porfirinas. Las porfirinas son pigmentos normalmente presentes en la hemoglobina, la mioglobina y los citocromos. La clasificación de las porfirias se basa en los datos clínicos y bioquímicos, y sus cinco tipos principales son: 1) porfiria eritropoyética congénita, 2) protoporfiria eritrohepática, 3) porfiria aguda intermitente, 4) porfiria cutánea tarda y 5) porfiria mixta. Las manifestaciones cutáneas consisten en urticaria y vesículas que curan dejando cicatrices y que empeoran con la exposición al sol. Con microscopia óptica, las alteraciones primarias son una *vesícula subepidérmica* (Fig. 27-42A) y un *importante engrosamiento asociado de los vasos dérmicos superficiales*. No se conoce con exactitud la patogenia de estas alteraciones, aunque en las paredes de los microvasos dérmicos superficiales se depositan proteínas séricas, entre ellas inmunoglobulinas.

## TRASTORNOS DE LOS ANEJOS CUTÁNEOS

### Acné vulgar

Prácticamente universal en los años medios y finales de la adolescencia, el acné vulgar afecta tanto a varones como a mujeres, aunque en los primeros tiende a ser más grave. Se

observa en todas las razas, aunque se dice que suele ser más leve en las personas de ascendencia asiática. El acné vulgar de los adolescentes parece ser secundario a las variaciones hormonales fisiológicas y a las alteraciones de la maduración de los folículos pilosos. Algunos fármacos (corticosteroides, hormona adrenocorticotropa, testosterona, gonadotropinas, anticonceptivos, trimetadiona, yoduros y bromuros), los agentes de contacto de tipo laboral (aceites de corte, hidrocarburos clorados y alquitranes) y las condiciones oclusivas, como las

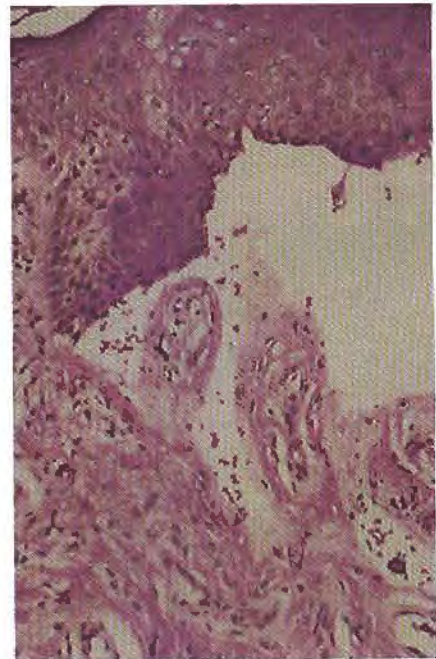


Figura 27-42

Porfiria. Ampolla no inflamatoria en la unión dermoepidérmica; obsérvense las papilas dérmicas aparentemente rígidas de la base, con los vasos superficiales anormales.

ropas de abrigo y el clima tropical, pueden desencadenar o exacerbar las manifestaciones clínicas del acné. Parece que algunas familias son muy propensas a sufrir esta enfermedad, lo que apunta hacia un factor hereditario.

El acné se divide en tipos inflamatorio y no inflamatorio, aunque ambos pueden coexistir. El primero consiste en comedones abiertos y cerrados. Los *comedones abiertos* son pequeñas pápulas foliculares que contienen un tapón central negro de queratina, color que se debe a la oxidación del pigmento melánico (no a suciedad). Los *comedones cerrados* son pápulas foliculares sin tapón central visible. Como el tapón de queratina queda atrapado bajo la superficie epidérmica, las lesiones pueden romperse e inflamarse. El acné inflamatorio se caracteriza por pápulas, nódulos y pústulas eritematosas (Fig. 27-43A). Algunas variantes graves (p. ej., el acné conglobata) dan lugar a la formación de trayectos fistulosos y a cicatrices físicas que se suman a las emocionales.

**MORFOLOGÍA.** El estudio histológico revela que el comedón es una masa expansiva de lípidos (sebo) y queratina situada en el interior de la porción media



Figura 27-43 ■

Acné. A. Acné inflamatorio caracterizado clínicamente por pápulas y pústulas eritematosas, que pueden dar lugar a cicatrices. B. Porción del tallo piloso que atraviesa el epitelio folicular y despierta una respuesta inflamatoria con fibrosis.

del folículo piloso. La expansión gradual provoca la dilatación del folículo y la atrofia del epitelio y de las glándulas sebáceas del mismo. Los comedones abiertos resultantes tienen grandes orificios visibles, mientras que los comedones cerrados sólo pueden identificarse microscópicamente. En los folículos afectados y alrededor de ellos, existe un infiltrado linfocitario variable, aunque en caso de rotura aparece una intensa inflamación aguda y crónica que incluso puede dar lugar a la formación de abscesos dérmicos (Fig. 27-43B). La resolución gradual de estos abscesos suele ir acompañada de formación de cicatrices.

No se conoce por completo la patogenia del acné. Se ha intentado implicar a factores endocrinos (sobre todo a los andrógenos), ya que las personas castradas nunca desarrollan este trastorno. Sin embargo, no parece que ésta sea la causa única o principal<sup>69</sup>. Se ha propuesto que las lipasas bacterianas de *Propionibacterium acnes* degradan los aceites sebáceos y liberan ácidos grasos muy irritantes, que serían los iniciadores de la primera fase inflamatoria del acné<sup>70</sup>. La inhibición de la producción de lipasa justifica la administración de antibióticos a los enfermos con acné inflamatorio<sup>71</sup>. Se ha demostrado que la administración de un derivado sintético de la vitamina A, el ácido 13-*cis*-retinoico (isotretinoína) produce una notable mejoría clínica en algunos casos de acné grave<sup>72</sup>.

## PANICULITIS

### Eritema nudoso y eritema indurado

La *paniculitis* es una reacción inflamatoria del tejido adiposo subcutáneo que puede afectar: 1) principalmente a los tabiques de tejido conjuntivo que separan los lóbulos del tejido adiposo, o 2) predominantemente a los propios lóbulos de tejido adiposo. El *eritema nudoso* es la *paniculitis* más frecuente y suele manifestarse de forma aguda. Se asocia muchas veces a infecciones (por estreptococos  $\beta$ -hemolíticos, tuberculosis y, con menos frecuencia, coccidioidomicosis, histoplasmosis y lepra), administración de fármacos (sulfamidas, anticonceptivos orales), sarcoidosis, enfermedad inflamatoria intestinal y determinadas neoplasias malignas; sin embargo, en muchas ocasiones no es posible determinar su causa. Muchos tipos de *paniculitis* tienen una evolución clínica subaguda o crónica.

La *paniculitis* suele afectar a la parte inferior de las piernas. El *eritema nudoso* se manifiesta con nódulos eritematosos mal definidos y muy dolorosos con la palpación, que muchas veces se palpan mejor que se ven. Los signos cutáneos pueden ir acompañados de fiebre y mal estado general. A lo largo de semanas, los nódulos tienden a aplanarse y a adoptar el aspecto de un hematoma, hasta desaparecer sin dejar cicatrices mientras aparecen otros nuevos. Para establecer el diagnóstico definitivo, suele ser necesario hacer una biopsia que incluya una cuña de tejido profundo.

El *eritema indurado* es un tipo de *paniculitis* poco frecuente que afecta sobre todo a adolescentes y a mujeres menopáusicas. Aunque no se conoce su causa, casi todos los autores

consideran en la actualidad que este proceso es una vasculitis primitiva de los vasos profundos que irrigan los lóbulos del tejido hipodérmico, con las consiguientes necrosis e inflamación de la grasa. El eritema indurado se manifiesta como nódulos eritematosos, ligeramente sensibles con la palpación, que suelen terminar por ulcerarse. Considerado en un principio como una respuesta de hipersensibilidad a la tuberculosis, en la actualidad la mayor parte de los casos de eritema indurado no se asocian a enfermedad subyacente alguna.

**MORFOLOGÍA.** La histopatología del eritema nudoso es característica. En las lesiones iniciales, se observa una ampliación de los tabiques del tejido conjuntivo debida al edema, a la exudación de fibrina y a la infiltración por neutrófilos. Más adelante, el infiltrado inflamatorio está formado por linfocitos, histiocitos, células gigantes multinucleadas y algunos eosinófilos, que se asocian a fibrosis de los tabiques. No se observa vasculitis. Por su parte, en el eritema indurado, el lóbulo de tejido adiposo presenta una inflamación granulomatosa con zonas de necrosis caseosa. Las lesiones iniciales muestran una vasculitis necrotizante que afecta a las arterias y venas de calibre mediano y pequeño de la porción profunda de la dermis y de la hipodermis.

Los eritemas nudosos y el eritema indurado no son sino dos ejemplos de entre los muchos tipos de paniculitis existentes. La *enfermedad de Weber-Christian (paniculitis nodular febril recidivante)* es una rara forma de paniculitis lobular no vasculítica que afecta a niños y adultos. Se caracteriza por brotes de placas o nódulos eritematosos, sobre todo en las extremidades inferiores, que se deben a focos de inflamación profundos en los que existen histiocitos espumosos mezclados con linfocitos, neutrófilos y células gigantes. La *paniculitis facticia*, debida a traumatismos autoinflingidos o a inyección de sustancias extrañas o tóxicas, es una forma de paniculitis secundaria que suele plantear grandes problemas de diagnóstico clínico y anatomopatológico, y que puede constituir un desafío terapéutico peculiar. Las infecciones micóticas profundas en pacientes inmunodeprimidos pueden producir lesiones histológicas similares a las de una paniculitis primaria. Por último, procesos como el lupus eritematoso (véase anteriormente) tienen a veces componentes inflamatorios profundos con paniculitis asociada.

## INFECCIÓN E INFESTACIÓN

Aunque la piel es un órgano protector, a menudo sucumbe al ataque de microorganismos, parásitos e insectos. Ya se ha comentado la posible intervención de las bacterias en la patogenia del acné vulgar y, por otra parte, las dermatosis producidas por virus son demasiado numerosas como para enumerarlas. En los pacientes inmunodeprimidos, las infecciones cutáneas triviales habituales pueden ser letales.

Muchos trastornos, como el herpes simple o el zóster, los exantemas virales y las infecciones micóticas profundas, se estudian en el Capítulo 9. Además, las reacciones inmunitarias cutáneas provocadas por agentes infecciosos, como el eri-

tema anular denominado eritema crónico migratorio, un heraldo de la enfermedad de Lyme, también se estudian en ese capítulo. Por tanto, aquí se expondrá una muestra representativa de las infecciones e infestaciones frecuentes que clínicamente se manifiestan sobre todo por alteraciones de la piel.

## Verrugas

Las verrugas son lesiones frecuentes de los niños y adolescentes, pero pueden aparecer a cualquier edad y están causadas por el virus del papiloma humano. El contagio suele producirse por contacto directo entre las personas o por autoinoculación. Las verrugas son, por lo general, lesiones que regresan espontáneamente en 6 meses a 2 años.

Las verrugas se clasifican según su morfología clínica y su localización. Las *verrugas vulgares* son el tipo más frecuente y aunque pueden ocurrir en cualquier parte, tienen preferencia por las manos, en especial las superficies dorsales y las áreas periungueales, donde aparecen como pápulas blancas o de color pardo, planas o convexas, con diámetros de 0.1 a 1 cm, y con una superficie rugosa y granujenta (Fig. 27-44A). Las *verrugas planas* son frecuentes en la cara y en las superficies dorsales de las manos. Son pápulas ligeramente elevadas, planas, lisas y bronceadas, en general más pequeñas que las verrugas vulgares. Las *verrugas plantares y palmares* afectan a las plantas de los pies y a las palmas de las manos, y consisten en lesiones rugosas, descamativas, que pueden alcanzar diámetros de 1 a 2 cm, confluir y ser confundidas con callosidades. El *condiloma acuminado (verruca venérea)* aparece en el pene, los genitales femeninos, la uretra, las áreas perianales y el recto. Produce lesiones planas, de color pardo claro, con aspecto de coliflor, que a veces miden varios centímetros de diámetro.

**MORFOLOGÍA.** Las características histológicas comunes a todas las verrugas consisten en una hiperplasia epidérmica de carácter a menudo ondulante (la llamada hiperplasia epidérmica verrugosa o papilomatosa; Fig. 27-44B) y una vacuolización citoplasmática (coilocitosis), que afecta preferentemente a las capas epidérmicas más superficiales, produciendo halos claros alrededor de los núcleos infectados. La microscopía electrónica de estas zonas pone de manifiesto numerosas partículas virales en el interior de los núcleos. Las células infectadas pueden mostrar también gránulos de queratohialina gruesos y aparentemente condensados, y agregados intracitoplasmáticos eosinófilos irregulares de queratina, debidos a los efectos citopáticos del virus. En los condilomas, estas lesiones celulares son menos marcadas, por lo que su diagnóstico depende de la arquitectura papilar hiperplásica asociada a zonas cu-neiformes de coilocitosis.

Actualmente se sabe que los distintos tipos clínicos de verrugas que se acaban de describir no solamente se deben a las diferencias de sus localizaciones anatómicas, sino que también dependen de los tipos de papilomavirus humanos que los producen. Mediante hibridación molecular (Fig. 27-44C) y

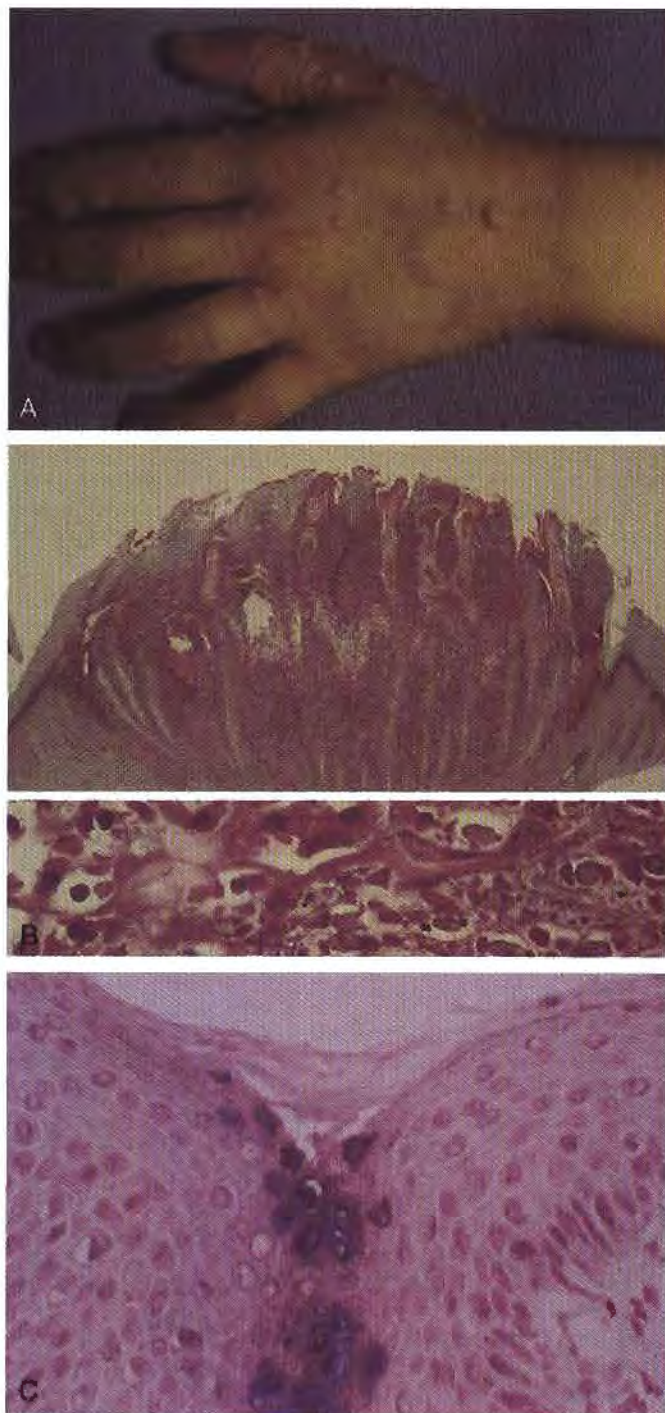


Figura 27-44

Verruga vulgar. A, Pápulas múltiples con superficies rugosas, granujentas. B, Histológicamente, estas lesiones muestran hiperplasia epidérmica papilomatosa y alteraciones citoplásmicas con palidez nuclear y prominentes gránulos de queratohialina (recuadro inferior). C, La hibridación *in situ* revela la localización del ADN viral en el interior de las células epidérmicas infectadas.

con análisis de restricción enzimática se han identificado más de 49 tipos de papilomavirus capaces de producir verrugas en el ser humano. Por ejemplo, las verrugas anogenitales se deben preferentemente a los papilomavirus tipos 6 y 11. Por el

contrario, las lesiones causadas por el tipo 16 tienden a mostrar cierto grado de displasia<sup>73</sup>. Además, el tipo 16 se ha asociado también al carcinoma epidermoide *in situ*, de los genitales y a la *papulosis bowenoide* (lesiones genitales de los adultos jóvenes con características histológicas de carcinoma *in situ* pero con evolución biológica hacia la regresión espontánea)<sup>74</sup>. Estos hallazgos concuerdan con las observaciones anteriores de asociación entre los tipos 16 y 18 y los carcinomas del cuello uterino<sup>75</sup> (Capítulo 24). La rara entidad hereditaria denominada *epidermodisplasia verruciforme* refuerza la posible relación entre los papilomavirus y el carcinoma. En este proceso, los pacientes desarrollan múltiples verrugas planas, algunas de las cuales evolucionan a carcinomas epidermoides infiltrantes. En algunos de estos tumores cutáneos, se han detectado los genomas de los papilomavirus tipo 5 y 8<sup>76</sup>. Por tanto, los tipos de papilomavirus no sólo se diferencian por la morfología de las lesiones que producen, sino también por su posible potencial oncogénico (Capítulo 8).

## Molusco contagioso

El molusco contagioso es una enfermedad viral frecuente y autolimitada causada por un poxvirus. Este virus tiene una característica forma de ladrillo, con un centro de DNA en reloj de arena y mide 300 nm de dimensión máxima. La infección suele contagiarse por contacto directo, sobre todo entre niños y adultos jóvenes.

Clínicamente, se encuentran lesiones múltiples en la piel y las mucosas, sobre todo en el tronco y la región anogenital. Cada una de estas lesiones es una pápula dura, a menudo pruriginosa, rosada o de color carnososo, y umbilicada, con un diámetro que oscila entre 0.2 y 0.4 cm. En raras ocasiones, se encuentran formas «gigantes» de hasta 2 cm de diámetro. Al hacer presión en la lesión, puede obtenerse un material caseoso que mana por la umbilicación central. La extensión de este material en un portaobjetos y su tinción con Giemsa permiten observar muchas veces los «cuerpos del molusco» diagnósticos.

**MORFOLOGÍA.** En el estudio microscópico, las lesiones muestran una hiperplasia epidérmica verrugosa en forma de copa. La estructura específica que permite hacer el diagnóstico es el **cuerpo del molusco**, consistente en una gran inclusión citoplasmática homogénea y elipsoide que puede medir hasta 35  $\mu\text{m}$ . Estas inclusiones se encuentran en las células de los estratos granuloso y córneo (Fig. 27-45) y son eosinófilas en el color azul violáceo del primero (con hematoxilina y eosina), mientras que adquieren un tono azul pálido en el rojo estrato córneo. Los cuerpos de molusco contienen numerosos viriones.

## Impétigo

Esta frecuente infección superficial de la piel suele deberse a estafilococos o estreptococos (Capítulo 9). Afecta a menudo a niños normales y adultos con problemas de salud. Lo habitual es que los cultivos revelen estafilococos coagulasa-positivos,

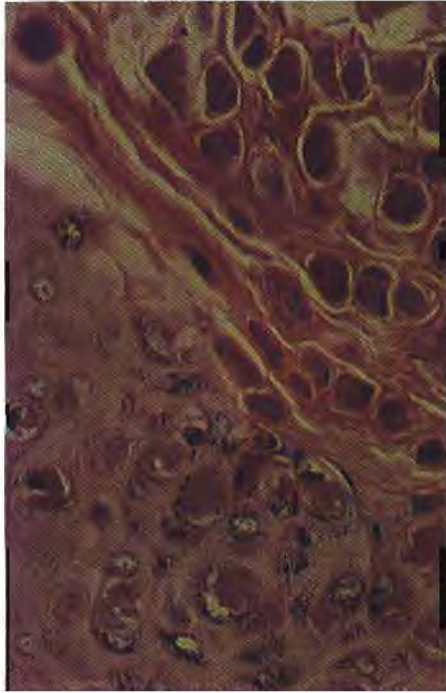


Figura 27-45

Molusco contagioso. Un foco de hiperplasia epidérmica verrugosa contiene numerosas células con inclusiones citoplasmáticas elipsoidales (cuerpos de molusco) en los estratos granuloso y córneo.

estreptococos  $\beta$ -hemolíticos del grupo A o ambos. También las cepas nefritogénicas de *Streptococcus* producen impétigo, sobre todo en las áreas tropicales y en el sur de Estados Unidos<sup>77</sup>.

Este trastorno suele afectar a la piel expuesta, sobre todo a la cara y las manos. Comienza como una mácula eritematosa, a la que rápidamente siguen múltiples pústulas de pequeño tamaño. Cuando éstas se rompen, aparecen erosiones poco profundas que se cubren de suero desecado, lo que les proporciona el aspecto clínico característico de *costras color miel*. Si la costra no se quita, se formarán nuevas lesiones a su alrededor, pudiendo producirse una amplia afectación de la epidermis. En los niños existe una forma ampollosa de impétigo.

**MORFOLOGÍA.** La característica microscópica del impétigo es la acumulación de neutrófilos bajo el estrato córneo, a menudo con formación de una pústula subcórnea en la que las tinciones especiales revelan la presencia de bacterias. Junto a ello se observan alteraciones epidérmicas reactivas e inespecíficas, así como inflamación de la dermis superficial. La rotura de las pústulas hace que el suero, los neutrófilos y los restos celulares se depositen en capas, formando la costra característica.

## Infecciones micóticas superficiales

En oposición a las infecciones micóticas profundas, las infecciones superficiales de la piel causadas por hongos se limi-

tan al estrato córneo y casi siempre se deben a dermatófitos. Esos microorganismos se encuentran en el suelo y en los animales y producen varias lesiones clínicas características.

La *tiña del cuero cabelludo* (*tinea capitis*) suele afectar a niños, siendo rara en los lactantes y en los adultos. Es una dermatofitosis del cuero cabelludo que se caracteriza por zonas asintomáticas de piel, a menudo peladas, y asociadas a un ligero eritema, formación de costras y escamas. La *tiña de la barba* (*tinea barbae*) es una infección por dermatófitos de la zona de la barba y que, por tanto, afecta a los varones adultos; es un proceso relativamente raro. La *tiña del cuerpo* (*tinea corporis*), por otra parte, es una infección frecuente de la superficie del cuerpo que afecta a personas de cualquier edad, aunque es más frecuente en niños. Entre los factores predisponentes destacan el calor y la humedad excesivos, la exposición a animales infectados y las dermatofitosis crónicas de los pies o las uñas. El tipo más frecuente de tiña del cuerpo es una placa redondeada, ligeramente eritematosa y que se va expandiendo, rodeada por un borde descamativo y elevado (Fig. 27-46A). La *tiña inguinal* (*tinea cruris*) afecta especialmente a las regiones inguinales de los varones obesos durante las estaciones cálidas. A su desarrollo contribuyen el calor, la fricción y la maceración. Suele comenzar en la parte superior interna de los muslos y se va extendiendo gradualmente en forma de parches húmedos y rojos de bordes elevados y descamativos. La *tiña de los pies* (*tinea pedis*), o *pie de atleta*, afecta al 30-40 % de todas las personas en algún momento de sus vidas. Provoca un extenso eritema y descamación, que suele iniciarse en los espacios interdigitales. Sin embargo, recientemente se demostró que la mayor parte de la reacción inflamatoria del tejido se debe a la sobreinfección bacteriana y no guarda una relación directa con la dermatofitosis primaria<sup>78</sup>. La propagación hacia las uñas o la infección primaria de éstas recibe el nombre de *onicomicosis* y se manifiesta por alteración del color, engrosamiento y deformidad de la uña. La *tiña versicolor* (*tinea versicolor*) suele afectar a la parte superior del tronco y su aspecto es muy característico. Producidas por *Malassezia furfur*, las lesiones consisten en grupos de máculas de todos los tamaños, de color más claro o más oscuro que la piel adyacente, y con una fina escama periférica.

**MORFOLOGÍA.** Las características histológicas de todas las dermatofitosis son variables y dependen de las propiedades antigénicas de cada microorganismo, de la correspondiente respuesta del huésped y del grado de sobreinfección bacteriana asociada. Puede adoptar la forma de una dermatitis ligeramente eczematoso (Fig. 27-46B). Las paredes de las células micóticas, ricas en mucopolisacáridos, se tiñen de color rosa fuerte o rojo con la técnica de PAS. Se encuentran en la capa córnea anucleada de la piel, los pelos o las uñas afectadas (Fig. 27-46C), y el raspado de dichas áreas y el posterior cultivo del microorganismo suelen dar cultivos positivos que permiten clasificar definitivamente a la especie responsable.

## Picaduras, mordeduras e infestaciones por artrópodos

Los artrópodos son animales ubicuos, y todos estamos expuestos a sus picaduras, mordeduras y otras molestias debidas



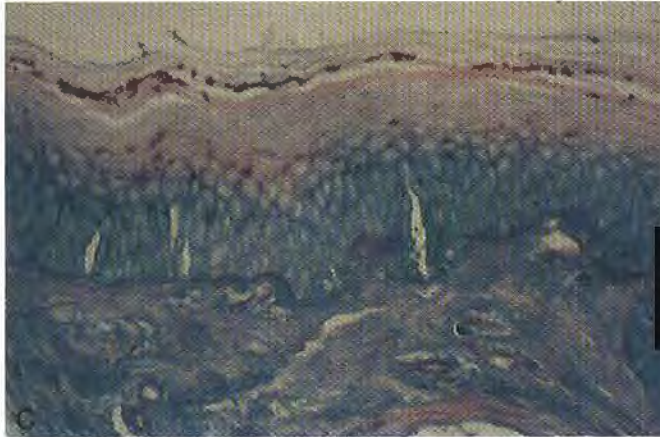
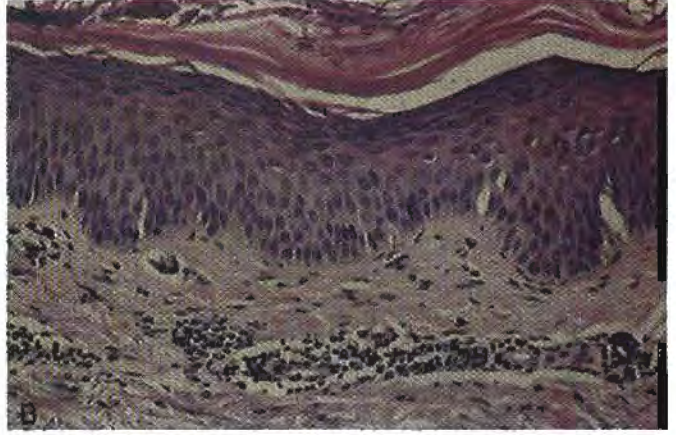


Figura 27-46

Tiña. A, Placa característica de la tiña corporal. Los cortes histológicos habituales (B) revelan un cuadro de dermatitis eczematosa leve (espongiosis), y la tinción con ácido peryódico de Schiff pone de manifiesto las hifas y esporas intensamente rojas (C) presentes en el interior del estrato córneo. (Tomado de Murphy GF, Herzig AJ: Atlas of Dermatopathology. Philadelphia, WB Saunders, 1996, p. 46.)

a ellos. Los artrópodos agrupan a las familias *Arachnida* (arañas, escorpiones, garrapatas y ácaros), *Insecta* (piojos, chinches, avispas, abejas, pulgas, moscas y mosquitos) y *Chilopoda* (ciempiés). Todos ellos pueden producir lesiones cutáneas, pero la variabilidad de los patrones clínicos de reacción es muy grande. Algunas personas apenas tienen síntomas, mientras que otras sufren molestias considerables e incluso pueden morir a consecuencia de una picadura o mordedura. Los artrópodos causan lesiones por varios mecanismos: 1) por los efectos irritantes directos de partes de insectos o secreciones, 2) por respuestas de hipersensibilidad inmediata o retardada (entre ellas la reacción anafiláctica) a partes del cuerpo o secreciones retenidas o inyectadas, 3) por efectos específicos de venenos (p. ej., el veneno de la araña viuda negra produce calambres intensos y un dolor intensísimo; el de la reclusa parda contiene potentes enzimas que provocan necrosis de los tejidos), y 4) actuando como vectores para los invasores secundarios, como bacterias, rickettsias y parásitos.

Macroscópicamente, las picaduras de los artrópodos pueden consistir en pápulas o nódulos urticariformes o inflamados, a veces ulcerados. Cada una de las lesiones puede persistir varias semanas. En el caso de la mordedura de garrapata causada por *Ixodes dammini*, el vector de la espiroqueta que produce la enfermedad de Lyme (Capítulo 9), se desarrolla una placa eritematosa característica que se expande (eritema crónico migratorio). La necrosis asociada a la picadura de la reclusa parda puede ser tan extensa que obligue a la extirpación quirúrgica radical de la zona afectada. La *pediculosis* se

debe a los piojos de la cabeza, el cuerpo o el pubis. Es una enfermedad pruriginosa en la que el piojo, o sus huevos, fijados a los tallos del pelo, se ven a simple vista (Fig. 27-47A). La pediculosis del cuero cabelludo puede complicarse con impétigo y adenopatías cervicales, sobre todo en niños. El piojo púbico puede transmitirse por contacto sexual. La infestación por el piojo del cuerpo («enfermedad del vagabundo») suele caracterizarse por zonas de hiperpigmentación y marcas de rascado (excoriaciones). La *sarna* es una dermatosis contagiosa y pruriginosa causada por el ácaro *Sarcoptes scabiei*. La hembra del ácaro horada un túnel bajo el estrato córneo de la piel (Fig. 27-47B), formando surcos (estrías lineales y mal definidas de 0.2 a 0.6 cm de longitud) en las zonas interdigitales, las palmas de las manos, las muñecas, la piel periareolar de la mujer y la piel de la región genital del varón.

**MORFOLOGÍA.** El cuadro histológico de las picaduras de artrópodos es muy variable. La lesión clásica muestra un infiltrado perivascular cuneliforme de linfocitos, histiocitos y eosinófilos en la dermis. Puede existir una zona central de necrosis epidérmica focal bajo la cual se encuentren porciones de la boca del insecto, que son birrefringentes (el lugar de la picadura se denomina *punctum*). Algunas picaduras producen una reacción fundamentalmente urticariforme, mientras que otras dan lugar a una infiltración inflamatoria tan florida y densa que recuerda super-

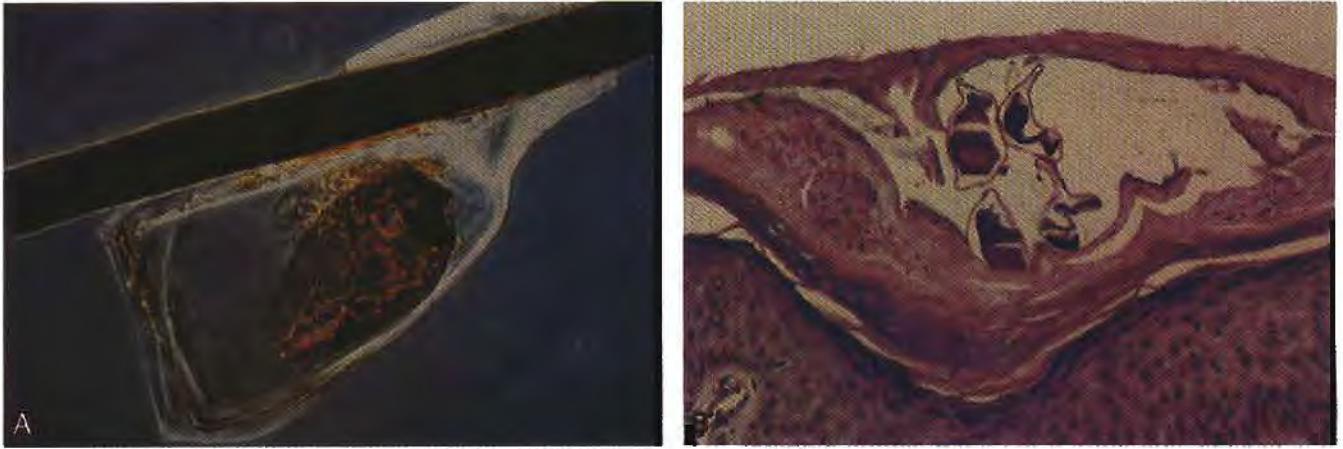


Figura 27-47

A, *Pediculus*. Bolsa de huevos (hiendro) del piojo de la cabeza, fijada sobre el tallo de un pelo. B, Porciones del ácaro de la sarna en un túnel excavado en el estrato córneo.

ficialmente al linfoma cutáneo. En algunas muestras de biopsia se encuentra una espongiosis que puede dar lugar a ampollas intraepidérmicas, e incluso algunas picaduras de insectos pueden producir un cuadro similar al penfigoide ampolloso.

Una cuidadosa correlación con la historia clínica de exposición a insectos y los hallazgos clínicos de lesiones agrupadas o lineales facilitan el diagnóstico clinicopatológico.

**AGRADECIMIENTOS.** Al Dr. Gerald Lazarus, que amablemente proporcionó muchas de las fotografías clínicas. Al Dr. Michael Joffreda, que realizó las ilustraciones originales a partir de las cuales se adaptaron y conceptualizaron las versiones definitivas. A la Dra. Arlene Herzberg, por su impagable ayuda en la obtención de muchas de las microfotografías. A la Dra. Marcia Monteiro, por el apoyo editorial que tanto facilitó la actualización del material de este capítulo.

## REFERENCIAS

- Virchow R: Cellular Pathology, London, John Churchill, 1860, p 33.
- Williams IR, Kupper TS: Immunity at the surface: homeostatic mechanisms of the skin immune system. *Life Sci* 58: 1485-1996.
- Murphy GF: The secret of «NIN», a novel neural immunological network potentially integral to immunologic function in human skin. In Nickoloff BJ (ed): *Mast Cells, Macrophages and Dendritic Cells in Skin Disease*. Boca Raton, FL, CRC Press, 1993, pp 227-244.
- Cortsarellis G, et al: Label-retaining cells reside in the bulge area of the pilo-sebaceous unit: implications for follicular stem cells, hair cycle, and skin carcinogenesis. *Cell* 61:1329, 1990.
- Sueki H, et al: Novel interactions between dermal dendrocytes and mast cells in human skin: implications for hemostasis and matrix repair. *Lab Invest* 69:160, 1993.
- Fishman P, et al: Autoantibodies to tyrosinase: the bridge between melanoma and vitiligo. *Cancer* 79:1461, 1997.
- Le Poole IC, et al: Presence of T cells and macrophages in inflammatory vitiligo skin parallels melanocyte disappearance. *Am J Pathol* 148:1219, 1996.
- Badri AM, et al: An immunohistological study of cutaneous lymphocytes in vitiligo. *J Pathol* 170:149, 1993.
- Norris W: A case of fungoid disease. *Edinburgh Med Surg J* 16:562, 1820.
- Clark WH Jr, et al: Origin of familial malignant melanomas from heritable melanocytic lesions: the BK mole syndrome. *Arch Dermatol* 114:732, 1978.
- Reimer RR, et al: Precursor lesions in familial melanoma: a new genetic preneoplastic syndrome. *JAMA* 239:744, 1978.
- Greene MH: Genetics of cutaneous melanoma and nevi [review]. *Mayo Clin Proc* 72:467, 1997.
- Monzon J, et al: CDKN2A mutations in multiple primary melanomas. *New Engl J Med* 338:879, 1998.
- Greene MH, et al: The high risk of melanoma in melanoma prone families with dysplastic nevi. *Ann Intern Med* 102:458, 1985.
- van Duinen CM, et al: The distribution of cellular adhesion molecules in pigmented skin lesions. *Cancer* 73:2131, 1994.
- Caporaso N, et al: Cytogenetics in hereditary malignant melanoma and dysplastic nevus syndrome: is dysplastic nevus syndrome a chromosome instability disorder? *Cancer Genet Cytogenet* 24:299, 1987.
- Smith PJ, et al: Abnormal sensitivity to UV-radiation in cultured skin fibroblasts from patients with hereditary cutaneous malignant melanoma and dysplastic nevus syndrome. *Int J Cancer* 30:39, 1987.
- Clark WH, et al: A study of tumor progression: the precursor lesions of superficial spreading and nodular melanoma. *Hum Pathol* 15:1147, 1985.
- Mihm MC: The clinical diagnosis, classification and histogenetic concepts of the early stages of cutaneous malignant melanomas. *N Engl J Med* 284:1078, 1971.
- Barnhill RL, et al: Neoplasms: malignant melanoma. In Fitzpatrick TB, et al (eds): *Dermatology in General Medicine*. New York, McGraw-Hill, 1993, chapter 82.
- Chin L, et al: Cooperative effects of ONK4a and ras in melanoma susceptibility in vivo. *Genes Dev* 11:2822, 1997.
- Breslow A: Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 182:572, 1970.
- Clark WH Jr, et al: Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression. *J Natl Cancer Inst* 81:1893, 1989.
- Chen M, et al: Acantholytic variant of seborrheic keratosis. *J Cutan Pathol* 17:27, 1990.
- Ellis DL, et al: Melanoma, growth factors, acanthosis nigricans, the sign of Leser-Trélat, and multiple acrochordons. A possible role for alpha-transforming growth factor in cutaneous paraneoplastic syndromes. *N Engl J Med* 317:1582, 1987.
- Matsuoka LY, et al: Acanthosis nigricans. *Clin Dermatol* 11:21, 1993.
- Schwartz RA: Keratoacanthoma. *J Am Acad Dermatol* 30:1, 1994.
- Peréz MI, et al: P53 oncoprotein expression and gene mutations in some keratoacanthomas. *Arch Dermatol* 133:189, 1997.

28. Murphy GF, Elder D: Non-Melanocytic Tumors of the skin. Atlas of Tumor Pathology, Third Series, Fascicle 1. Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1991, pp 61-154.
29. Starink TM, et al: The cutaneous pathology of Cowden's disease: new findings. *J Cutan Pathol* 12:83, 1985.
30. Thielmann HW, et al: DNA repair synthesis in fibroblast strains from patients with actinic keratosis, squamous cell carcinoma, basal cell carcinoma, or malignant melanoma after treatment with ultraviolet light, *N*-acetoxy-2-acetyl-aminofluorene methyl methanesulfonate, and *N*-methyl-*N*-nitrosourea. *J Cancer Res Clin Oncol* 113:171, 1987.
31. Penn I: Neoplastic consequences of transplantation and chemotherapy. *Cancer Detect Prev* 11(Suppl): 149, 1987.
32. Cooper KD, et al: Effects of ultraviolet radiation on human epidermal cell alloantigen presentation: initial depression of Langerhans cell-dependent function is followed by the appearance of T6 Dr<sup>c</sup> cells that enhance epidermal alloantigen presentation. *J Immunol* 134:129, 1985.
33. Granstein RD, et al: Epidermal cells in activation of suppressor lymphocytes: further characterization. *J Immunol* 138:4055, 1987.
34. Kawasbima M, et al: Characterization of a new type of human papillomavirus (HPV) related to HPV5 from a case of actinic keratosis. *Virology* 154:389, 1986.
35. Hochwalt AE, et al: Mechanism of *H-ras* oncogene activation in mouse squamous carcinoma induced by an alkylating agent. *Cancer Res* 48:556, 1988.
36. Bale AE: The nevoid basal cell carcinoma syndrome: genetics and mechanism of carcinogenesis. *Cancer Invest* 15:180, 1997.
37. Oro AE, et al: Basal cell carcinoma in mice overexpressing sonic hedgehog. *Science* 276:817, 1997.
38. Al-Ghazal SK, et al: Merkel cell carcinoma of the skin. *Br J Plast Surg* 49:491, 1996.
39. Lever WF, Schaumburg-Lever G: Histopathology of the Skin. Philadelphia, JB Lippincott, 1997, p 593.
40. Murphy GF, et al: Distribution of T cell antigens in histiocytosis X cells. Quantitative immunoelectron microscopy using monoclonal antibodies. *Lab Invest* 48:90, 1983.
41. Murphy GF: Cutaneous T cell lymphoma. In Fenoglio-Preiser CM (ed): *Advances in Pathology*. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1988, pp 131-156.
42. Uchiyama T: Human T cell leukemia virus type I (HTLV-I) and human disease. *Ann Rev Immunol* 15:15, 1997.
43. Bakels V, et al: Immunophenotyping and gene rearrangement analysis provide additional criteria to differentiate between cutaneous T-cell lymphomas and pseudo-T-cell lymphomas. *Am J Pathol* 150:1941, 1997.
44. Longley BJ, et al: Somatic c-KIT activating mutation in urticaria pigmentosa and aggressive mastocytosis: establishment of clonality in a human mast cell neoplasm. *Nat Genet* 12:312, 1996.
45. Longley BJ, et al: Chronically KJT-stimulated clonally-derived human mast cell show heterogeneity in different tissue microenvironments. *J Invest Dermatol* 108:792, 1997.
46. Vauencie PY: Classification of urticaria and genetic angioedema. *Allerg Immunol* 25:327, 1993.
47. Murphy GF, et al: Reaction patterns in the skin and special dermatologic techniques. In Moschella S (ed): *Dermatology*, Philadelphia, WB Saunders, 1984, p 104.
48. Waldorf HA, et al: Early cellular events in evolving cutaneous delayed hypersensitivity in humans. *Am J Pathol* 131:477, 1991.
49. Walsh LJ, et al: Human dermal mast cells contain and release tumor necrosis factor alpha, which induces leukocyte adhesion molecule 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 88:4220, 1991.
50. Guillen FJ, et al: Acute cutaneous graft-versus-host disease to minor histocompatibility antigens in a murine model: evidence that large granular lymphocytes are the effector cells in the immune response. *Lab Invest* 137:1874, 1986.
51. Guillen FJ, et al: Inhibition of rat skin allograft rejection by cyclosporin. *In situ* characterization of the impaired local immune response. *Transplantation* 41:734, 1986.
52. Murphy GF, et al: Cytotoxic T lymphocytes and phenotypically abnormal epidermal dendritic cells in fixed cutaneous eruptions. *Hum Pathol* 16:1264, 1985.
53. de Jong EM: Psoriasis of the nails associated with disability in a large number of patients: results of a recent interview with 1,728 patients. *Dermatology* 193:300, 1996.
54. Wrome-Smith T, Nickloff BJ: Dermal injection of immunocytes induces psoriasis. *J Clin Invest* 98:1978, 1996.
55. Franck JM, Young AW Jr: Squamous cell carcinoma in situ arising with lichen planus of the vulva. *Dermatol Surg* 21:890, 1995.
56. Bhan AK, et al: T cell subset populations in lichen planus: in situ characterization using monoclonal anti-T cell antibodies. *Br J Dermatol* 105:617, 1981.
57. Harris TJ, Mihm MC: The specificity and usefulness of the lupus band test. *Arthritis Rheum* 23:479, 1980.
58. Bounpas DT, et al: Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. Part 2: Dermatologic and joint disease, the antiphospholipid antibody syndrome, pregnancy. *Ann Intern Med* 123:42, 1995.
59. Becker BA, Gaspari AA: Pemphigus vulgaris and vegetans. *Dermatol Clin* 11:429, 1993.
60. Beutner EH, Jordan RE: Demonstration of skin antibodies in sera of pemphigus vulgaris patients by indirect immunofluorescent staining. *Proc Soc Exp Biol Med* 117:505, 1964.
61. Koch PJ, et al: Targeted disruption of the pemphigus vulgaris antigen (desmoglein 3) gene in mice causes loss of keratinocyte cell adhesion with a phenotype similar to pemphigus vulgaris. *J Cell Biol* 137:1091, 1997.
62. Hashimoto K, et al: Anti-cell surface pemphigus autoantibody stimulates plasminogen activator activity of human epidermal cells. *J Exp Med* 157:259, 1983.
63. Seishima M, et al: Pemphigus IgG induces expression of urokinase plasminogen activator receptor on the cell surface of cultured keratinocytes. *J Invest Dermatol* 10:650, 1997.
64. Lever WF: Pemphigus. *Medicine (Baltimore)* 32:1, 1953.
65. Imber MJ, et al: The immunopathology of bullous pemphigoid. In Ahmed AR (ed): *Clinics in Dermatology—Bullous Pemphigoid*. Philadelphia, JB Lippincott, 1987, p 81.
66. Liu Z, et al: A major role for neutrophils in experimental bullous pemphigoid. *J Clin Invest* 100:1256, 1997.
67. Duhrin L: Dermatitis herpetiformis. *JAMA* 3:225, 1884.
68. Ahmed AR, Hameed A: Bullous pemphigoid and dermatitis herpetiformis. *Clin Dermatol* 11:47, 1993.
69. Walton S, et al: Clinical, ultrasound and hormonal markers of androgenicity in acne vulgaris. *Br J Dermatol* 133:249, 1995.
70. Leyden JJ: New understandings of the pathogenesis of acne. *J Am Acad Dermatol* 32(pt 3):S15, 1995.
71. Webster GF, et al: Inhibition of lipase production in *Propionibacterium acnes* by sub-minimal inhibitory concentrations of tetracycline and erythromycin. *Br J Dermatol* 104:453, 1981.
72. Berson DS, Shalita AR: The treatment of acne: the role of combination therapies. *J Am Acad Dermatol* 32(pt 3):S31, 1995.
73. de Villiers EM: Papillomavirus and HPV typing. *Clin Dermatol* 15:199, 1997.
74. Fang BS, et al: Human papillomavirus type 16 variants isolated from vulvar Bowenoid papulosis. *J Med Virol* 41:49, 1993.
75. Majewski S, Jablonska S: Human papillomavirus-associated tumors of the skin and mucosa. *J Am Acad Dermatol* 36(pt 1):659, 1997.
76. Harris AJ, et al: A novel human papillomavirus identified in epidermodysplasia verruciformis. *Br J Dermatol* 136:587, 1997.
77. Stadick NS: Current aspects of bacterial infections of the skin. *Dermatol Clin* 15:341, 1997.
78. Leyden JJ, Aly R: Tinea pedis. *Semin Dermatol* 12:280, 1993.

# Sistema esquelético y patología tumoral de los tejidos blandos

Andrew Rosenberg

## Huesos

### SISTEMA ESQUELÉTICO NORMAL

#### MODELACIÓN Y REMODELACIÓN ÓSEA

#### CRECIMIENTO Y DESARROLLO DEL HUESO

### PATOLOGÍA

#### TRASTORNOS DEL DESARROLLO

Malformaciones

Acondroplasia y enanismo tanatótróico

#### ENFERMEDADES ASOCIADAS A ALTERACIONES DE LA MATRIZ

Enfermedades asociadas a trastornos del metabolismo del colágeno

Enfermedades del colágeno de tipo I (*osteogénesis imperfecta*)

Enfermedades asociadas a trastornos del metabolismo del colágeno de los tipos 2, 10 y 11

Mucopolisacaridosis  
Osteoporosis

#### ENFERMEDADES DEBIDAS A ALTERACIONES FUNCIONALES DE LOS OSTEOCLASTOS

Osteopetrosis

Enfermedad de Paget (osteitis deformante)

#### ENFERMEDADES ASOCIADAS A UNA HOMEOSTASIS MINERAL ANORMAL

Raquitismo y osteomalacia

Hiperparatiroidismo

Osteodistrofia renal

#### FRACTURAS

#### OSTEONECROSIS (NECROSIS AVASCULAR)

#### INFECCIONES: OSTEOMIELITIS

Osteomielitis plégena

Osteomielitis tuberculosa

Sifilis ósea

#### TUMORES ÓSEOS Y LESIONES PSEUDOTUMORALES

Tumores formadores de hueso

Osteoma

Osteoma osteoide y osteoblastoma

Osteosarcoma (sarcoma osteogénico)

#### Tumores formadores de cartilago

Osteocondroma

Condromas

Condrioblastoma

Fibroma condromatolde

Condrosarcoma

Tumores fibrosos y fibro-óseos

Defecto fibroso cortical y fibroma no osificante

Displasia fibrosa

Fibrosarcoma e histiocitoma fibroso maligno

#### OTROS TUMORES

Sarcoma de Ewing y tumor neuroectodérmico primitivo

Tumor de células gigantes

Metástasis óseas

## Articulaciones

### ARTICULACIONES NORMALES

### PATOLOGÍA

#### ARTROPATÍAS

Artrosis

Artritis reumatoide

Artritis reumatoide juvenil

Espondiloartropatías seronegativas

Espondiloartritis anquilosante

Síndrome de Reiter

Artritis enteropática

Artritis psoriásica

Artritis infecciosas

Artritis purulenta

Artritis tuberculosa

Artritis de Lyme

Artritis viral

Gota y artritis gotosa

Enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico (pseudogota)

#### TUMORES Y LESIONES AFINES A LOS TUMORES

Ganglión y quiste sinovial

Tumor de células gigantes de las vainas tendinosas y sinovitis villonodular pigmentaria

## Tumores y lesiones pseudotumorales de los tejidos blandos

### PATOGENIA Y MANIFESTACIONES GENERALES

### TUMORES DEL TEJIDO ADIPOSO

LIPOMAS

LIPOSARCOMA

## TUMORES Y LESIONES PSEUDOTUMORALES DEL TEJIDO FIBROSO

### PROLIFERACIONES PSEUDOSARCOMATOSAS REACTIVAS

Fasciitis nodular

Miostitis osificante

### FIBROMATOSIS

Fibromatosis superficiales (palmar, plantar y peneana)

Fibromatosis profundas (tumores desmoides)

### FIBROSARCOMA

### TUMORES FIBROHISTIOCITARIOS

HISTIOCITOMA FIBROSO BENIGNO (DERMATOFIBROMA Y HEMANGIOMA ESCLEROSANTE)

HISTIOCITOMA FIBROSO MALIGNO

## TUMORES DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO

RABDOMIOSARCOMA

### TUMORES DEL MÚSCULO LISO

LEIOMIOMAS

LEIOMIOSARCOMA

SARCOMA SINOVIAL



## Huesos

### SISTEMA ESQUELÉTICO NORMAL

El sistema esquelético normal es tan esencial para la vida como cualquier otro aparato o sistema del organismo, ya que desempeña un papel esencial en la homeostasis mineral, aloja a los elementos hematopoyéticos, sirve de soporte a los movimientos del cuerpo, y protege y determina la morfología y el tamaño de los rasgos corporales. El esqueleto consta de 206 huesos de forma y dimensiones variables (cilíndricos, planos, cúbicos), y esta diversidad es un claro ejemplo de que la forma condiciona la función. Los huesos están unidos por una serie de articulaciones que permiten al cuerpo realizar muchos movimientos y mantener al mismo tiempo su estabilidad.

El hueso es una variedad de tejido conjuntivo. Su peculiaridad estriba en que es uno de los pocos tejidos que se mineralizan en condiciones normales. Bioquímicamente, se caracteriza por una mezcla especial de matriz orgánica (35 %) y de elementos inorgánicos (65 %). La porción inorgánica, o hidroxapatita cálcica,  $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ , es el mineral que otorga resistencia y dureza al hueso y donde se aloja el 99 % del calcio, el 85 % del fósforo y el 65 % del sodio y el magnesio del cuerpo. La formación de cristales de hidroxapatita en el hueso consiste en un paso de líquido a sólido análogo a la conversión del agua en hielo. El proceso implica la iniciación e inducción de la mineralización por acción de la matriz orgánica y está estrictamente regulado por numerosos factores, muchos de los cuales todavía se desconocen<sup>1</sup>. La tasa de mineralización es variable, pero normalmente hay un intervalo de 12 a 15 días entre la formación de la matriz y su mineralización. El hueso no mineralizado se llama *osteoides*.

Los componentes orgánicos son las células óseas y las proteínas de la matriz. Las células formadoras de hueso son las células osteoprogenitoras, los osteoblastos y los osteocitos. La génesis y estimulación de estas células están reguladas por citocinas y factores de crecimiento, como el factor de crecimiento fibroblástico (FGF), el factor de crecimiento derivado

de las plaquetas (PDGF); el factor de crecimiento afín a la insulina, y el factor transformador del crecimiento  $\beta$  (TGF- $\beta$ )<sup>2</sup>.

- Las células *osteoprogenitoras* son células madre (precursores) mesenquimatosas pluripotenciales situadas cerca de todas las superficies óseas; bajo la acción de estímulos adecuados son capaces de dividirse y formar una descendencia que al diferenciarse da lugar a los osteoblastos. Se sabe que el factor de transcripción CBFA1 es esencial y específico para la diferenciación osteoblástica y que estimula la expresión del gen específico de los osteoblastos (Capítulo 2)<sup>3</sup>. La formación de los osteoblastos a partir de las células osteoprogenitoras es esencial para el crecimiento, la remodelación y la reparación óseas.
- Los *osteoblastos* se encuentran en la superficie del hueso, y sintetizan, transportan y organizan muchas proteínas de la matriz que se comentarán más adelante (Fig. 28-1). También ponen en marcha el proceso de la mineralización. Poseen receptores en su superficie, con los que captan muchas hormonas (hormona paratiroidea, vitamina D y estrógenos), citocinas y factores de crecimiento, y proteínas de la matriz extracelular. En cuanto los osteoblastos quedan rodeados de matriz, se les conoce como *osteocitos*.
- Los *osteocitos* son las células osteoformadoras más numerosas del hueso; están empotrados en la masa ósea, pero se comunican entre sí y con las células de la superficie ósea a través de una intrincada red de túneles labrados en la matriz conocidos como *conalículos*. Las prolongaciones de los osteocitos atraviesan esos conalículos, y sus contactos mediante uniones de hendidura les permiten trasladar los sustratos y los potenciales de la membrana celular. Sus abundantes prolongaciones y su distribución por todo el tejido óseo convierten al osteocito en la célula principal de algunos procesos biológicos. Hay estudios que demuestran la importancia que puede tener esa red para regular, segundo a segundo, las fluctuaciones de los niveles séricos de calcio y fósforo mediante la modificación de la concentra-

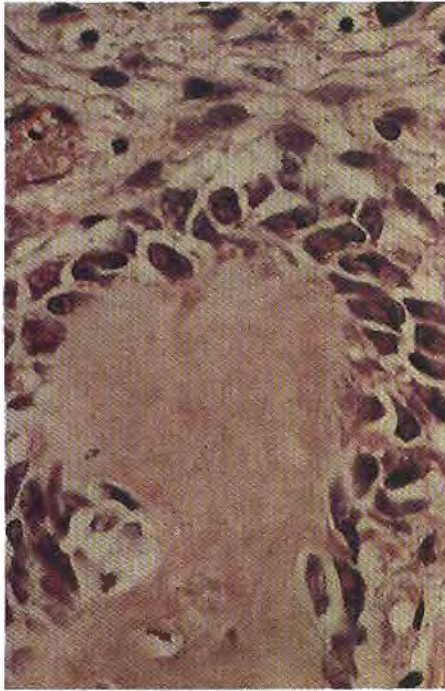


Figura 28-1 ■

Osteoblastos en actividad sintetizando matriz ósea. Las células fusiformes circundantes son células osteoprogenitoras.

ción de esos minerales en el compartimiento líquido extracelular. Además, los osteocitos son capaces de detectar las fuerzas mecánicas y de incorporarlas a la actividad biológica, incluida la liberación de mediadores químicos por las vías de transmisión de señales con la intervención del monofosfato de adenosina cíclico (AMP)<sup>4</sup> (Capítulo 4).

- El *osteoclasto* es la célula encargada de la reabsorción ósea y procede de las células progenitoras hematopoyéticas que producen también los monocitos y los macrófagos. Para que los osteoclastos se diferencien y maduren son esenciales algunas citocinas, como las interleucinas (IL)-1, IL-3, IL-6, IL-11, el factor de necrosis tumoral (TNF), el factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) y el factor estimulante de las colonias de macrófagos (M-CSF)<sup>5</sup>. El osteoclasto maduro multinucleado (con 6 a 12 núcleos) se forma por fusión de unos precursores mononucleares circulantes y está íntimamente unido a la superficie del hueso (Fig. 28-2). Cuando los osteoclastos comienzan a funcionar, se unen a las proteínas de adhesión de la matriz, y labran en el hueso las *lagunas de resorción* de forma festoneada, donde a menudo residen, que se llaman *lagunas de Howship*. La parte de la membrana del osteoclasto situada sobre la superficie de resorción contiene numerosas expansiones vellosas, conocidas como *borde rizado*, que sirve para aumentar la superficie de la membrana. El plasmalema que bordea esta región está especializado y cierra herméticamente el hueso para impedir que se escapen los productos de la digestión ósea. Este espacio extracelular autónomo es análogo a un lisosoma secundario, y el osteoclasto lo acidifica mediante una bomba de hidrógeno que solubiliza el mineral. El osteo-

clasto vierte también en este espacio muchas enzimas que sirven para descomponer las proteínas de la matriz en aminoácidos y para liberar y activar factores de crecimiento y enzimas (como la colagenasa) que los osteoblastos ya habían depositado anteriormente y que estaban unidas a la matriz. Así pues, cuando el hueso se descompone en sus unidades elementales, se liberan sustancias que inician su renovación.

- Las *proteínas del hueso* son: el colágeno de tipo I y un grupo de proteínas no colágenas que proceden principalmente de los osteoblastos. El colágeno de tipo I forma la sustancia fundamental de la matriz y constituye el 90 % de la porción orgánica del hueso. Los osteoblastos depositan el colágeno entretrejado al azar, y conocido como *hueso reticular* (*no laminar*), o bien de una manera ordenada, en capas, en el llamado *hueso laminar* (Fig. 28-3). Normalmente, el hueso reticular se encuentra en el esqueleto fetal y se forma en las placas de crecimiento. Tiene como ventajas que se produce rápidamente, y que resiste por igual a las fuerzas que se ejercen en cualquier dirección. En cambio, la presencia de hueso reticular en el adulto indica siempre la existencia de un proceso patológico, si bien no permite el diagnóstico de ninguna enfermedad concreta. Por ejemplo, cuando es necesario lograr una reparación estable y rápida, como en el caso de una fractura, se forma hueso reticular, y esto mismo ocurre alrededor de los focos de infección y en la matriz de los tumores formadores de hueso. El *hueso laminar*, que sustituye gradualmente al hueso reticular durante el crecimiento, se deposita mucho más lentamente y es más resistente que el hueso reticular. Existen cuatro clases de hueso laminar. Tres están sólo en la cortical: circunferencial, concéntrico e intersticial (Fig. 28-4). La cuarta clase, las *láminas trabeculares*, forman las trabéculas óseas, donde las láminas están orientadas paralelamente al eje mayor de la trabécula.

Las proteínas no colágenas del hueso están unidas a la matriz y se dividen, según su función, en proteínas de adhesión, proteínas de captación del calcio, proteínas de mineralización,

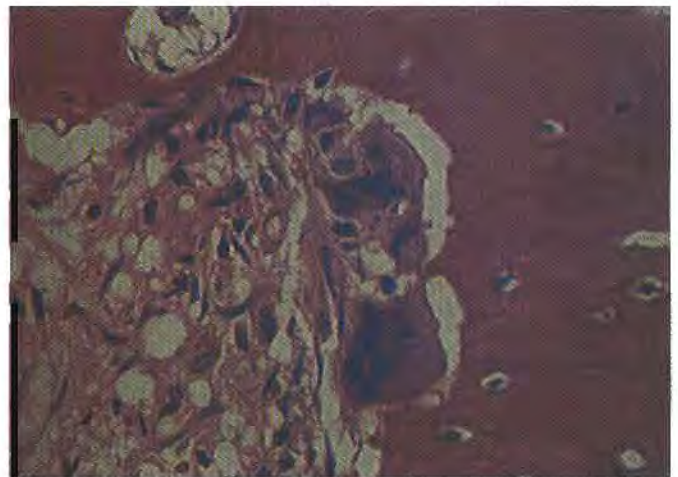


Figura 28-2 ■

Dos osteoclastos reabsorbiendo hueso.



Figura 28-3

Hueso reiculado (*arriba*) depositado en la superficie del hueso laminar preexistente (*abajo*).

enzimas, citocinas y factores de crecimiento (Tabla 28-1)<sup>6</sup>. De éstas, sólo la osteocalcina es exclusiva del hueso. Se puede medir en el suero y se utiliza como un marcador sensible y es-

Tabla 28-1. PROTEÍNAS DE LA MATRIZ ÓSEA

**Proteínas elaboradas por los osteoblastos**

Colágeno de tipo I  
 Proteínas de adhesión celular  
 Osteopontina, fibronectina, trombospondina  
 Proteínas fijadoras del calcio  
 Osteonectina, sialoproteína ósea  
 Proteínas que intervienen en la mineralización  
 Osteocalcina  
 Enzimas  
 Colagenasa, fosfatasa alcalina  
 Factores de crecimiento  
 IGF-1, TGF- $\beta$ , PDGF  
 Citocinas  
 Prostaglandinas, IL-1, IL-6

**Proteínas concentradas a partir del suero**

$\beta_2$ -microglobulina  
 Albúmina

IGF, factor del crecimiento afín a la insulina; TGF, factor de transformador del crecimiento; PDGF, factor de crecimiento derivado de las plaquetas; IL, interleucina.

pecífico de la actividad osteoblástica. Las citocinas y los factores de crecimiento regulan la proliferación, maduración y metabolismo de las células óseas<sup>7</sup>. Funcionalmente, son importantes porque sirven para trasladar las señales mecánicas y metabólicas a la actividad local de las células óseas y adaptarlas finalmente al esqueleto. El esqueleto tiene una capacidad singular para adaptarse a las fuerzas físicas de aparición reciente; así lo atestigua el realineamiento de los dientes sometidos a las fuerzas de los aparatos de ortodoncia.

**Modelación y remodelación ósea**

Los osteoblastos y los osteoclastos actúan coordinadamente y se consideran como la unidad funcional del hueso llamada *unidad multicelular básica*. Los procesos de formación y resorción del hueso están íntimamente acoplados, y del equilibrio entre ambos depende el volumen que alcanza la masa esquelética en todo momento<sup>8</sup>. Cuando el esqueleto se desarrolla y aumenta de tamaño (modelación), predomina la formación de hueso. Cuando el esqueleto alcanza su madurez, la degradación y renovación óseas que permiten el mantenimiento del esqueleto se llama *remodelación*. La masa ósea máxima depende de varios factores, como el tipo de receptores de la vitamina D que se han heredado, el estado de nutrición, el grado de actividad física, la edad y el estado hormonal. La masa ósea máxima se alcanza al comienzo de la edad adulta y, en ese momento, cada año se recambia o remodela un 5 al 10% aproximadamente del esqueleto, y la cantidad de hueso formado y reabsorbido por las unidades multicelulares básicas se mantiene en equilibrio. Sin embargo, al comenzar el cuarto decenio de la vida, la cantidad de hueso que se reabsorbe supera al que se forma y comienza una disminución constante de la masa esquelética.

Durante la formación y mantenimiento del sistema esquelético, *los osteoblastos tienen a su cargo gran parte de la regulación local, ya que estos elementos no sólo producen matriz ósea, sino que desempeñan también un papel importante mediando la actividad de los osteoclastos*. Gran parte de los

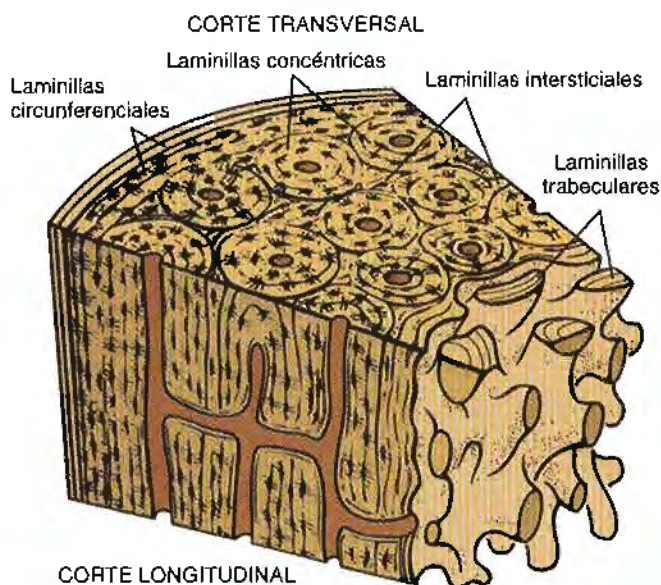


Figura 28-4

Esquema de la estructura ósea normal en el que aparecen las laminillas circunferenciales subperiósticas y del endostio, las laminillas concéntricas que rodean a los ejes vasculares y forman los sistemas de Havers, y las laminillas intersticiales que rellenan los espacios situados entre los sistemas de Havers. Las laminillas trabeculares cubren la superficie del endostio. En cada laminilla existen lagunas osteocíticas, con conductos finamente ramificados y conectados entre sí, que contienen las prolongaciones de las células.

factores estimulantes primarios de la resorción ósea, como la hormona paratiroidea, la proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PHRP) (Capítulo 26), la IL-1 y el TNF. ejercen efectos mínimos o nulos sobre los osteoclastos. El osteoblasto posee receptores para esas sustancias, y hay pruebas que sugieren que, tras recibir una señal adecuada, el osteoblasto libera un mediador soluble que induce la resorción ósea osteoclástica. Las citocinas y los factores de crecimiento, especialmente el TGF- $\beta$ , que la matriz libera cuando es digerida, actúan como un circuito de retroalimentación y hacen que los osteoblastos sinteticen y depositen una cantidad equivalente de hueso nuevo en las lagunas de resorción (Fig. 28-5). De esta forma, la formación y resorción óseas están relacionadas en el tiempo y en el espacio, y pueden ser reguladas por factores locales y generales.

## Crecimiento y desarrollo del hueso

El modelo y la disposición estructural del esqueleto están regulados por genes de «homeodominio». Su expresión induce la formación de condensaciones celulares localizadas de mesénquima primitivo en el sitio de los futuros huesos, y éstos son los esbozos más tempranos del esqueleto. Durante la *osificación endocranal*, el mesénquima se diferencia primero en un tejido o esbozo cartilaginoso del futuro hueso. Seguidamente, hacia la octava semana de la gestación, el cartílago del centro del esbozo se degrada, se mineraliza, y es eliminado por células del tipo de los osteoclastos. Este proceso, que avanza a lo largo del hueso, favorece la penetración de los vasos sanguí-

neos y de las células osteoprogenitoras que, a su vez, generarán las células formadoras del hueso. Al mismo tiempo, el periostio diafisario del esbozo produce osteoblastos que depositan los inicios de la cortical ósea, región que se conoce como *centro de osificación primaria*. En las epífisis, se produce una serie de fenómenos similares que provocan la desaparición del cartílago (*centro de osificación secundaria*), de modo que una placa del modelo cartilaginosa queda atrapada entre los centros de osificación que están expandiéndose, y esta estructura se denomina *fisis* o *placa de crecimiento*. Los condrocitos alojados en su interior sufren una serie de fenómenos de proliferación, aumento de tamaño, maduración y necrosis y, finalmente, la matriz se mineraliza (Fig. 28-6). La PHRP tiene importancia para regular esta serie de fenómenos. La mineralización del cartílago es una señal para su resorción, y los puntales restantes sirven de armazón para el depósito de hueso en su superficie. Estas estructuras forman la esponjosa ósea primaria. También se produce osificación endocranal en la base del cartílago articular y, gracias a estos mecanismos, los huesos crecen en longitud y las superficies articulares aumentan de diámetro. En cambio, los huesos que aparecen por *formación intramembranosa*, como el cráneo y parte de las clavículas, se forman directamente por acción de los osteoblastos a partir de una capa de tejido fibroso derivada del mesénquima.

El tejido óseo lo forman sólo los osteoblastos. Cualquier aumento de tamaño posterior se obtiene por depósito de hueso nuevo sobre la superficie preexistente. Este mecanismo de *crecimiento por aposición* es esencial para comprender los aspectos que ofrece el crecimiento y la modelación óseos.

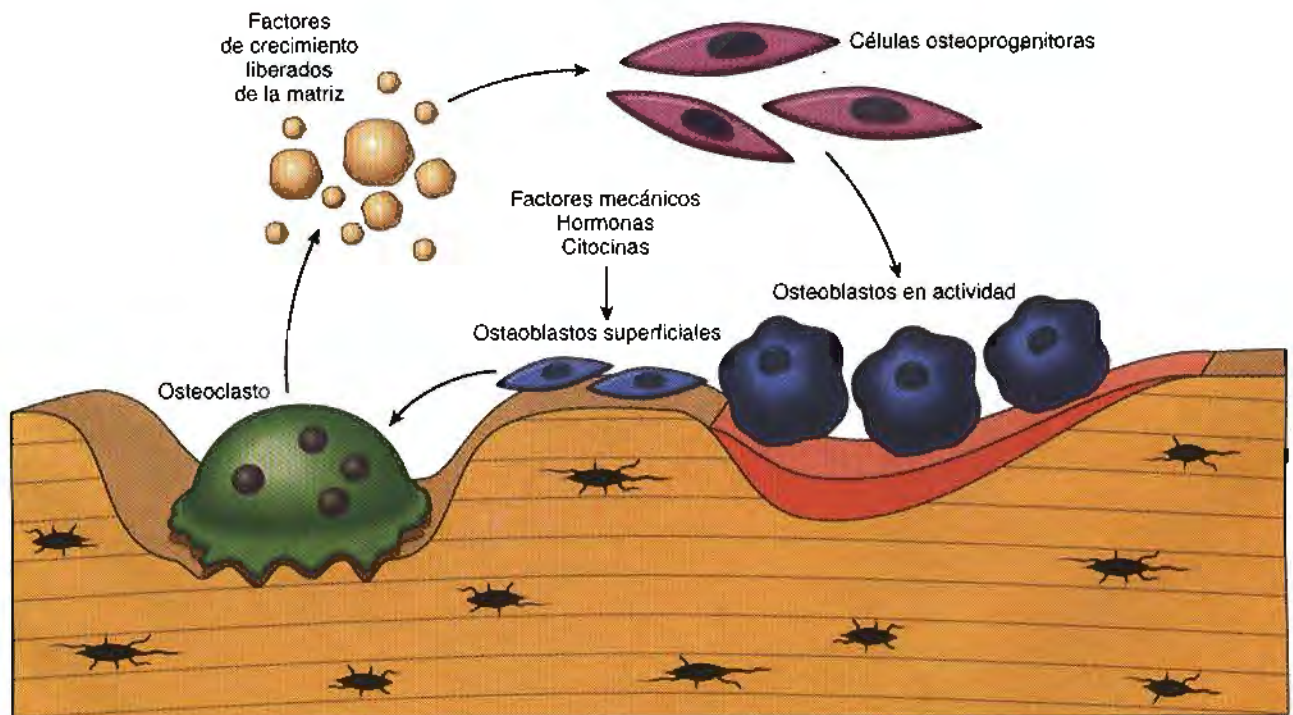


Figura 28-5

La resorción y formación de hueso son procesos acoplados que están regulados por factores generales y citocinas locales; algunas de estas últimas están depositadas en la matriz ósea. Las citocinas son esenciales para que los osteoblastos y osteoclastos se comuniquen entre sí.





Figura 28-6

Placa de crecimiento en actividad con osificación endocranal progresiva. 1, Zona de reserva. 2, Zona de proliferación. 3, Zona de hipertrofia. 4, Zona de mineralización. 5, Esponjosa primaria.

## PATOLOGÍA

El esqueleto, como los demás sistemas y aparatos del organismo, puede sufrir trastornos circulatorios, inflamatorios, neoplásicos, metabólicos y congénitos. La complejidad de su crecimiento y desarrollo, de su mantenimiento, y de sus relaciones con los sistemas y órganos corporales le hacen especialmente vulnerable a las influencias nocivas. Por ello no debe extrañar que las enfermedades primarias y secundarias del hueso sean variadas y numerosas. A pesar de la diversidad de las alteraciones óseas, no existe una clasificación homologada de las mismas; por tanto hemos preferido clasificar aquí los distintos procesos de acuerdo con el defecto biológico observado.

### Trastornos del desarrollo

Los trastornos del desarrollo del esqueleto varían desde la simple ausencia de una falange hasta extensas deformidades que causan la muerte. Estos trastornos son complejos porque pueden influir nocivamente sobre el esqueleto en cualquier fase de su desarrollo. De ahí también que sus manifestaciones sean variadas y que puedan afectar a uno, a muchos, o a todos los huesos del cuerpo. Gran parte de ellos son hereditarios, y se ha aprendido mucho sobre sus bases genéticas. Se ha probado que las mutaciones responsables de estos procesos afectan a los factores de transcripción (p. ej., genes de los *homeodominios*), a los mecanismos de señalización (p. ej., factores

de crecimiento), y a los componentes de la matriz (p. ej., colágeno de los tipos 1 y 2) (Tabla 28-2)<sup>9,10</sup> (Capítulo 11).

## MALFORMACIONES

Las malformaciones congénitas del hueso son bastante raras. Las más sencillas consisten en: la falta del desarrollo de un hueso (p. ej., ausencia congénita de una falange, costilla o clavícula); la formación de huesos supernumerarios (costillas o dedos); la fusión de dos dedos adyacentes (sindactilia); o el desarrollo de unos dedos largos y en patas de araña (aracnodactilia). Algunos de estos defectos consisten en la falta de condensación mesenquimatosas y de su diferenciación en esbozos cartilaginosos, y se deben a alteraciones genéticas de los factores de transcripción, especialmente de los codificados por los genes de homeodominio, y a ciertas citocinas. Como ejemplo de un defecto de la condensación mesenquimatosas está la mutación del factor de transcripción del homeodominio HOXD-13, que produce un dedo adicional entre los dedos tercero y cuarto de la mano y cierto grado de sindactilia<sup>9</sup>. Las alteraciones del cráneo y la columna vertebral, como la *craneorraquisquisis* (falta de soldadura de la columna y el cráneo) suelen ser de gran importancia clínica, pues este defecto deja una abertura permanente a través de la cual se hernian las meninges y el sistema nervioso central, produciendo un meningocele o mielomeningocele (Capítulos 11 y 30).

## ACONDROPLASIA Y ENANISMO TANATOFÓRICO

La *acondroplasia* es el trastorno más frecuente de la placa de crecimiento y una causa importante de enanismo. Se debe a

Tabla 28-2. GENÉTICA MOLECULAR DE LAS ENFERMEDADES DEL ESQUELETO

Enfermedad humana	Mutación génica
<b>Defectos de condensación del mesénquima y de la diferenciación celular relacionada</b>	
Polisindactilia	HOXD-13
Síndrome de Waardenburg	PAX-3
Síndrome de Greig	GL13
Displasia campomélica	SOX9
<b>Proliferación o maduración anormal de los condrocitos y osteoblastos</b>	
Acondroplasia	FGFR3
Hipocondroplasia	FGFR3
Enanismo tanatofórico	FGFR3
Síndrome de Crouzon	FGFR2
<b>Metabolismo anormal de las proteínas del colágeno y de otras proteínas</b>	
Osteogénesis imperfecta, tipos I-4	COL1A1, COL1A2
Acondrogénesis II	COL2A1
Hipocondrogénesis	COL2A1
Síndrome de Sückler	COL2A1, COL11A1,2
Displasia diatrófica	TDST

Modificado de Mundlos S, Olsen BR: Heritable diseases of the skeleton: Part I. Molecular insights into skeletal development-transcription factors and signaling pathways. FASEB J 11:125, 1997; and Mundlos S, Olsen BR: Heritable diseases of the skeleton: Part II. Molecular insights into skeletal development-matrix components and their homeostasis. FASEB J 11:227, 1997.

un defecto de la señalización celular, y se manifiesta por menor proliferación de los condrocitos en la placa de crecimiento. Los pacientes afectados tienen una mutación puntual (generalmente Arg por Gln<sup>375</sup>) en el gen que codifica el receptor 3 del FGF (FGFR3)<sup>9</sup>. En la placa de crecimiento normal, la activación del FGFR3 *inhibe* la proliferación del cartilago, y en la acondroplasia la mutación hace que el receptor se encuentre constantemente en estado de activación.

La acondroplasia es un proceso autosómico dominante que, en el 80 % de los casos aproximadamente, se debe a nuevas mutaciones. El lactante afectado tiene un acortamiento proximal de los miembros, una longitud del tronco bastante normal, y una cabeza grande con frente prominente y una depresión evidente de la raíz nasal. Estas alteraciones esqueléticas no suelen alterar la longevidad, la inteligencia ni la capacidad reproductora.

**MORFOLOGÍA.** Las alteraciones histológicas de la acondroplasia pueden encontrarse en la placa de crecimiento. Las zonas de proliferación e hipertrofia están estrechadas y desorganizadas, y contienen racimos de grandes condrocitos en lugar de las columnas normales bien ordenadas. En la base de la placa de crecimiento, existe un depósito prematuro de puntales óseos horizontales que cierran herméticamente la placa e impiden su crecimiento ulterior. La formación de hueso membranoso por aposición no se altera, de modo que la cortical ósea se forma normalmente y parece más gruesa de lo normal comparada con la escasa longitud del hueso.

El *enanismo tanatofórico* es la forma de enanismo mortal más frecuente y afecta a 1 de cada 20 000 nacidos vivos. También se debe a una mutación del FGFR3, bien sea una mutación de sentido equivocado, bien una mutación puntual distinta a la que produce la acondroplasia<sup>9</sup>. Los pacientes afectados tienen acortamiento micromiéllico de las extremidades, abultamiento frontal con macrocefalia relativa, una cavidad torácica pequeña y un abdomen en forma de campana. La cavidad torácica poco desarrollada provoca insuficiencia respiratoria y es frecuente que los pacientes mueran al nacer o poco después. Las lesiones histológicas de la placa de crecimiento consisten en menor proliferación de los condrocitos y falta de formación de las columnas celulares en la zona de proliferación.

## Enfermedades asociadas a alteraciones de la matriz

Sólo recientemente se han identificado muchos de los componentes de la matriz orgánica del hueso, y sus interacciones son mucho más complejas de lo que inicialmente se pensaba. Por tanto, este campo de la anatomopatología esquelética todavía se encuentra en sus primeras fases de desarrollo. Son ejemplos posiblemente importantes de alteraciones de la matriz ósea las enfermedades asociadas a trastornos del metabolismo del colágeno, algunas formas de mucopolisacaridosis y las osteopatías por disminución de la masa ósea.

## ENFERMEDADES ASOCIADAS A TRASTORNOS DEL METABOLISMO DEL COLÁGENO

Las enfermedades del esqueleto asociadas al metabolismo anormal del colágeno (Tabla 28-2) se deben a mutaciones de los genes que codifican variedades del colágeno que son importantes para el hueso y el cartilago, como los tipos 1, 2, 10 y 11 (Capítulo 4). Sus manifestaciones clínicas son polimorfas y oscilan desde una enfermedad mortal hasta una artrosis prematura.

### Enfermedades del colágeno de tipo 1 (*osteogénesis imperfecta*)

La osteogénesis imperfecta comprende un grupo de trastornos relacionados fenotípicamente y que se deben a la síntesis deficiente del colágeno de tipo 1. En la osteogénesis imperfecta, o enfermedad de los huesos frágiles, destacan las manifestaciones esqueléticas, pero también se afectan otras estructuras ricas en colágeno de tipo 1, como las articulaciones, los ojos, los oídos, la piel y los dientes. Los defectos genéticos de la osteogénesis imperfecta residen en mutaciones de los genes que codifican las cadenas  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$  de la molécula del colágeno<sup>11</sup>, y que se heredan ambas con carácter autosómico dominante. Las mutaciones que producen un colágeno cualitativamente normal pero sintetizado en escasa cantidad se acompañan de alteraciones esqueléticas leves. Los fenotipos más graves o mortales se deben a defectos genéticos que producen cadenas de polipéptidos anormales, incapaces de formar la triple hélice del colágeno.

La expresión clínica de la osteogénesis imperfecta abarca diversos trastornos, marcados todos ellos por una extraordinaria fragilidad ósea. Se han separado cuatro formas principales (Tabla 28-3), y están sin identificar otras variedades recientes y no tan bien definidas. El reconocimiento de una determinada variedad y de sus formas de herencia tiene importancia para el consejo genético.

La variedad o tipo 2 ocupa el extremo del espectro, y produce siempre la muerte durante la vida intrauterina o en el período perinatal. Se caracteriza por una extraordinaria fragilidad ósea acompañada de numerosas fracturas que se producen cuando el feto está todavía en el vientre materno (Fig. 28-7). Por el contrario, *el tipo 1*, que es un proceso adquirido más que una mutación genética, permite una vida de duración normal pero con frecuentes fracturas durante la niñez, y más espaciadas después de la pubertad. Otros hallazgos son: *escleróticas azules*, debidas a la menor cantidad de colágeno y la consiguiente delgadez de la esclerótica a través de la cual se transparenta la coroides subyacente; *pérdida de audición*, debida tanto a un déficit neurosensorio como a dificultades de la conducción causadas por las alteraciones óseas del oído medio e interno; y defectos o *imperfecciones dentales* (dientes pequeños, deformes y de color amarillo azulado), como consecuencia del déficit de dentina. Morfológicamente, *la alteración básica de todas las formas de osteogénesis imperfecta es un hueso demasiado escaso*, que produce un tipo de osteoporosis con gran adelgazamiento de la cortical y menor densidad de las trabéculas. En algunas variedades, el esqueleto no está bien modelado y hay focos persistentes de hueso reticular rico en células<sup>12</sup>.

**Tabla 28-3. OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA**

	Subtipo	Herencia	Defecto del colágeno	Manifestaciones clínicas principales
OI I	Fracturas posnatales, escleróticas azules	Autosómica dominante	Síntesis reducida de la cadena pro- $\alpha 1(1)$ Cadenas pro- $\alpha 1(1)$ o pro- $\alpha 2(1)$ anormales	Compatible con la vida Estatura normal Fragilidad ósea Dentinogénesis imperfecta Trastornos de la audición Laxitud articular Escleróticas azules
OI II	Perinatal mortal	La mayoría, autosómicas recesivas Algunas autosómicas dominantes ¿Mutaciones nuevas?	Cadena pro- $\alpha 1(1)$ anormalmente corta Triple hélice inestable Pro- $\alpha 2(1)$ anormal o insuficiente	Muerte intraútero o días después de nacer Deformidad esquelética con fragilidad excesiva y muchas fracturas Escleróticas azules
OI III	Deformante progresiva	Autosómica dominante (75 %) Autosómica recesiva (25 %)	Estructura anómala de los propéptidos de pro- $\alpha 2(1)$ Formación alterada de la triple hélice	Compatible con la vida Retraso del crecimiento Fracturas múltiples Cifoescoliosis progresiva Escleróticas azules al nacer que se vuelven blancas Trastornos de la audición Dentinogénesis imperfecta
OI IV	Fracturas posnatales, escleróticas normales	Autosómica dominante	Cadena pro- $\alpha 2(1)$ corta Triple hélice inestable	Compatible con la vida Fragilidad ósea moderada Estatura baja A veces, dentinogénesis imperfecta

OI, osteogénesis imperfecta.

### Enfermedades asociadas a trastornos de metabolismo del colágeno de los tipos 2, 10 y 11

Los tipos 2, 10 y 11 del colágeno son elementos estructurales importantes del cartílago hialino. Las mutaciones que alteran su metabolismo, aunque son raras, generan una serie de procesos que oscilan desde enfermedades mortales hasta otras que son compatibles con la vida, pero que se acompañan de destrucción prematura de las articulaciones (véase Tabla 28-2). Se han descubierto más de 30 mutaciones en el gen del colágeno de tipo 2 y en todas ellas está afectada la triple hélice de la molécula. En las formas graves, los condrocitos no secretan moléculas de colágeno de tipo 2, lo que impide una formación suficiente de hueso. En los fenotipos más leves, existe un alelo no funcional o *nulo* del gen del colágeno, que da lugar a menor cantidad de colágeno de tipo 2 en el cartílago<sup>10</sup>.

### MUCOPOLISACARIDOSIS

Las mucopolisacaridosis, comentadas anteriormente (Capítulo 6), son un grupo de enfermedades por depósito lisosómico secundarias a déficit de las enzimas que degradan el dermatán sulfato, el heparán sulfato y el queratán sulfato; estas enzimas son principalmente hidrolasas ácidas. Las células mesenquimatosas, especialmente los condrocitos, desempeñan un papel importante en el metabolismo de los mucopolisacáridos de la matriz extracelular y por tanto se afectan más. Por consiguiente, muchas de las manifestaciones esqueléticas de las mucopolisacaridosis se deben a alteraciones del cartílago hialino, incluido el esbozo del cartílago, la placa de crecimiento, los cartílagos costales y el cartílago de las superficies articulares. Por ello, no debe extrañar que estos pacientes tengan estatura baja, alteraciones de la pared torácica y huesos malformados.

### OSTEOPOROSIS

El término *osteoporosis* significa hueso poroso y aparece por disminución de la masa ósea. Los cambios estructurales asociados predisponen a las fracturas óseas. El trastorno puede estar localizado en un hueso o región determinados, como en la *osteoporosis por desuso de un miembro*, o puede afectar a todo el esqueleto, como consecuencia de una *osteopatía metabólica*. La osteoporosis generalizada, a su vez, puede ser primaria o secundaria a una serie de afecciones (Tabla 28-4)<sup>13</sup>.

Quando el término *osteoporosis* se usa sin calificativos, suele referirse a las variedades más frecuentes de *osteoporosis, senil* y *posmenopáusica*, en las que la pérdida de masa ósea hace que el esqueleto se vuelva vulnerable a las fracturas. En EE.UU., padecen osteoporosis alrededor de 15 millones de personas, y el gasto médico que generan se acerca a los 1000 millones de dólares anuales. Es indispensable aplicar una profilaxis y un tratamiento eficaces. Los comentarios que siguen se refieren en gran parte a esta forma predominante de osteoporosis.

**Patogenia.** La masa ósea es máxima al comienzo de la vida adulta. Su magnitud está determinada en gran parte por factores hereditarios, especialmente por el alelo que codifica la molécula del receptor de la vitamina D. Sin embargo, también contribuyen el ejercicio físico, la fuerza muscular, la dieta y el estado hormonal<sup>14</sup>. Una vez que se obtiene la máxima masa esquelética, en cada unidad multicelular básica se va acumulando un déficit de la osteoformación cada vez que se repite el ciclo de resorción y formación ósea. Esto se debe a que la secuencia de la remodelación no es completamente eficaz. Por consiguiente, la pérdida de hueso relacionada con la edad (que en promedio es del 0.7 % anual) es un fenómeno biológico normal y previsible, parecido al del envejecimiento del cabe-



Figura 28-7

Radiografía del esqueleto de un feto afectado por la forma mortal de la osteogénesis imperfecta de tipo II. Obsérvense las numerosas fracturas que presentan prácticamente todos los huesos y el acortamiento de los miembros que producen, en forma de acordeón.

llo. Este proceso afecta a ambos sexos por igual y es más intenso en la raza blanca que en la raza negra. Las diferencias de la masa ósea máxima en favor de los varones y de la raza negra puede explicar en parte el hecho de que algunos grupos de población estén más predispuestos a padecer este proceso.

Aunque queda mucho por conocer, los descubrimientos de la biología molecular del hueso han aportado nuevas e interesantes hipótesis sobre la patogenia de la osteoporosis (Fig. 28-8):

- Las alteraciones relacionadas con la edad de las células y la matriz ósea influyen mucho en el metabolismo del hueso. Los osteoblastos de los ancianos tienen menos capacidad de reproducción y de biosíntesis que los osteoblastos de los individuos jóvenes<sup>15</sup>. Asimismo, las proteínas unidas a la matriz extracelular (como los factores de crecimiento, que son mitógenos para las células osteoprogenitoras y estimulantes de la actividad de síntesis de los osteoblastos) pierden su fuerza biológica con el tiempo. El resultado final es un esqueleto poblado por células formadoras de hueso que han perdido parte de esa capacidad. Es-

**Tabla 28-4. CLASES DE OSTEOPOROSIS GENERALIZADA**

<b>Primarias</b>	
Posmenopáusica	Idiopática
Senil	
<b>Secundarias</b>	
<b>Trastornos endocrinos</b>	<b>Enfermedades reumáticas</b>
Hiperparatiroidismo	<b>Fármacos</b>
Hipo-hipertiroidismo	Anticoagulantes
Hipogonadismo	Quimioterapia
Tumores hipofisarios	Corticosteroides
Diabetes de tipo 1	Anticonvulsivos
Enfermedad de Addison	Alcohol
<b>Neoplasias</b>	<b>Otras</b>
Mieloma múltiple	Osteogénesis imperfecta
Carcinomatosis	Inmovilización
<b>Gastrointestinales</b>	Enfermedades pulmonares
Malnutrición	Homocistinuria
Malabsorción	Anemia
Insuficiencia hepática	
Déficit de vitaminas C, D	

ta forma de osteoporosis, conocida también como *osteoporosis senil*, se considera como una *variedad de recambio óseo bajo*.

- La disminución del ejercicio físico acelera la pérdida de hueso en los animales de experimentación y en el ser humano porque las fuerzas mecánicas son un estímulo importante para la remodelación ósea normal. La pérdida de hueso que se observa en los miembros inmovilizados o paralizados, la reducción de la masa ósea que sufren los astronautas sometidos a la ingravidez durante mucho tiempo, y la mayor densidad ósea de los deportistas frente a la población sedentaria son pruebas fehacientes del papel que ejerce el ejercicio físico en la prevención de la pérdida de hueso. La clase de ejercicio es importante porque la magnitud

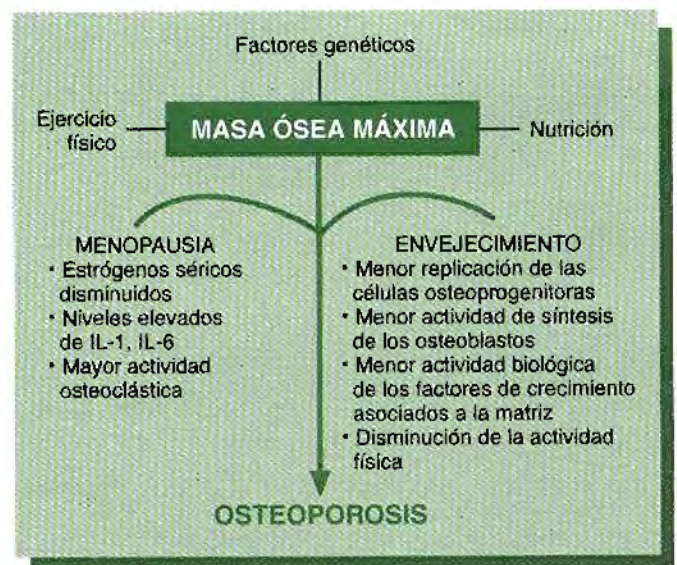


Figura 28-8

Fisiopatología de la osteoporosis posmenopáusica y senil (véase el texto).

de la carga influye en la densidad ósea más que el número de veces que actúan esas cargas. Como la principal fuente que genera cargas para el esqueleto es la contracción muscular, es lógico que los ejercicios de resistencia, como el levantamiento de pesos, sean un estímulo más eficaz para aumentar la masa ósea que los ejercicios repetitivos de resistencia, como los de una carrera. Es cierto que la reducción de la actividad física que se asocia al envejecimiento favorece la osteoporosis senil.

- Los factores genéticos también son importantes, como ya se ha señalado. La clase de molécula receptora de la vitamina D que se hereda es responsable del 75 % aproximadamente de la masa ósea máxima que se obtiene. El polimorfismo de la molécula receptora de la vitamina D se asocia a una masa ósea máxima de mayor o menor magnitud. Sin embargo, en el desarrollo de una osteoporosis senil o posmenopáusica no puede atribuirse un papel importante a unos niveles elevados de hormona paratiroidea ni a un aporte insuficiente de vitamina D.
- El estado nutricional del calcio en el cuerpo también es importante. Se ha comprobado que las jóvenes adolescentes (no así los varones de la misma edad) siguen dietas insuficientes en calcio. Este déficit de calcio coincide con un período de rápido crecimiento óseo, y reduce la masa ósea que finalmente se logra; por tanto, esas personas están más expuestas a padecer osteoporosis.
- Los factores hormonales. Durante el decenio que sigue a la menopausia, las pérdidas anuales de masa ósea pueden llegar a ser del 2 % de hueso cortical y del 9 % de hueso esponjoso. La mujer puede perder hasta un 35 % del hueso cortical y un 50 % del hueso trabecular en los 30 a 40 años posteriores a la menopausia. Por tanto, no debe extrañar que una de cada dos mujeres sufran una fractura osteoporótica, cosa que sólo ocurre en uno de cada 40 varones. La osteoporosis posmenopáusica se caracteriza por una aceleración hormonodependiente de la pérdida de hueso que se produce en el decenio siguiente a la menopausia. El déficit de estrógenos desempeña un papel importante en este fenómeno, y la estrogénoterapia sustitutiva durante la menopausia evita esa pérdida. La acción de los estrógenos sobre la masa ósea está mediada por citocinas. Las concentraciones bajas de estrógenos aumentan la secreción de IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$  por los monocitos sanguíneos y las células de la médula ósea<sup>16,17</sup>. Estas citocinas son potentes estímulos para reclutar y hacer funcionar a los osteoclastos. También aparece una actividad compensadora de los osteoblastos, pero es insuficiente, dando lugar a lo que se conoce como osteoporosis de recambio elevado.

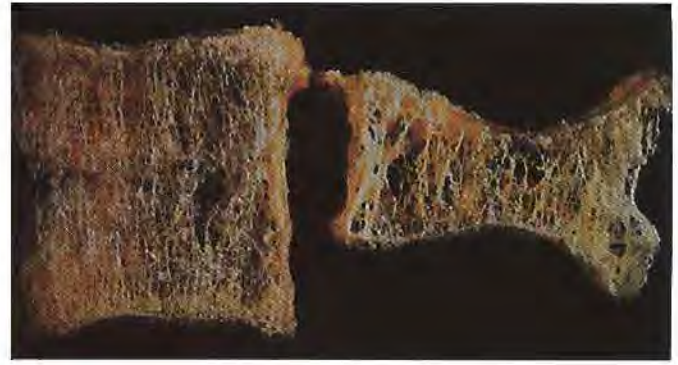


Figura 28-9

Osteoporosis de un cuerpo vertebral (a la derecha) aplastado por las fracturas de compresión, en comparación con un cuerpo vertebral normal. Obsérvese, en la vértebra osteoporótica, la pérdida característica de trabéculas horizontales y el engrosamiento de las trabéculas verticales.

debido a la resorción subperióstica y endóstica, y los sistemas de Havers se ensanchan y, en casos intensos, se agrandan tanto que la cortical parece hueso trabecular. El hueso que queda tiene una composición normal.

**Evolución clínica.** Las manifestaciones clínicas del déficit estructural del esqueleto dependen de los huesos que resultan afectados. Las fracturas vertebrales que a menudo aparecen en las regiones dorsal y lumbar son dolorosas. Las fracturas en distintos niveles pueden causar una disminución considerable de la estatura y varias deformidades, como lordosis lumbar y cifoescoliosis. Con frecuencia, aparecen complicaciones en las fracturas abiertas del cuello del fémur, la pelvis o la columna, tales como embolia pulmonar y neumonía, y son la causa de 40 000 a 50 000 muertes anuales.

La osteoporosis no puede diagnosticarse con seguridad mediante radiografías simples hasta que se pierde un 30 a 40 % de la masa ósea, y la determinación de las concentraciones en plasma del calcio, fósforo y fosfatasa alcalina carecen de valor diagnóstico. La osteoporosis es, por ese motivo, un proceso difícil de diagnosticar con seguridad, pues no produce síntomas hasta que la fragilidad ósea está muy avanzada. Actualmente, la mejor manera de evaluar la cuantía de la masa ósea perdida consiste, aparte de la biopsia, en usar las técnicas de imágenes radiográficas especializadas, como la absorciometría de fotón único, la absorciometría de energía dual y la tomografía computarizada cuantitativa, que permiten medir la densidad ósea.

## Enfermedades debidas a alteraciones funcionales de los osteoclastos

### OSTEOPETROSIS

La osteopetrosis es un grupo de enfermedades hereditarias raras debidas a trastornos de la función osteoclástica, que producen una esclerosis difusa y simétrica del esqueleto (Fig. 28-10).

**MORFOLOGÍA.** La osteoporosis posmenopáusica y senil (Fig. 28-9) afecta a todo el esqueleto, pero ciertas regiones se alteran más que otras. En la osteoporosis posmenopáusica, la actividad osteoclástica es más intensa en los huesos o partes del hueso que tienen más superficie, como la porción esponjosa de los cuerpos vertebrales. Las trabéculas osteoporóticas adelgazan y pierden sus conexiones, dando lugar a la aparición de microfracturas progresivas que acaban en el colapso vertebral. En la osteoporosis senil, la cortical osteoporótica sufre adelgazamiento



Figura 28-10

Radiografía del miembro superior de un paciente con osteopetrosis. Los huesos presentan una esclerosis difusa, y las metáfisis distales del cúbito y el radio son toscas y poco modeladas (deformidad en matraz de Erlenmeyer).

El término *osteopetrosis* se acuñó debido al carácter pétreo del hueso; sin embargo, los huesos son anormalmente frágiles y se fracturan como una barra de tiza. Este proceso, conocido también como *enfermedad de los huesos mármóreos* y *enfermedad de Albers-Schönberg*, ofrece algunas variedades según su forma de heredarse y sus manifestaciones clínicas. Las más frecuentes son la forma maligna autosómica recesiva y la forma benigna autosómica dominante.

**Patogenia.** En la mayoría de los casos, se desconoce la naturaleza exacta del trastorno funcional de los osteoclastos. Una excepción la constituye la variedad asociada al déficit de *anhidrasa carbónica II*. Esta enzima es necesaria para que los osteoclastos y las células del túbulo renal excreten hidrogeniones y acidifiquen su entorno. Cuando falta esta enzima, los osteoclastos no pueden solubilizar y reabsorber la matriz, ni las células tubulares renales pueden acidificar la orina. Hay otra forma de la enfermedad en la que se sospecha que los osteoclastos no pueden formar superóxidos; estos pacientes han mejorado algo al administrarles interferón gamma. En los animales, la osteopetrosis puede causarla también una infección retroviral, una mutación del gen que codifica el M-CSF, y las mutaciones del gen *c-src*<sup>18</sup>. Es probable que algunos de estos mecanismos intervengan también en la enfermedad humana.

**MORFOLOGÍA.** Los cambios morfológicos de la osteopetrosis se explican por la actividad insuficiente de los osteoclastos. Macroscópicamente, los huesos no tienen canal medular y existe un engrosamiento redondeado de las epífisis de los huesos largos (deformidad en matraz de Erlenmeyer). Los orificios de los nervios son pequeños y comprimen los troncos nerviosos a su salida. La esponjosa primaria, que normalmente desaparece durante el crecimiento, persiste y ocupa la cavidad medular sin dejar espacio para la médula hematopoyética ni permitir la formación de trabéculas maduras (Fig. 28-11). El hueso que se forma no se remodela y suele tener estructura reticular. Al final, estas alteraciones intrínsecas hacen que el hueso sea frágil. Histológicamente, no hay alteraciones constantes del número de osteoclastos; se han publicado casos con aumento, disminución o con un número normal de estas células.

**Manifestaciones clínicas.** La forma maligna autosómica recesiva suele manifestarse en la vida intrauterina o poco después de nacer. Se observan con frecuencia fracturas, anemia e hidrocefalia, que provocan la muerte en el período posnatal. Quienes sobreviven padecen durante la lactancia problemas de los nervios craneales (atrofia óptica, sordera, parálisis facial), así como infecciones repetidas y frecuentemente mortales por hematopoyesis insuficiente de origen extramedular. La hematopoyesis extramedular también produce hepatosplenomegalia intensa. La forma benigna autosómica dominante puede pasar desapercibida hasta la adolescencia o la vida adulta, descubriéndose únicamente al realizar radiografías después de sufrir fracturas repetidas. Estos pacientes pueden tener también anemia y signos más leves de déficit de los nervios craneales.

Como los osteoclastos proceden de las células precursoras de los monocitos medulares, el trasplante de médula ósea proporciona a los pacientes afectados las células progenitoras ca-



Figura 28-11

Corte de la diáfisis proximal de la tibia de un feto con osteopetrosis. La corteza (1) se está formando, y la cavidad medular (2) está anormalmente llena de esponjosa primaria que sustituye a los elementos hematopoyéticos.

paces de producir osteoclastos funcionalmente normales. Realizando estudios de seguimiento a los pacientes trasplantados se ha comprobado que retroceden muchas de sus alteraciones esqueléticas.

## ENFERMEDAD DE PAGET (OSTEÍTIS DEFORMANTE)

Esta singular enfermedad esquelética puede definirse como una *collage de locura de la matriz ósea*. Al principio, la enfermedad de Paget se caracteriza por zonas de resorción osteoclástica violenta, seguida por un período de formación intensiva de hueso. El resultado final, cuando la actividad de las células óseas se apacigua, es un *aumento de la masa ósea*. El hueso neoformado ofrece una estructura desordenada y poco sólida. *Esta serie de fenómenos repetidos y superpuestos sirve de base para dividir a la enfermedad de Paget en: 1) una primera fase osteolítica, seguida de 2) una fase mixta, osteoclástica-osteoblástica, que finaliza con el predominio de la actividad osteoclástica y da paso finalmente a 3) la fase de osteoesclerosis quiescente, quemada o inactiva* (Fig. 28-12).

La enfermedad de Paget suele comenzar hacia la mitad de la vida adulta y a partir de entonces se vuelve cada vez más frecuente. Un aspecto interesante es lo mucho que varía su prevalencia tanto dentro de algunos países como en todo el mundo. Así, la enfermedad de Paget es bastante frecuente en la población blanca del Reino Unido, Francia, Austria, zonas de Alemania, Australia, Nueva Zelanda y EE.UU. La incidencia exacta es difícil de determinar, pero se calcula que afecta del 5 al 11 % de la población adulta de esos países. En cambio, la enfermedad de Paget es rara en la población de origen escandinavo, en China, Japón y en África.

**Patogenia.** Cuando sir James Paget describió esta entidad en 1876, atribuyó las alteraciones esqueléticas a un proceso inflamatorio, de ahí el nombre de *osteítis deformante*. Resulta irónico que, después de proponerse numerosas hipótesis, la del propio Paget quizá acabe siendo la correcta. Los datos actuales sugieren que la causa de la enfermedad de Paget es la infección por un virus lento del grupo *paramixovirus*. Esto relaciona a la enfermedad de Paget con otras enfermedades por virus lentos, como la leucoencefalitis esclerosante subaguda, producida por esa misma familia de virus (Capítulo 30). En el citoplasma y los núcleos de los osteoclastos se han encontrado partículas virales que se parecen a las nucleocápsides de los paramixovirus, y mediante análisis inmunológicos se han encontrado antígenos relacionados con el virus del sarampión y del virus sincitial respiratorio (dos paramixovirus) en los osteoclastos de los huesos afectados. Además, se han identificado transcritos del virus del sarampión en las células de las unidades formadoras de colonias de granulocitos-monocitos, y en las células mononucleares de la sangre periférica de los pacientes con enfermedad de Paget<sup>19</sup>. Hay hipótesis que indican que el virus invade al osteoblasto, y éste permite el contagio del osteoclasto. Sin embargo, sólo se han identificado partículas virales en los osteoclastos. Además, en las células infectadas, los retrovirus de tipo paramixovirus pueden inducir la secreción de IL-6, una citocina que es producida en gran cantidad por los osteoblastos y que es un potente factor estimulante del reclutamiento de los osteoclastos y de su actividad reabsorptiva<sup>20</sup>. Pese a lo interesantes que puedan ser estas observaciones, hasta la fecha no se ha aislado ningún virus en los tejidos afectados.

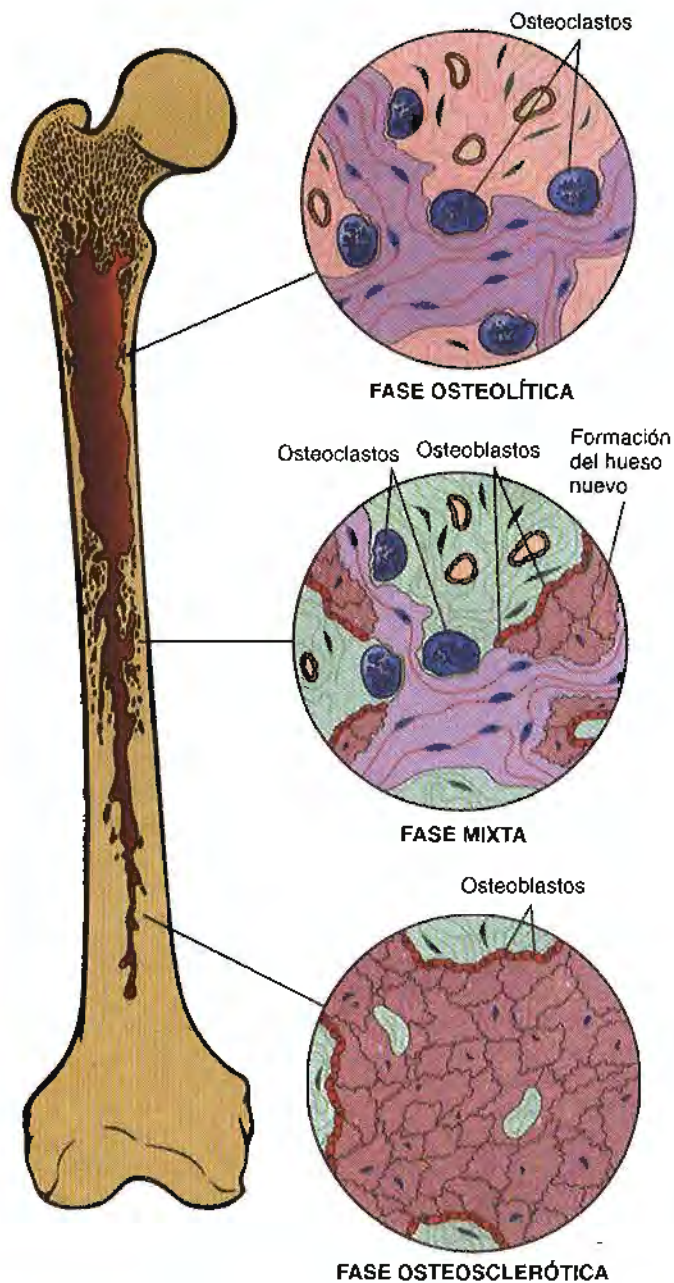


Figura 28-12

Representación esquemática de la enfermedad de Paget ósea mostrando las tres fases evolutivas de la enfermedad.

**MORFOLOGÍA.** La enfermedad de Paget es un proceso focal cuyas fases de desarrollo presentan notables variaciones en distintos puntos del sistema óseo. El sello histológico característico es el **aspecto en mosaico** del hueso laminar. Este mosaico, o especie de rompecabezas, se debe a las marcadas líneas de cemento que rodean a las unidades de hueso laminar orientadas al azar (Fig. 28-13A). En la fase lítica inicial, hay oleadas de actividad osteoclástica y muchas lagunas de reabsorción. Los osteoclastos son

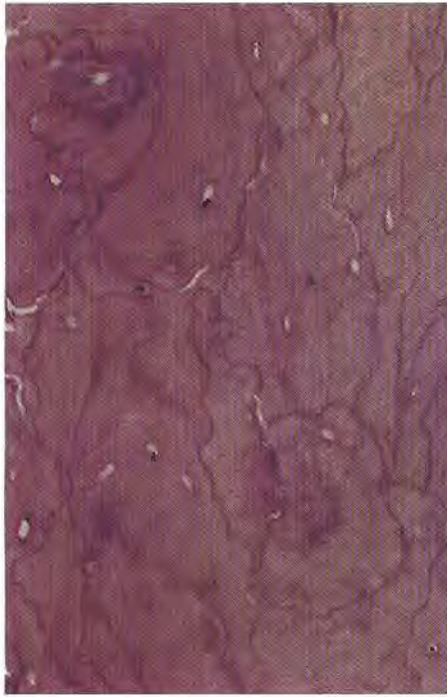


Figura 28-13

Patrón en mosaico del hueso laminar, patognomónico de la enfermedad de Paget.

anormalmente grandes y tienen muchos núcleos, más de los 10 a 12 habituales, pudiendo llegar a 100. En la fase mixta, todavía quedan osteoclastos pero ya hay muchas superficies óseas recubiertas por osteoblastos muy visibles. La médula próxima a la superficie del hueso en formación es sustituida por tejido conjuntivo laxo que contiene células osteoprogenitoras y numerosos vasos sanguíneos, que llevan los nutrientes a los sitios de gran actividad metabólica y recogen los catabolitos que allí se generan. El hueso neoformado puede ser esponjoso o laminar pero, en último término, todo él se remodela y se convierte en hueso laminar. A medida que se desarrolla el mosaico y se reduce la actividad celular, el tejido fibroso-vascular de revestimiento se pierde y es sustituido por médula ósea normal. Al final, el hueso queda convertido en una caricatura de sí mismo: es más grande de lo normal y está formado por trabéculas toscamente engrosadas (Fig. 28-13B), mientras que la cortical es blanda y porosa y carece de estabilidad estructural. Estos rasgos convierten al hueso en un tejido vulnerable a la deformación y a las fracturas por acción de las sobrecargas.

**Evolución clínica.** La enfermedad de Paget afecta a uno o más huesos. Hay un 15 % de casos monostóticos (tibia, ilion, fémur, cráneo, vértebras, húmero) y el resto son poliostóticos (pelvis, columna, cráneo). El proceso afecta al esqueleto axial o a la parte proximal del fémur en un 80 % de casos. Ningún hueso se libra, pero es raro que afecte a las costillas, al peroné y a los pequeños huesos de las manos y los pies.

Con frecuencia se puede hacer el diagnóstico por los hallazgos radiológicos. El hueso pagético, además de aumentado de tamaño, presenta una cortical y una esponjosa de aspecto tosco y engrosado (Fig. 28-14). Muchos pacientes tienen elevaciones séricas de la fosfatasa alcalina y aumento de la excreción urinaria de hidroxiprolina. Las manifestaciones clínicas son muy variables, y dependen de la extensión y localización de la enfermedad. La mayoría de los casos son leves y se descubren casualmente en una exploración radiográfica. Sin embargo, la enfermedad de Paget puede provocar varias complicaciones esqueléticas, neuromusculares y cardiovasculares.

El dolor, localizado en el hueso afectado, es el problema más frecuente. Se debe en parte a microfracturas y en parte al crecimiento óseo excesivo, que comprime las raíces raquídeas y los nervios craneales. El crecimiento excesivo del esqueleto craneofacial puede causar *leontiasis ósea* y un cráneo tan pesado que el paciente tiene dificultades para mantenerse erguido. El hueso pagético débil puede producir invaginación de la base del cráneo (*platibasia*) y comprimir las estructuras de la fosa posterior. El aumento de peso corporal produce incurvación hacia adelante de ambos fémures y tibias y deforma las cabezas femorales, dando lugar a la aparición de *artrosis secundaria intensa*. La siguiente complicación por orden de frecuencia son las fracturas en *barra de tiza*, que suelen producirse en los huesos largos de los miembros inferiores. Las fracturas por compresión de la columna producen cifosis y lesión de la médula espinal. La vascularización excesiva del hueso pagético produce calor perceptible en la piel que lo cubre, y en las formas poliostóticas graves de la enfermedad, el abundante flujo sanguíneo se comporta como una fístula arteriovenosa que acarrea insuficiencia cardíaca con gasto cardíaco elevado o la agravación de una cardiopatía subyacente.

En el hueso pagético aparecen diversos procesos tumorales y pseudotumorales. Entre las lesiones benignas se encuentran el tumor de células gigantes, el granuloma reparador de células gigantes y las masas de hematopoyesis extraósea. La complicación más temida es el desarrollo de un sarcoma, que aparece en un 5 a 10 % de los pacientes con formas poliostóticas graves. Estos sarcomas suelen ser osteosarcomas, histiocitomas fibrosos malignos o condrosarcomas<sup>21</sup>, y se localizan en la pelvis, el cráneo y la columna. Si no hay transformación maligna, la enfermedad de Paget no suele ser un proceso serio ni compromete la vida. La mayoría de los pacientes tienen síntomas leves que desaparecen fácilmente administrando calcitonina y difosfonatos.

## Enfermedades asociadas a una homeostasis mineral anormal

### RAQUITISMO Y OSTEOMALACIA

El raquitismo y la osteomalacia representan un grupo de enfermedades de etiología variada que se caracterizan por un defecto de mineralización de la matriz, relacionado casi siempre con la falta de vitamina D o con algún trastorno de su metabolismo. El término *raquitismo* se refiere a un trastorno del crecimiento óseo de los niños que produce unas deformidades características del esqueleto. En el adulto, este proceso se llama



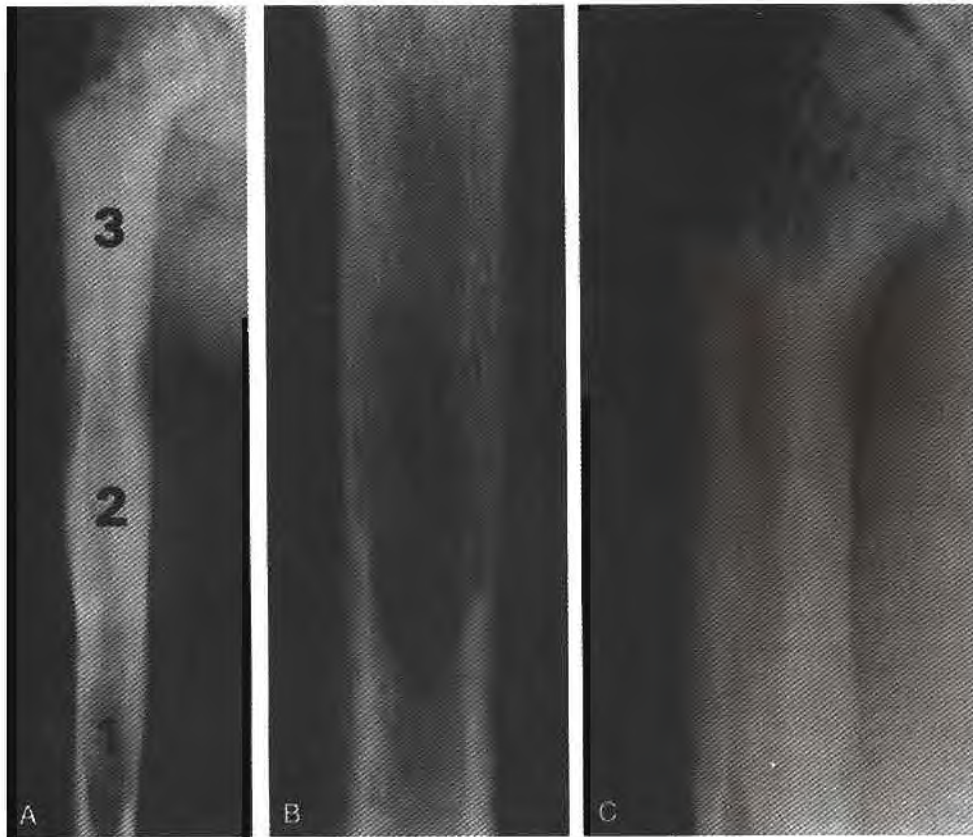


Figura 28-14

Enfermedad de Paget del húmero. A, Las tres fases sucesivas: 1) lítica, 2) mixta, y 3) esclerótica. B, Primer plano del área 1, o fase lítica. En el área 2, o fase mixta (parte superior de B), se observa resorción central y endostal de la cortical y su sustitución por hueso nuevo, menos compacto. C, Área 3, o fase esclerótica, con engrosamiento irregular del hueso cortical y trabecular. (De Mالدague B, Malghem J: Dynamic radiologic pattern of Paget's disease of bone. Clin Orthop 217: 127, 1987.)

ma *osteomalacia*, porque el hueso que se forma en la remodelación está poco mineralizado. Esto se traduce en osteopenia y predisposición a las fracturas por estrés mínimos. El raquitismo y la osteomalacia se estudian en el Capítulo 10.

## HIPERPARATIROIDISMO

El hiperparatiroidismo puede ser primario o secundario, según se indicó en el Capítulo 26. El hiperparatiroidismo primario se debe a hiperplasia autónoma o un tumor de las paratiroides, que generalmente es un adenoma, mientras que el hiperparatiroidismo secundario suele deberse a estados prolongados de hipocalcemia que producen hipersecreción compensadora de la hormona paratiroidea. Cualquiera que sea su origen, las concentraciones elevadas de hormona paratiroidea son detectadas por los receptores de los osteoblastos que, seguidamente, liberan mediadores que estimulan la actividad osteoclástica. Así, a través de una cadena de señales, las manifestaciones óseas del hiperparatiroidismo tienen su origen en la persistencia de la resorción ósea osteoclástica. Conviene señalar los siguientes aspectos:

- Como en toda osteopatía metabólica, el hiperparatiroidismo afecta a todo el esqueleto, aunque algunos sitios se alteran más que otros.
- Las alteraciones anatómicas del hiperparatiroidismo intenso, conocidas como *osteitis fibrosa quística*, se observan ya pocas veces porque en la actualidad el hiperparatiroidismo se está diagnosticando y tratando precozmente por razones que ya se expusieron.

- El hiperparatiroidismo secundario no suele ser tan grave ni tan prolongado como el hiperparatiroidismo primario; por tanto, las alteraciones esqueléticas suelen ser más leves.

**MORFOLOGÍA.** Por razones desconocidas, la actividad osteoclástica exagerada del hiperparatiroidismo afecta al hueso cortical (subperióstico, de las osteonas y del endostio) más intensamente que al hueso esponjoso. La resorción subperióstica produce adelgazamiento de la cortical y pérdida de la lámina dura que rodea a los dientes. La imagen radiológica, que es prácticamente diagnóstica de hiperparatiroidismo, se observa principalmente en la cara radial de la falange media de los dedos índice y medio. La resorción ósea intracortical se debe a una disposición en ariete de los osteoclastos, que erosionan los conductos de Havers y de Volkmann y los van ensanchando. Estos conos de erosión cortical son característicos del hiperparatiroidismo. En el hueso esponjoso, los osteoclastos labran túneles que discoran longitudinalmente la parte central de las trabéculas, produciendo una imagen de raíles del tren y lo que se conoce como **osteitis disecante** (Fig. 28-15). El correspondiente signo radiográfico es la menor densidad ósea u osteopenia. Como la resorción y formación de hueso son dos procesos acoplados, no debe extrañar que en el hiperparatiroidismo haya también aumento de la actividad osteoblástica. En las áreas con células óseas en actividad, los espacios medulares que rodean a las superficies afectadas son reemplazados por tejido fibrovascular.

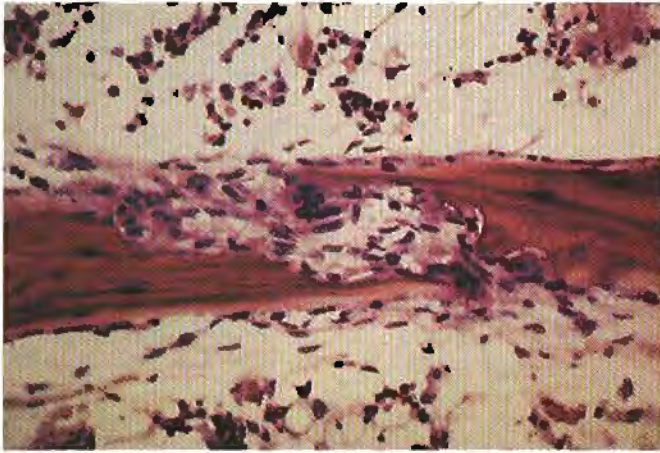


Figura 28-15

Hiperparatiroidismo con osteoblastos destruyendo el centro de una trabécula (osteitis disecante).

Se producen hemorragias secundarias y microfracturas que estimulan la llegada de macrófagos multinucleados y un crecimiento de tejido fibroso reactivo que forma una masa evidente conocida como tumor pardo (Fig. 28-16). El color marrón de esta lesión reactiva se debe a sus vasos, a las hemorragias y al depósito de hemosiderina. Es frecuente que estas lesiones sufran degeneración quística. La mezcla de mayor actividad celular, fibrosis peritrabecular y tumores pardos quísticos es un cuadro característico de hiperparatiroidismo grave que se conoce como **osteítis fibroquística generalizada (enfermedad ósea de von Recklinghausen)**.

La disminución de la masa ósea predispone a las fracturas, a las deformidades secundarias al esfuerzo de cargar pesos, y a dolores y trastornos funcionales de las articulaciones cuando se alteran las líneas de fuerza que soportan normalmente el peso. Si se combate el hiperparatiroidismo, las alteraciones óseas pueden retroceder considerablemente o desaparecer por completo.

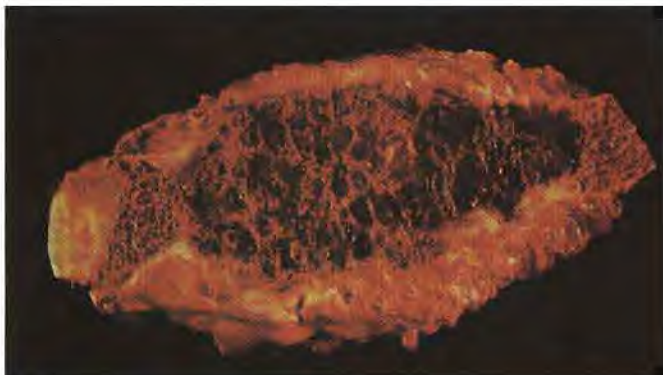


Figura 28-16

Costilla extirpada, con un tumor pardo expansivo adyacente al cartílago costal.

## OSTEODISTROFIA RENAL

El término *osteodistrofia renal* se emplea para describir conjuntamente todas las alteraciones esqueléticas de las enfermedades renales, entre ellas: 1) aumento de la resorción ósea por los osteoclastos, que se asemeja a la osteítis fibroquística, 2) retraso de la mineralización ósea (osteomalacia), 3) osteoesclerosis, 4) retraso del crecimiento, y 5) osteoporosis. Son bien conocidas las relaciones que existen entre la insuficiencia renal, el hiperparatiroidismo secundario y los trastornos del metabolismo de la vitamina D, y a medida que los avances técnicos han prolongado la vida de los pacientes con nefropatías, su repercusión sobre la homeostasis ósea ha adquirido mayor importancia clínica.

Las distintas alteraciones se dividen en dos grandes grupos de trastornos óseos que afectan a los pacientes con insuficiencia renal en fase terminal<sup>22</sup>. La *osteodistrofia de recambio elevado* se caracteriza por aumento de la resorción y formación óseas, predominando la primera. Por el contrario, la *enfermedad aplásica o de recambio bajo* se manifiesta por intensa disminución de la mineralización, formación y resorción óseas. Muchos pacientes padecen formas mixtas de estos procesos.

**Patogenia.** La patogenia de las lesiones óseas mixtas puede resumirse así:

- La insuficiencia renal crónica produce *retención de fosfatos* e hiperfosfatemia.
- La hiperfosfatemia induce, a su vez, *hiperparatiroidismo secundario*, pues los fosfatos parece que regulan directamente la secreción de hormona paratiroidea.
- Aparece hipocalcemia cuando descienden los niveles de 1,25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub> (1,25-[OH]D<sub>3</sub>) por unos riñones enfermos que no pueden convertir el metabolito 25-(OH)D<sub>3</sub> de la vitamina D; por inhibición de la hidroxilasa renal que interviene en el paso de 25-(OH)D<sub>3</sub> a otro metabolito más activo, el 1,25-(OH)D<sub>3</sub>, por acción de las concentraciones elevadas de fósforo; y por la menor absorción de calcio en el intestino consecutiva a los niveles bajos de 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>.
- La secreción de hormona paratiroidea aumenta mucho con cualquier concentración de calcio sérico. La 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> inhibe la expresión del gen y la secreción de la hormona paratiroidea; en la insuficiencia renal, disminuye la unión de la 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> a las células paratiroideas; y existe menor degradación y excreción de hormona paratiroidea debida al compromiso de la función renal.
- El *hiperparatiroidismo secundario* resultante aumenta la función osteoclástica.
- La *acidosis metabólica* asociada a la insuficiencia renal estimula la resorción ósea y la liberación de hidroxapatita cálcica por la matriz.
- Otros factores importantes en la génesis de la osteodistrofia renal son la acumulación de hierro en el hueso y el depósito de aluminio en los sitios de mineralización. El *depósito de aluminio*, en especial, ha sido objeto de mucha atención debido a su origen iatrogénico. El aluminio se encuentra en las soluciones de la diálisis preparadas con agua rica en aluminio y en los fármacos fijadores de fosfatos que llevan aluminio y se administran por vía oral. El aluminio dificulta el depósito de hidroxapatita cálcica y por eso provoca osteomalacia. El aluminio no sólo es tóxico para el hueso, sino que también está implicado en la encefalopatía de la

diálisis y en la anemia microcítica de los pacientes con insuficiencia renal crónica.

- Otra complicación que se asocia a la osteodistrofia renal es el depósito de masas de *amiloide* en el hueso y las estructuras periarticulares. La amiloide se forma a partir de la  $\beta_2$ -microglobulina, que aumenta en el suero de los pacientes tratados prolongadamente con hemodiálisis (Capítulo 7).

## Fracturas

Las fracturas, traumáticas o no, son uno de los procesos patológicos que afectan al hueso con más frecuencia. Las fracturas pueden ser: *completas* o *incompletas*; *cerradas* (*simples*), cuando el tejido que las cubre está indemne; *compuestas*, cuando el foco de fractura *comunica* con la superficie de la piel; *cominutas*, cuando hay astillas o esquirlas óseas; o *con desplazamiento*, cuando los extremos óseos no están alineados. Si la fractura se produce sobre un hueso previamente enfermo, se conoce como *fractura patológica*. Una *fractura por sobrecarga* es la que aparece lentamente después de un período de ejercicio físico durante el cual se somete al hueso a esfuerzos o cargas repetidas, como en un entrenamiento deportivo o en una marcha militar campo a través.

El hueso goza de una capacidad singular para repararse a sí mismo reactivando el proceso que normalmente tiene lugar durante la embriogénesis. Este proceso es una cascada exquisitamente regulada en la que pueden distinguirse fases de carácter histológico, bioquímico y biomecánico que se superponen. La finalización de cada etapa pone en marcha la siguiente, y esto se consigue gracias a una serie de interacciones y comunicaciones entre los diversos elementos constituyentes, celulares y acelulares, de la zona que se está curando.

- Inmediatamente después de la fractura, la rotura de los vasos sanguíneos produce un hematoma que ocupa la línea de fractura y rodea el área ósea lesionada. Esto proporciona también una malla de fibrina, que ayuda a cerrar el foco de fractura y al mismo tiempo permite la llegada de células inflamatorias y el crecimiento de fibroblastos y nuevos capilares. Simultáneamente, la desgranulación de las plaquetas y las células inflamatorias que emigran al foco liberan PDGF, TGF- $\beta$ , FGF e IL, que activan a las células osteoprogenitoras del periostio, la cavidad medular y los tejidos blandos circundantes, y estimulan la actividad osteoclástica y osteoblástica<sup>21</sup>. De esa manera, hacia el final de la primera semana, el hematoma se está organizando, los tejidos vecinos se han preparado para producir la futura matriz y los extremos del hueso fracturado se están remodelando. Este tejido fusiforme todavía sin calcificar, llamado *procallo* o *callo de tejido blando*, sirve en parte para que los extremos óseos queden fijos aunque el hueso no posea todavía la rigidez estructural suficiente para soportar pesos.
- A continuación, las células osteoprogenitoras activadas forman trabéculas subperiósticas de hueso no laminar dispuestas perpendicularmente al eje cortical y dentro de la cavidad medular. Las células mesenquimatosas activadas de los tejidos blandos que rodean al foco de fractura también pueden diferenciarse en condroblastos capaces de formar cartilago fibroso y hialino que envuelve al foco de

fractura. Ahora bien, no todas las fracturas tienen cartilago como componente del callo. En las fracturas no complicadas, el tejido de reparación alcanza su máximo desarrollo al final de la segunda o tercera semana, y ayuda a estabilizar la fractura, pero todavía no es lo bastante resistente para soportar pesos. A medida que el hueso reticular reactivo (intramedular y subperióstico) se aproxima al cartilago recién formado en el foco de fractura, el cartilago experimenta una osificación encondral análoga a la que ocurre normalmente en la placa de crecimiento. De esta forma, los extremos del hueso fracturado se fusionan gracias a un *callo óseo*, que cuando se mineraliza aumenta en rigidez y resistencia hasta el punto de ser capaz de tolerar una carga o peso moderado (Fig. 28-17).

- En las primeras fases de la formación del callo se produce un exceso de tejido fibroso, de cartilago y de hueso. Si los extremos óseos no están perfectamente alineados, el callo es más voluminoso en el lado cóncavo del foco de fractura. A medida que el callo madura y transmite las fuerzas generadas por el peso, se produce la resorción de las partes que no soportan esas fuerzas, y de esa manera el callo disminuye de tamaño hasta que se restablece la forma y el perfil del hueso fracturado. También se recupera la cavidad medular y, una vez terminado todo esto, puede ser imposible demostrar el sitio donde se produjo la fractura.

Es fácil que la serie de fenómenos que permiten la curación de una fractura se vean entorpecidos o incluso anulados. Así, es frecuente que las fracturas cominutas y con desplazamiento dejen alguna deformidad. Los fragmentos desvitalizados del hueso astillado tienen que reabsorberse, y esto retrasa la curación, aumenta el tamaño del callo y exige mucho tiempo para remodelarse, lo que prácticamente equivale a una deformidad permanente. Si la inmovilización es inadecuada, se producen movimientos constantes del foco de fractura que impiden que se formen los elementos normales del callo. La consecuencia es que el callo puede quedar formado principalmente por tejido fibroso y cartilago, y esto perpetúa la inestabilidad y provoca retraso o falta completa de la unión o fusión ósea. Si la falta de fusión permite una movilidad excesiva del foco de fractura, la parte central del callo sufre una degeneración quística, y la superficie luminal puede incluso quedar recubierta por células de tipo sinovial, que dan lugar a una falsa articulación o *pseudoartrosis*. En estos casos de falta de unión o pseudoartrosis, es posible reiniciar la curación normal si se extirpan los tejidos blandos interpuestos y si se estabiliza el foco de fractura. Otro obstáculo serio para la curación es la *infección* del foco, que es un riesgo en las fracturas abiertas y cominutas. La infección hay que erradicarla si se quiere conseguir la fusión ósea. La reparación ósea también puede fracasar si hay concentraciones insuficientes de calcio o fósforo, déficit de vitaminas, infecciones generales, diabetes o insuficiencia vascular.

En general, en los niños y adultos jóvenes, que tienen casi siempre fracturas no complicadas, se puede prever una reparación prácticamente perfecta de estas lesiones. En las personas de más edad, donde las fracturas suelen producirse como complicación de alguna otra enfermedad (p. ej., osteoporosis, osteomalacia), la reparación no es tan perfecta y es frecuente que exija el empleo de artificios mecánicos de inmovilización para favorecer la curación.

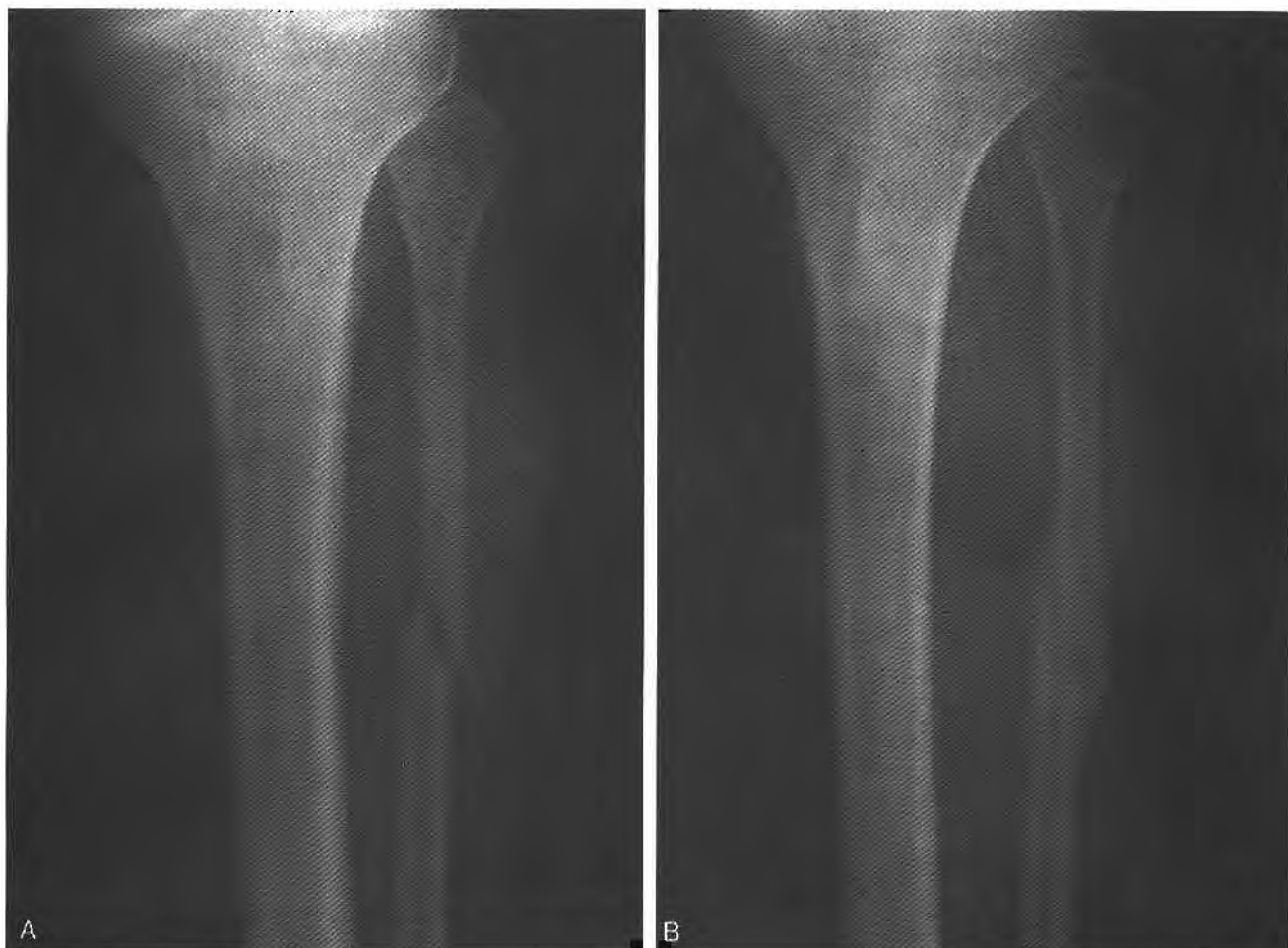


Figura 28-17

A. Fractura reciente del peroné. B. Formación de un gran callo 6 semanas después. (Cortesía de la Dra. Barbara Weissman, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

## Osteonecrosis (necrosis avascular)

El infarto óseo y medular es un acontecimiento bastante frecuente que puede afectar a la cavidad medular de las metáfisis o la diáfisis y a la región subcondral de las epífisis. Todas las formas de necrosis ósea se deben a isquemia, pero los mecanismos que producen isquemia son diversos, y pueden consistir en: 1) sección mecánica de los vasos (fractura), 2) corticosteroides, 3) trombosis y embolias (por burbujas de nitrógeno en el síndrome de descompresión) (Capítulo 10), 4) lesiones vasculares (vasculitis, radioterapia), 5) aumento de la presión intraósea con compresión vascular, y 6) hipertensión venosa<sup>24</sup>. No obstante, aunque los procesos patológicos asociados a los infartos óseos son variados (Tabla 28-5), hay muchos casos en que la etiología de la necrosis es dudosa. Fuera de las fracturas, la mayoría de las osteonecrosis son idiopáticas o aparecen después de administrar corticosteroides. La base fisiopatológica de los infartos óseos producidos por los esteroides no está clara. Aparecen después de un tratamiento con esteroides en dosis altas pero de breve duración, con dosis menores a largo plazo e incluso con inyecciones intraarticulares.

**MORFOLOGÍA.** Los hallazgos anatomopatológicos de la necrosis ósea son similares, independientemente de su causa. En los infartos medulares, la necrosis es moteada y afecta al hueso esponjoso y a la médula.

Tabla 28-5. TRASTORNOS ASOCIADOS A OSTEONECROSIS

- Idiopática
- Traumatismos
- Administración de corticoides
- Infecciones
- Alteraciones de la presión atmosférica
- Radioterapia
- Enfermedades del tejido conjuntivo
- Embarazo
- Enfermedad de Gaucher
- Drepanocitosis y otras anemias
- Abuso del alcohol
- Pancreatitis crónica
- Tumores
- Trastornos epifisarios

La cortical no suele alterarse porque las colaterales mantienen el riego sanguíneo. En los infartos subcondrales, se necrosa un fragmento triangular o cuneiforme de tejido cuya base está formada por la placa ósea subcondral, y su vértice corresponde al centro de la epífisis. El cartilago articular que recubre esa porción sigue viable porque se nutre a partir del líquido sinovial. El hueso muerto, que se reconoce por sus lagunas vacías, está rodeado de adipocitos necróticos que a menudo se rompen y liberan sus ácidos grasos; éstos, al combinarse con el calcio, forman jabones cálcicos que pueden persistir toda la vida. Durante el proceso curativo, los osteoclastos reabsorben las trabéculas necróticas; sin embargo, las que quedan sirven de armazón para el depósito de hueso nuevo vivo gracias a un proceso llamado **sustitución progresiva**. En los infartos subcondrales, el ritmo de esta sustitución progresiva es demasiado lento para ser eficaz y por eso acaba produciéndose colapso del hueso esponjoso necrosado y desorganización del cartilago articular (Fig. 28-18).

**Evolución clínica.** Los síntomas dependen de la localización y extensión del infarto. Normalmente, los infartos subcondrales producen dolor crónico que al principio aparece sólo con el ejercicio, pero luego se vuelve cada vez más constante hasta que finalmente hay dolor en reposo. Por el contrario, los infartos medulares son asintomáticos salvo si son grandes, como ocurre en la enfermedad de Gaucher, el síndrome de descompresión y las hemoglobinopatías. Los infartos medulares suelen permanecer estables a lo largo del tiempo y rara vez sufren transformación maligna. Sin embargo, es frecuente que los infartos subcondrales se colapsen y predispongan a una artrosis secundaria grave. De los 500 000 implantes articulares que se realizan anualmente en EE.UU., más del 10 % se destinan a tratar las complicaciones de la osteonecrosis.



Figura 28-18

Cabeza del fémur con un área cuneiforme subcondral de osteonecrosis de color amarillo pálido. El espacio que queda entre el cartilago articular, por arriba, y el hueso, por abajo, se debe a fracturas por compresión de trabéculas que no han sido reparadas.

## Infecciones: Osteomielitis

La *osteomielitis* es una inflamación del hueso y la médula ósea y lo habitual es que este término implique, prácticamente siempre, la existencia de infección. La osteomielitis puede ser una complicación de cualquier infección general, pero a menudo es el único foco infeccioso que se manifiesta de forma aparentemente primaria. Toda clase de microorganismos, virus, parásitos, hongos y bacterias, pueden producir osteomielitis, pero las formas causadas por ciertas bacterias piógenas y micobacterias son las más frecuentes. En EE.UU., las infecciones exóticas de inmigrantes del Tercer Mundo y las infecciones oportunistas de los pacientes inmunodeprimidos han hecho que en la actualidad sea más difícil y problemático el diagnóstico y tratamiento de las osteomielitis.

### OSTEOMIELITIS PIÓGENA

La osteomielitis piógena se debe casi siempre a bacterias que llegan al hueso: 1) por vía hematógena, 2) por propagación desde un sitio vecino, y 3) por inoculación directa. La mayoría de los casos son de origen hematógeno y afectan a los huesos largos o a los cuerpos vertebrales en personas por lo demás sanas<sup>25</sup>. La bacteriemia responsable puede aparecer por acontecimientos triviales, como una lesión oculta de la mucosa intestinal producida durante la defecación, la masticación enérgica de alimentos duros o una infección leve de la piel.

*Staphylococcus aureus* es el agente responsable del 80 al 90 % de los casos de osteomielitis piógenas en los que se cultiva el microorganismo causal. Su tendencia a infectar el hueso puede estar relacionada con la expresión por esta bacteria de receptores capaces de fijar a los componentes de la matriz ósea, lo que favorece su adherencia al tejido óseo. En los pacientes con infecciones de la vía urinaria o en los drogadictos por vía intravenosa se aíslan con más frecuencia *Escherichia coli*, *Pseudomonas* y *Klebsiella*. Se observan infecciones mixtas en las formas secundarias a propagación directa o a cootaminaciones quirúrgicas, y en las fracturas abiertas. En el período neonatal, se aíslan con frecuencia *Haemophilus influenzae* y estreptococos del grupo B; por otro lado, los pacientes con drepanocitosis están predispuestos, por razones desconocidas, a las infecciones por *Salmonella*. Casi en un 50 % de los casos no se consigue aislar ningún microorganismo.

La localización de la lesión en un determinado hueso depende de su circulación sanguínea, lo que varía con la edad. En el recién nacido, los vasos metafisarios penetran en la placa de crecimiento, por lo que se suelen infectar la metafisis, la epífisis, o ambas. En los niños, lo habitual es que los microorganismos se localicen en la metafisis. Cuando la placa de crecimiento se suelda, los vasos metafisarios se unen con los epifisarios y forman una vía por la que las bacterias pueden sembrar las epífisis y el hueso subcondral del adulto.

**MORFOLOGÍA.** Los cambios morfológicos de la osteomielitis dependen de la fase (aguda, subaguda o crónica) y la localización de la infección. Las bacterias, una vez que se implantan en el hueso, proliferan e inducen una reacción inflamatoria aguda acom-

pañada de muerte celular. El hueso afectado se necrosa en las primeras 48 horas, y las bacterias y la inflamación se extienden por la diáfisis y pueden penetrar en los conductos de Havers y alcanzar el periostio. En los niños, el periostio está laxamente unido a la cortical, por lo que pueden formarse abscesos **subperiósticos** macroscópicos, que a veces se propagan a largas distancias por la superficie ósea. Al despegar y elevar el periostio, se reduce más el riego sanguíneo de la región afectada, y tanto la supuración como la lesión isquémica pueden causar una necrosis ósea segmentaria; la porción de hueso muerto se conoce como **secuestro**. La rotura del periostio produce un absceso del tejido blando que acaba formando una **fístula de drenaje**. A veces, el secuestro se desmenuza y aparecen cuerpos extraños libres que se eliminan por la fístula.

En los lactantes, y raras veces en adultos, la infección epifisaria se extiende a la articulación vecina o invade las inserciones tendinológicas o de la cápsula articular, produciendo una artritis séptica o supurada que puede causar una extensa destrucción del cartilago articular y una incapacidad permanente. Un proceso análogo afecta a las vértebras, en las que la infección destruye la placa de cartilago hialino y los discos intervertebrales, propagándose a las vértebras contiguas.

Con el tiempo, la respuesta del huésped evoluciona y, tras una primera semana de infección, predominan las células inflamatorias crónicas que liberan citoquinas capaces de estimular la resorción ósea osteoclástica, el crecimiento de tejido fibroso y el depósito de hueso reactivo en la periferia de la lesión. Una vez formado el secuestro, se puede depositar un manguito de hueso reticular o laminar reactivo, conocido como *involucro* alrededor de la porción de hueso desvitalizado (Fig. 28-19). Existen algunas variedades morfológicas de osteomielitis que, por sus características peculiares, han sido designadas con epónimos: el *absceso de Brodie* es un pequeño absceso intraóseo que suele afectar a la cortical y está cubierto por hueso reactivo; y la *osteomielitis esclerosante de Garré*, que aparece habitualmente en la mandíbula, se asocia a una formación extensa de hueso nuevo que oculta gran parte de la estructura ósea subyacente.

**Evolución clínica.** La osteomielitis hematogena puede manifestarse como una enfermedad general aguda, con malestar, fiebre, escalofríos, leucocitosis y dolor pulsátil moderado o intenso en la región afectada. A veces, los síntomas son más sutiles, y puede haber únicamente fiebre inexplicable, sobre todo en los lactantes, o bien dolor localizado y sin fiebre en los adultos. A veces, el diagnóstico se sospecha enseguida por los signos radiográficos característicos: un foco de osteólisis destructiva rodeado de una zona de esclerosis. Los hemocultivos son positivos en muchos casos no tratados, pero la mayoría de las veces se necesita una biopsia o el cultivo de una muestra del hueso para identificar al patógeno causal. El proceso suele curar combinando los antibióticos y el drenaje quirúrgico. En un 5-25 % de casos, la osteomielitis no se resuelve y la infección se vuelve crónica. La cronicidad aparece cuando hay retraso diagnóstico, desbridamiento quirúrgico insuficiente y unas defensas débiles del huésped. El curso de las for-



Figura 28-19

Fémur extirpado de un paciente con osteomielitis fistulizada. El trayecto fistuloso de la capa subperióstica del hueso neoformado viable (involucro) muestra la cortical interna primitiva necrosada (secuestro).

mas crónicas puede quedar interrumpido por brotes de agudización. Esto puede ocurrir incluso de forma espontánea, y sin causa evidente, después de que la infección haya permanecido latente durante años. Otras complicaciones de la osteomielitis crónica son: fracturas patológicas, amiloidosis secundaria, endocarditis, sepsis, desarrollo de un carcinoma epidermoide en el trayecto fistuloso y, rara vez, la aparición de un sarcoma en el hueso infectado.

## OSTEOMIELITIS TUBERCULOSA

En los países industrializados ha reaparecido la osteomielitis tuberculosa, lo que se atribuye a la llegada de emigrantes desde los países del tercer mundo y al mayor número de personas inmunodeprimidas. En los países en vías de desarrollo, los pacientes suelen ser adolescentes o adultos jóvenes, mientras que en la población estadounidense los afectados suelen ser de mayor edad salvo que exista inmunodepresión. Del 1 al 3 % de los pacientes con tuberculosis pulmonar o extrapulmonar tienen infección ósea.

**MORFOLOGÍA.** Los microorganismos proceden de un foco visceral activo y suelen ser vehiculados por la sangre. Pero también puede haber propagación por contigüidad (p. ej., desde un foco pulmonar a una costilla, o desde los ganglios traqueobronquiales a las vértebras adyacentes) o diseminación por vía linfática. No suele haber más que un foco óseo de infección y en algunos casos es la única manifestación de la tuberculosis. Al igual que las lesiones tuberculosas pulmonares, más frecuentes, dicho foco puede permanecer latente durante años antes de ser diagnosticado. En los pacientes con SIDA, la infección del hueso es, muchas veces, multifocal.

La columna (especialmente las vértebras dorsales y lumbares) en primer lugar, y después las rodillas y las caderas son las localizaciones más frecuentes de la tuberculosis ósea. La osteomielitis tuberculosa tiende a ser más destructiva y resistente que la osteomielitis plégena. La infección se propaga a grandes áreas de la cavidad medular y produce necrosis extensas. En la columna (**enfermedad de Pott**), la infección penetra en los discos intervertebrales y los destruye, afecta a muchas vértebras y se extiende a los tejidos blandos formando abscesos.

Normalmente, los pacientes refieren dolores con el movimiento, dolor local provocado por el contacto o la presión, fiebre ligera, escalofríos y pérdida de peso. En casos avanzados, puede percibirse una masa inguinal, que corresponde a un absceso frío, fluctuante, del psoas. La destrucción intensa de las vértebras provoca con frecuencia fracturas por compresión, que dan lugar a considerables deformidades en cifosis o escoliosis y a déficit neurológicos secundarios a la compresión medular y de los nervios. Otras complicaciones de la osteomielitis tuberculosa son la artritis tuberculosa, la aparición de fístulas y la amiloidosis.

## SÍFILIS ÓSEA

La sífilis (*Treponema pallidum*) y la frambesía o pian (*Treponema pertenue*) pueden afectar al hueso. Actualmente está reapareciendo la sífilis; sin embargo, la afectación ósea sigue siendo rara porque esta enfermedad se diagnostica fácilmente y se trata antes de llegar a esa etapa.

En la sífilis congénita, las lesiones óseas comienzan a aparecer hacia el 5.º mes de gestación, y al nacer ya están totalmente desarrolladas. Las espiroquetas tienden a invadir las zonas de osificación endocranal activa (osteochondritis) y el periostio (periostitis). En la sífilis adquirida, la osteopatía puede

aparecer al comienzo de la fase terciaria, es decir, 2 a 5 años después de la infección inicial. Los huesos más frecuentemente afectados son los de la nariz, paladar, cráneo y miembros, especialmente los huesos largos, como la tibia. La *tibia en sable* sífilítica se debe al depósito subperióstico masivo de hueso reactivo en la superficie anteroexterna de la tibia.

**MORFOLOGÍA.** La histología de la sífilis ósea se caracteriza por un tejido de granulación edematoso en el que existen numerosas células plasmáticas y hueso necrótico. Esta forma de respuesta se observa también en la sífilis adquirida, en la que además se encuentran gomas. Las espiroquetas pueden identificarse en el tejido inflamatorio realizando tinciones de plata especiales.

## Tumores óseos y lesiones pseudotumorales

Los tumores óseos varían por su tamaño, su aspecto y sus características histológicas, y biológicamente oscilan desde lesiones inocuas hasta un proceso rápidamente mortal. Esta diversidad obliga a hacer un diagnóstico correcto de cada tumor, a realizar una estadificación exacta de los mismos y a tratarlos adecuadamente, pero también a mantener la actividad funcional óptima de las partes del cuerpo afectadas.

La mayoría de los tumores óseos se clasifican según el tipo de célula o tejido de donde proceden. Los tumores que carecen de un equivalente tisular normal se clasifican de acuerdo con sus manifestaciones anatomoclínicas distintivas (Tabla 28-6). En general, los tumores fibrosos y productores de matriz son los más frecuentes, y entre los tumores benignos más comunes se encuentran el osteocondroma y el defecto cortical fibroso. Excluyendo a las neoplasias malignas de origen medular (mieloma, linfomas y leucemias), el osteosarcoma es el cáncer primario del hueso más frecuente, seguido por el condrosarcoma y el sarcoma de Ewing.

Tabla 28-6. CLASIFICACIONES DE LOS TUMORES ÓSEOS PRIMARIOS

Tipo histológico	Benignos	Malignos
Hematopoyéticos (40 %)		<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Mieloma</li> <li>■ Linfoma maligno</li> </ul>
Condrogénicos (22 %)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Osteocondroma</li> <li>■ Condroma</li> <li>■ Condrioblastoma</li> <li>■ Fibroma condromixóide</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Condrosarcoma</li> <li>■ Condrosarcoma indiferenciado</li> <li>■ Condrosarcoma mesenquimatoso</li> </ul>
Osteogénicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Osteoma osteoide</li> <li>■ Osteoblastoma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Osteosarcoma</li> </ul>
De origen desconocido (10 %)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Tumor de células gigantes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Tumor de Ewing</li> <li>■ Tumor de células gigantes</li> <li>■ Adamantinoma</li> </ul>
Origen histiocítico	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Histiocitoma fibroso</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Histiocitoma fibroso maligno</li> </ul>
Fibrogénicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Defecto fibroso (fibroma) metafásico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Fibroma desmoplásico</li> <li>■ Fibrosarcoma</li> </ul>
De la notocorda		<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Cordoma</li> </ul>
Vasculares	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Hemangioma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Hemangioperitelioma</li> <li>■ Hemangiopericitoma</li> </ul>
Lipogénicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Lipoma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Liposarcoma</li> </ul>
Neurogénicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Neurilemoma</li> </ul>	

Porcentajes de cada tipo tomados de Unni KK: Dahlin's Bone Tumors, 5th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996, p 4; con autorización de la Fundación Mayo.

No se conoce la incidencia exacta de cada tipo de tumor óseo porque muchas lesiones benignas no se biopsian. Los tumores benignos superan en número a sus equivalentes malignos al menos en varios centenares de veces, y alcanzan su máxima frecuencia en los tres primeros decenios de la vida; sin embargo, un tumor óseo en un anciano es probable que sea maligno. En EE.UU. se diagnostican anualmente unos 2100 casos nuevos de osteosarcoma, y este tumor produce aproximadamente 1300 muertes anuales.

En conjunto, estas neoplasias aparecen a cualquier edad y pueden afectar prácticamente a cualquier hueso, pero hay ciertos tipos de tumor que tienen predilección por determinadas localizaciones y grupos de edad<sup>26</sup>. Por ejemplo, la mayoría de los osteosarcomas aparecen en la adolescencia, y la mitad aproximadamente afectan a lugares próximos a la rodilla, bien a la porción distal del fémur, bien a la metafisis proximal de la tibia. En estos puntos, el crecimiento del esqueleto alcanza su máxima actividad. En cambio, los condrosarcomas suelen aparecer en adultos de mediana edad o edad avanzada, y afectan más al tronco, las cinturas de los miembros y la parte proximal de los huesos largos. Los condroblastomas y los tumores de células gigantes casi siempre se forman en las epífisis de los huesos largos, mientras que el sarcoma de Ewing, la displasia ósea fibrosa y el adamantinoma se originan más a menudo en las diáfisis. Por tanto, la localización de un tumor óseo es un dato importante para el diagnóstico.

Aunque se desconoce la causa de la mayoría de los tumores óseos, es evidente que intervienen alteraciones similares a las que se producen en otros tumores. Por ejemplo, los osteosarcomas aparecen en los síndromes de Li-Fraumeni y del retinoblastoma hereditario, que están relacionados con las mutaciones cromosómicas *p53* y *Rb* (Capítulo 8). Los infartos óseos, la osteomielitis crónica, la enfermedad de Paget, las radiaciones y las prótesis metálicas también están relacionadas con una mayor incidencia de neoplasias óseas. Sin embargo, estas neoplasias secundarias sólo suponen un pequeño número de tumores del esqueleto.

Clínicamente, los tumores óseos se presentan de distintas maneras. Las lesiones benignas más frecuentes suelen ser asintomáticas y se descubren casualmente. Sin embargo, muchos tumores producen dolores o se perciben como una masa que crece lentamente. En algunos casos, el primer indicio de la presencia de un tumor es una fractura patológica brusca. El estudio radiográfico desempeña un papel importante para diagnosticar estas lesiones. Además de la localización y extensión exacta del tumor, los estudios de imagen detectan signos que ayudan a disminuir las posibilidades diagnósticas y proporcionan pistas sobre la agresividad del tumor. Finalmente, casi siempre se necesitan la biopsia y el estudio histológico. Además de identificar el tipo de tumor, hay que determinar el *grado* (de malignidad) histológico del mismo. Se ha probado que éste es el dato más importante para el pronóstico de un osteosarcoma y por eso se ha incorporado a los principales sistemas de estadificación de todas las neoplasias óseas.

## TUMORES FORMADORES DE HUESO

La formación de hueso por las células tumorales es un hecho común a todas estas neoplasias. Salvo en el osteoma, las trabéculas neoplásicas que se depositan suelen estar formadas por hueso reticular (no laminar) mineralizado en cantidad variable.

## Osteoma

Los osteomas son tumores que sobresalen como abultamientos sésiles redondos u ovales en la superficie subperióstica o endóstica de la cortical del hueso. Los osteomas subperiósticos aparecen casi siempre en la superficie externa o interna de los huesos craneales y faciales; suelen ser solitarios y se descubren en personas de mediana edad. Hay osteomas múltiples en el *síndrome de Gardner* (Capítulo 18). Están formados por una mezcla de tejido reticular y laminar, que a menudo se deposita siguiendo un patrón cortical de sistemas parecidos a los de Havers. Existen variedades que tienen un componente de hueso trabecular cuyos espacios intertrabeculares están ocupados por médula hematopoyética. Histológicamente, el hueso reactivo que se forma bajo el estímulo de infecciones, traumatismos o hemangiomas puede parecerse a un osteoma, lo que debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial.

En general, los osteomas son tumores que crecen lentamente y tienen escasa importancia clínica, salvo cuando producen obstrucción de una cavidad sinusal, afectan al cerebro o al ojo, dificultan el funcionamiento de la cavidad bucal o causan problemas estéticos. Los osteomas no se convierten en osteosarcomas.

## Osteoma osteoide y osteoblastoma

Los términos *osteoma osteoide* y *osteoblastoma* se emplean para describir los tumores benignos del hueso que ofrecen características histológicas idénticas pero cuyo tamaño, localización original y síntomas son diferentes. Los *osteomas osteoides*, por definición, tienen un diámetro máximo inferior a 2 cm, y suelen aparecer en los decenios segundo y tercero de la vida. El 75 % de los pacientes tiene menos de 25 años y la relación varón/mujer es de 2:1. Pueden aparecer en cualquier hueso, pero tienen predilección por los de los miembros. El 50 % de los casos afectan al fémur o a la tibia, creciendo a partir de la cortical y, menos veces, de la cavidad medular. Los osteomas osteoides son lesiones dolorosas. El dolor se debe a la producción excesiva de prostaglandina E<sub>2</sub>, es intenso con respecto al pequeño tamaño de la lesión y es característica su aparición nocturna y lo mucho que se alivia con la aspirina<sup>28</sup>. El *osteoblastoma* se distingue del osteoma osteoide por afectar más a la columna, causar un dolor sordo y profundo que no mejora con los salicilatos, y no asociarse a reacción ósea intensa.

**MORFOLOGÍA.** Macroscópicamente, el osteoma osteoide y el osteoblastoma son masas redondas u ovaladas de tejido hemorrágico granulento, de color pardo. Histológicamente, constituyen lesiones bien circunscritas formadas por un laberinto de trabéculas de hueso no laminar entrelazadas al azar, con un nítido rodete de osteoblastos (Fig. 28-20). El estroma que rodea al hueso tumoral consta de tejido conjuntivo laxo con abundantes capilares dilatados, congestivos. El tamaño relativamente pequeño y los bordes bien delimitados de estos tumores, junto a los rasgos citológicos de benignidad que ofrecen los osteoblastos neoplásicos, ayudan a distinguirlo del osteosarcoma. Los osteomas osteoides, especialmente los de origen subperióstico, suelen despertar



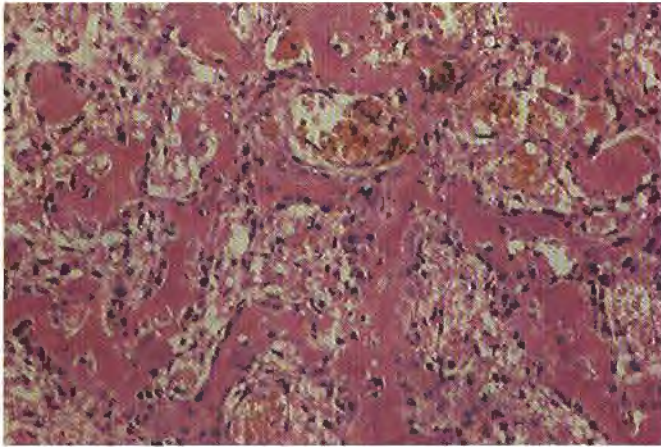


Figura 28-20

Osteoma osteoide formado por trabéculas de hueso esponjoso entrelazadas aleatoriamente y recubiertas por osteoblastos muy prominentes. Los espacios intertrabeculares están ocupados por tejido conjuntivo laxo vascularizado.

una enorme reacción osteoformadora que rodea a la lesión. El verdadero tumor, denominado **nido**, se manifiesta radiográficamente como una pequeña transparencia redonda de mineralización variable (Fig. 28-21)<sup>27</sup>.

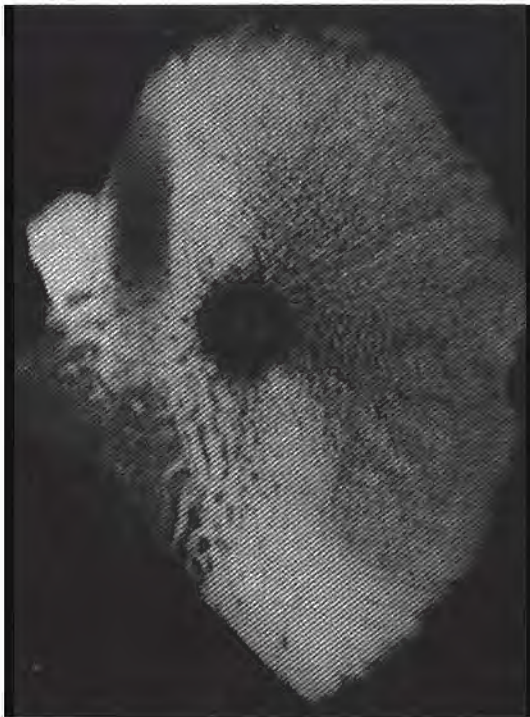


Figura 28-21

Radiografía de una pieza de osteoma osteoide intracortical. La radiotransparencia redonda con mineralización central corresponde a la lesión y está rodeada por abundante hueso reactivo cuya cortical está enormemente engrosada.

El osteoma osteoide y el osteoblastoma se combaten fácilmente con cirugía conservadora; si no se extirpan totalmente, pueden recidivar. La posibilidad de sufrir la transformación maligna es remota, salvo si se administra radioterapia, que favorece esta temible complicación.

### *Osteosarcoma (sarcoma osteogénico)*

El *osteosarcoma* se define como un tumor mesenquimatoso maligno cuyas células neoplásicas producen matriz ósea. Es el tumor maligno primario más frecuente del hueso, exceptuando al mieloma y los linfomas, y supone casi el 20 % de los cánceres óseos primarios. El osteosarcoma aparece a cualquier edad pero su distribución por edades es bimodal; el 75 % aparece en personas menores de 20 años<sup>28</sup>. El segundo pico de incidencia elevada es algo menor y afecta a los ancianos con procesos que se sabe favorecen el desarrollo de osteosarcomas, como la enfermedad de Paget, los infartos óseos y la radiación previa. En general, hay más varones afectados que mujeres (1.6:1). Estos tumores suelen formarse en la región metafisaria de los huesos largos de los miembros, y casi un 50 % aparece cerca de la rodilla (Fig. 28-22). Pero cualquier hueso puede afectarse, y en personas mayores de 25 años, la incidencia en los huesos planos y largos es casi la misma.

**Patogenia.** Las mutaciones genéticas son esenciales para la aparición del osteosarcoma. Los pacientes con retinoblastoma hereditario corren un riesgo de desarrollar un osteosarcoma que es varios cientos de veces superior al de la población general, lo que se atribuye a mutaciones del gen *Rb*, que, sin embargo, son raras en el osteosarcoma esporádico. También son frecuentes las mutaciones del *p53*. El osteosarcoma no hereditario se ha atribuido a la sobreexpresión de MDM2, porque éste se une al *p53* e inactiva sus funciones apoptóticas y de detención del crecimiento<sup>29</sup> (Capítulo 8). También es llamativo que muchos osteosarcomas aparecen en zonas de máximo crecimiento óseo, donde la actividad mitótica de las células óseas alcanza su punto álgido. En ciertas razas de perros grandes, como el San Bernardo y el gran danés, hay una elevada incidencia de este tipo de tumor.

**MORFOLOGÍA.** Se describen algunas variedades de osteosarcoma, que pueden clasificarse según:

- La zona anatómica del hueso donde aparece el tumor (intramedular, intracortical o superficial).
- El grado de diferenciación.
- El carácter multicéntrico (sincrónico, metacrónico).
- Primario o secundario (p. ej., osteosarcoma asociado a trastornos preexistentes, como tumores benignos, enfermedad de Paget, infartos óseos, radiación anterior).
- Variedad histológica (osteoblástico, condroblástico, fibroblástico, telanglectástico, de células pequeñas, de células gigantes)<sup>30</sup>.

La variedad más frecuente es el osteosarcoma de la metafisis de los huesos largos, que se caracteriza por ser primario, solitario, intramedular, poco diferenciado, y por producir una matriz predominantemente ósea.

## DISTRIBUCIÓN DEL OSTEOSARCOMA

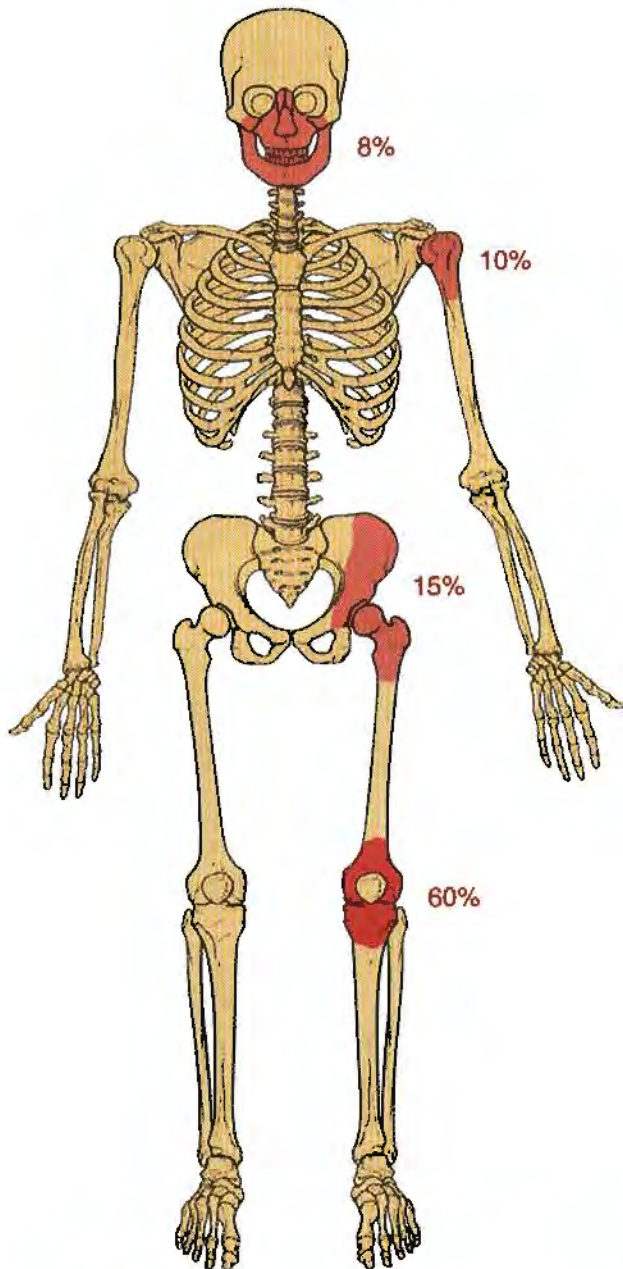


Figura 28-22

Principales localizaciones de los osteosarcomas. Las cifras indican los porcentajes aproximados.

Macroscópicamente, son tumores voluminosos, granujentos, de color blanco grisáceo, con frecuentes zonas hemorrágicas y de degeneración quística (Fig. 28-23). Suelen destruir la cortical que los cubre, formando una masa de tejido blando. Se extienden ampliamente por la cavidad medular, infiltrando y sustituyendo a la médula ósea que rodea a las trabéculas óseas preexistentes. Pocas veces atraviesan la placa de crecimiento o penetran en la articula-

ción. Cuando se produce invasión articular, el tumor crece en su interior a lo largo de las estructuras tendinológicas o a través de las inserciones de la cápsula articular. El tamaño y la forma de las células tumorales es variable y los núcleos suelen ser grandes e hipercromáticos. Abundan las células gigantes tumorales abigarradas y las mitosis. **Lo más característico del osteosarcoma es la formación de hueso por las células tumorales** (Fig. 28-24). El hueso neoplásico tiene una arquitectura parecida a un encaje tosco, pero también se deposita en forma de láminas anchas o de trabéculas primitivas. Puede haber otras matrices en cantidad variable; por ejemplo, las del cartilago o del tejido fibroso. Cuando abunda el cartilago maligno, el tumor se llama **osteosarcoma condroblástico**. Hay infiltración evidente de los vasos, y hasta un 50 a 60 % de la masa tumoral puede haber sufrido necrosis espontánea.

**Evolución clínica.** Los osteosarcomas aparecen habitualmente como masas dolorosas de crecimiento progresivo. A veces, el primer síntoma es la fractura repentina del hueso. Estas neoplasias agresivas invaden la corriente sanguínea, y en el momento del diagnóstico hay un 20 % de pacientes aproximadamente que ya tienen metástasis pulmonares. Quienes fallecen por esta neoplasia presentan (en un 90 %) metástasis en los pulmones, huesos, cerebro y otras localizaciones. Las radiografías del tumor primario suelen mostrar una gran masa destructiva, lítica y blástica a la vez, cuyos bordes están infil-

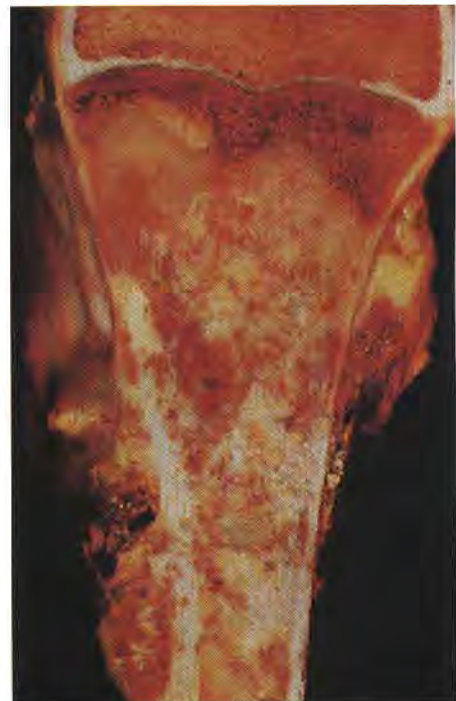


Figura 28-23

Osteosarcoma del extremo superior de la tibia. El tumor de color bronceado claro ocupa la mayor parte de la cavidad medular de la metáfisis y de la diáfisis proximal. Ha infiltrado la cortical, elevado el periostio y ha formado masas de tejido blando a ambos lados del hueso.

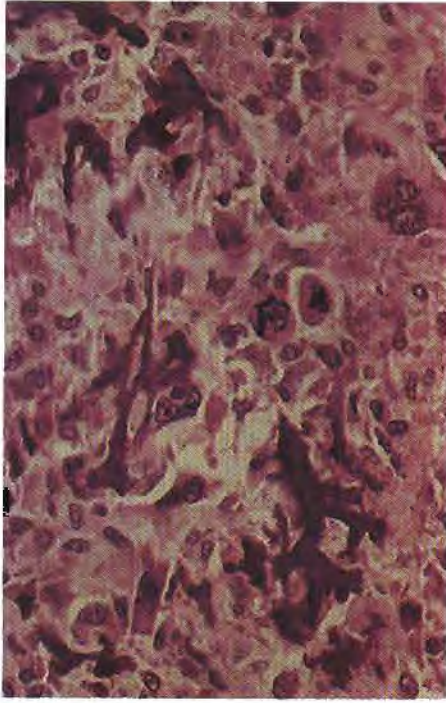


Figura 28-24

Aspecto de una neoplasia ósea en forma de encaje tosco producido por las células anaplásicas de un tumor maligno. Obsérvense las imágenes de mitosis.

trados por el tumor (Fig. 28-25). Es frecuente que la neoplasia rompa la cortical y eleve el periostio, provocando la formación de hueso perióstico reactivo. La imagen radiográfica triangular que aparece entre la cortical y los extremos elevados del periostio se conoce como *triángulo de Codman* y es muy típica, aunque no patognomónica, de este tumor.

Los avances terapéuticos han mejorado sustancialmente el pronóstico del osteosarcoma. La supervivencia a largo plazo es del 60 % frente a las anteriores cifras del 25 %<sup>31</sup>. El tratamiento estándar actual comprende la quimioterapia y las medidas para salvar el miembro. Un factor importante que determina la quimiosensibilidad del tumor es su expresión de la *p-glicoproteína producida por el gen MDR1*, que actúa mediante la resistencia a numerosos fármacos. La expresión de esa *p-glicoproteína* por las células del tumor guarda relación con la eficacia de los fármacos antineoplásicos y con el pronóstico (Capítulo 8).

## TUMORES FORMADORES DE CARTÍLAGO

Los tumores del cartílago se caracterizan por la formación de cartílago hialino y mixoide; otros componentes, como el fibrocartílago y el cartílago elástico, son raros. Al igual que ocurre con la mayoría de los tumores óseos, los tumores benignos del cartílago son mucho más frecuentes que los malignos.

### Osteocondroma

El osteocondroma, llamado también *exóstosis*, es una proliferación benigna tapizada de cartílago que está unida al hueso subyacente por un pedículo óseo. Es una lesión bastante fre-

cuente, y puede ser solitaria o multifocal. En la *exóstosis hereditaria múltiple*, que es un proceso hereditario autosómico dominante y genéticamente heterogéneo, aparecen numerosos osteocondromas. Su génesis se ha atribuido a alteraciones de los cromosomas 8, 11 y 19. Los osteocondromas aparecen únicamente en los huesos de origen endocondral, y se cree que se forman al desplazarse la parte lateral de la placa de crecimiento, la cual prolifera entonces en dirección diagonal al eje largo del hueso y hacia fuera de la articulación vecina (Fig. 28-26). Los osteocondromas solitarios suelen diagnosticarse por vez primera al final de la adolescencia y comienzo de la vida adulta, pero en la infancia pueden aparecer numerosos osteocondromas. Por razones desconocidas, los varones se afectan tres veces más que las mujeres. Los osteocondromas suelen localizarse en las metáfisis, junto a la placa epifisaria de los huesos cilíndricos largos, especialmente cerca de la rodilla. En ocasiones, se desarrollan en los huesos de la pelvis, la escápula y las costillas, y en esos lugares suelen ser masas sésiles de pedículo corto. Es raro que estos tumores afecten a los huesos cilíndricos cortos de las manos y los pies.

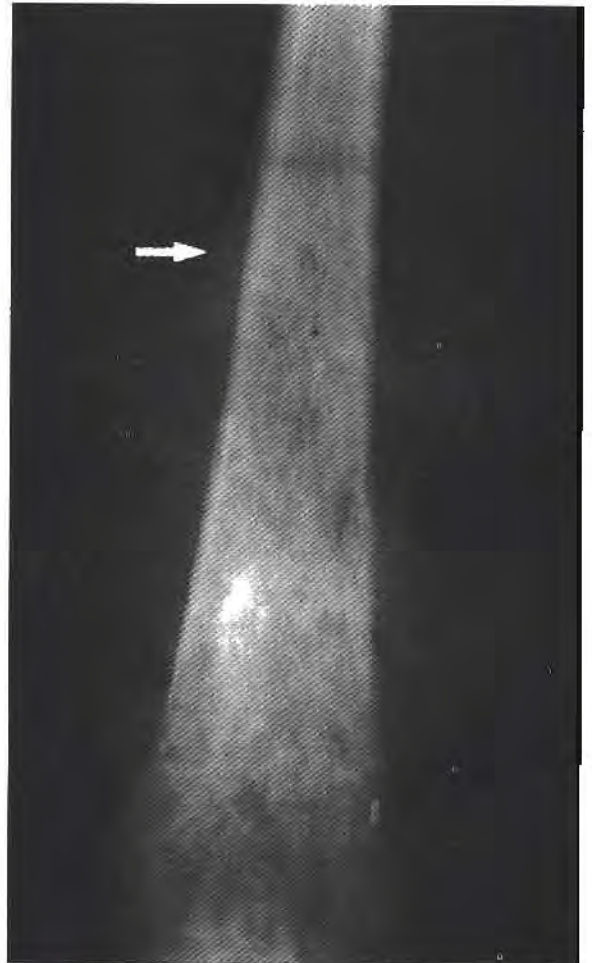


Figura 28-25

Osteosarcoma en la porción distal del fémur con formación exuberante de hueso que se extiende a los tejidos blandos. El periostio, que está despegado y elevado, deja proximalmente una escana triangular de hueso reactivo conocida como triángulo de Codman (flecha).

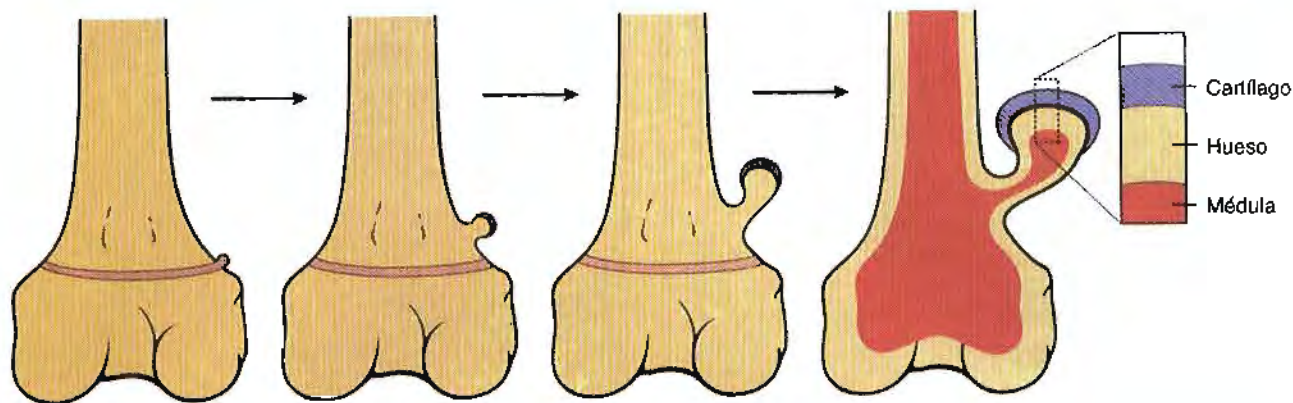


Figura 28-26

Esquema del desarrollo de un osteocondroma a lo largo del tiempo, comenzando por un crecimiento exofítico del cartilago epifisario.

**MORFOLOGÍA.** Los osteocondromas tienen forma de hongo y su tamaño varía de 1 a 20 cm. La capa externa de la cabeza del osteocondroma está formada por cartilago hialino benigno de grosor variable y delimitada periféricamente por pericondrio. El cartilago ofrece el aspecto de una placa de crecimiento desorganizada, y sufre una osificación endocranal donde el hueso nuevo está formando la porción interna de la cabeza y del pedículo. La cortical del pedículo se superpone a la cortical del hueso base, de modo que la cavidad medular del osteocondroma se comunica con la del hueso base.

Clinicamente, los osteocondromas se presentan como masas de crecimiento lento, que pueden ser dolorosas si infiltran un nervio o si el pedículo se fractura. En muchos casos, se descubren de forma casual. En la exostosis hereditaria múltiple, los huesos afectados pueden angularse o acortarse, lo que indica la existencia de un trastorno asociado del crecimiento epifisario. Los osteocondromas suelen dejar de crecer en cuanto se sellan las placas de crecimiento. Es raro (menos del 1 % de los casos) que den lugar a un condrosarcoma u otros sarcomas. El riesgo de esta complicación es sustancialmente mayor en los pacientes afectados por el síndrome hereditario.

### Condromas

Los condromas son tumores benignos del cartilago hialino. Pueden formarse en la cavidad medular, donde se conocen como *encondromas*, o en la superficie del hueso, donde se llaman *condromas subperiósticos* o *yuxtacorticales*. Los encondromas son los tumores del cartilago intraóseo más frecuentes. Predominan en los decenios tercero a quinto de la vida.

Los encondromas suelen ser tumores únicos, situados en la región metafisaria de los huesos cilíndricos, y predominan en los huesos cortos de las manos y los pies<sup>32</sup>. *El síndrome de los encondromas múltiples o encondromatosis se conoce como enfermedad de Ollier. Si la encondromatosis se asocia con hemangiomas de los tejidos blandos, el trastorno se denomina síndrome de Maffucci.* Se supone que los condromas se forman a partir de restos del cartilago de la placa de crecimiento

que proliferan y aumentan de tamaño lentamente. Según esta teoría, no debe extrañar que estos tumores aparezcan principalmente en los huesos que se desarrollan a partir de la osificación endocranal.

**MORFOLOGÍA.** Los encondromas suelen medir menos de 3 cm y, macroscópicamente, son translúcidos, de morfología nodular y de color gris azulado. Microscópicamente, los nódulos cartilaginosos están bien delimitados, tienen una matriz hialina y los condrocitos neoplásicos alojados en las lagunas son citológicamente benignos (Fig. 28-27). El cartilago que rodea a los nódulos experimenta una osificación endocranal, y el centro suele calcificarse y quedar destruido. Los condromas de la enfermedad de Ollier y del síndrome de Maffucci, más ricos en células y con más atipias celulares, pueden ser difíciles de distinguir del condrosarcoma.

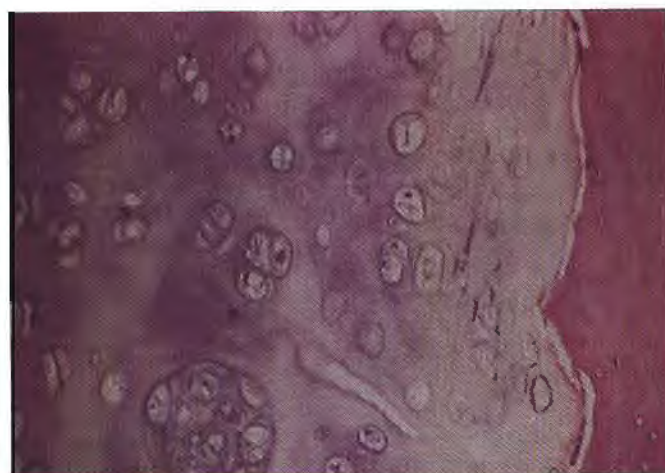


Figura 28-27

Encondroma con un nódulo de cartilago hialino cubierto por una capa delgada de hueso reactivo.

La mayoría de los encondromas son asintomáticos y se descubren casualmente. En ocasiones, producen dolor y fracturas patológicas. Los tumores cartilaginosos de la encondromatosis pueden ser numerosos y de gran tamaño, produciendo grandes deformidades. Los signos radiográficos son característicos, ya que los nódulos de cartilago sin mineralizar producen transparencias ovals circunscritas rodeadas de un fino ribete de hueso denso (*signo del anillo en O*)<sup>31</sup>. Si la matriz se calcifica, se observan opacidades irregulares. Los nódulos producen ondulaciones del endostio, y en los huesos largos no destruyen del todo la cortical (Fig. 28-28). La capacidad de los condromas para crecer es limitada, y la mayoría permanecen estables. Pueden recidivar si la extirpación quirúrgica es incompleta. Los condromas solitarios rara vez sufren la transformación sarcomatosa, pero las encondromatosis lo hacen con más frecuencia. Los pacientes con síndrome de Maffucci están expuestos a padecer otras clases de neoplasias malignas, como carcinomas del ovario y gliomas cerebrales.

### Condroblastoma

El condroblastoma es un tumor benigno raro que supone menos del 1 % de los tumores primarios del hueso. Suele aparecer en jóvenes, en el segundo decenio de la vida, y predomina en los varones en proporción de 2:1. La mayoría se localizan cerca de la rodilla, y en los pacientes de edad afectan más a la pelvis y las costillas. El condroblastoma tiene una clara predilección por las epífisis y las apófisis (equivalentes epifisarios, p. ej., la cresta ilíaca)<sup>33</sup>.



Figura 28-28

Encondroma de la falange con una fractura patológica. Los nódulos radiotransparentes de cartilago hialino proporcionan un aspecto festoneado a la superficie del endostio.

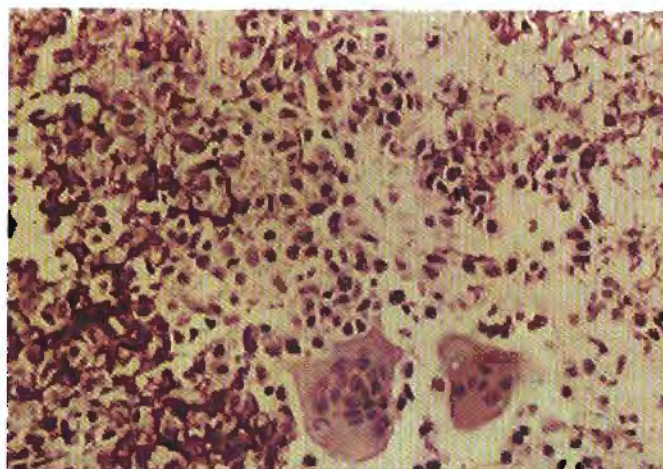


Figura 28-29

Condroblastoma con escasa matriz mineralizada que rodea a los condroblastos y ofrece un aspecto de tela metálica.

**MORFOLOGÍA.** El condroblastoma es un tumor celular formado por láminas de condroblastos poliedricos compactos con bordes citoplásmicos bien delimitados, moderada cantidad de citoplasma rosado y núcleos multilobulados con surcos longitudinales (Fig. 28-29). Suelen verse mitosis y necrosis. Las células del tumor están rodeadas por una matriz hialina parecida a un encaje; es característica la rareza de nódulos de cartilago hialino bien formado. Cuando la matriz se calcifica, se observa una imagen de mineralización característica en tela metálica (Fig. 28-29). Se encuentran células gigantes no neoplásicas de tipo osteoclastico esparcidas por toda la lesión. En ocasiones, estos tumores sufren hemorragias considerables y degeneración quística.

Los condroblastomas suelen ser tumores dolorosos y, al localizarse cerca de una articulación, provocan también derrames y limitación de la movilidad articular. Radiográficamente, se manifiestan por una imagen radiotransparente geográfica bien delimitada, que suele tener calcificaciones moteadas. No son raras las recidivas después de la extirpación o el legrado quirúrgico. Es raro que los tumores que produjeron fracturas patológicas o que fueron tratados con legrados repetidos produzcan metástasis pulmonares. Aparentemente, en esos casos, se ha inducido la penetración de células neoplásicas en los vasos sanguíneos rotos y su paso a la circulación.

### Fibroma condromixolde

El fibroma condromixolde es el tumor cartilaginoso más raro de todos y, dada su variada morfología, puede confundirse con un sarcoma. Afecta a pacientes en el segundo y tercer decenio de su vida, predominando claramente en los varones. Se localiza preferentemente en las metafisis de los huesos cilíndricos largos, pero pueden afectar prácticamente a cualquier hueso del cuerpo.

**MORFOLOGÍA.** Estos tumores miden de 3 a 8 cm de diámetro mayor, son sólidos, bien circunscrito, y de aspecto pardo grisáceo brillante. Microscópicamente, están formados por nódulos de cartilago hialino poco diferenciado y por tejido mixoide delimitado por tabiques fibrosos; las áreas periféricas de los nódulos son las más ricas en células. En las zonas de cartilago, las células están alojadas en las lagunas, pero en las áreas mixoides, las células son estrelladas y sus finas prolongaciones se extienden por la sustancia fundamental mucinosa, aproximándose a las células vecinas o estableciendo contacto con ellas (Fig. 28-30). A diferencia de otros tumores benignos del cartilago, las células neoplásicas del fibroma condromixoide muestran atipia citológica de intensidad variable, como la presencia de grandes núcleos hipercromáticos. Otros hallazgos son: pequeños focos de calcificación de la matriz cartilaginosa y aisladas células gigantes no neoplásicas de tipo osteoclastico.

Los pacientes con fibroma condromixoide suelen sufrir un dolor sordo, profundo, localizado en la lesión. Las radiografías muestran casi siempre transparencias geográficas excéntricas, bien separadas del hueso vecino por un halo de esclerosis. A veces, el tumor se extiende a la cortical próxima. El tratamiento de elección es el legrado simple y, aunque puede haber recidivas, no conllevan riesgo de transformación maligna ni de metástasis.

### Condrosarcoma

Los condrosarcomas son un grupo de tumores caracterizados por la gran variedad de sus manifestaciones clínicas y anatomopatológicas. La característica común a todos ellos es la formación de cartilago neoplásico. El condrosarcoma se divide, según su localización, en *intramedular* y *yuxtacortical* e, histológicamente, en las variedades *convencional (hialino, mixoide o mixto)*, *de células claras, indiferenciado, y mesenquimatoso*.

La frecuencia del condrosarcoma del esqueleto es aproximadamente igual a la mitad de la del osteosarcoma y ocupa el segundo lugar, por orden de frecuencia, de los tumores malignos



Figura 28-30

Fibroma condromixoide con células estrelladas y fusiformes muy visibles rodeadas por la matriz mixoide. También existe alguna célula gigante del tipo de los osteoclastos.



Figura 28-31

Condrosarcoma con lóbulos de cartilago hialino y mixoide que infiltran la cavidad medular, atraviesan la cortical y forman una masa de tejido blando relativamente bien circunscrita.

productores de matriz ósea. Los pacientes afectados suelen tener más de 40 años. La variedad de células claras y especialmente la de carácter mesenquimatoso se observa en pacientes más jóvenes: adolescentes o adultos jóvenes. Afecta a los varones dos veces más que a las mujeres y no existe predilección racial. Hay un número considerable de condrosarcomas que aparecen sobre un encondroma previo, pero son pocos los que surgen sobre un osteocondroma, condroblastoma, una displasia fibrosa o en el curso de una enfermedad de Paget.

**MORFOLOGÍA.** El condrosarcoma convencional está formado por cartilago hialino y mixoide maligno. Los tumores voluminosos contienen nódulos de tejido de color blanco grisáceo, algo brillantes y translúcidos (Fig. 28-31). En las formas de predominio mixoide, los tumores son viscosos o gelatinosos y rezuman al cortarlos. Suele haber calcificaciones moteadas, y pueden aparecer espacios quísticos debidos a focos de necrosis central. La cortical adyacente está engrosada o erosionada, y el tumor crece en un amplio frente infiltrando el tejido blando circundante. El cartilago maligno infiltra el espacio medular y rodea a las trabéculas óseas. Su riqueza en células, mitosis y atipias es variable (Fig. 28-32). Los tumores de bajo grado o de grado 1 muestran ligera hiper celularidad, y los condrocitos tienen núcleos vesiculosos gruesos con nucléolos pequeños. Hay células binucleadas dispersas, pero las mitosis son difíciles de encontrar. Es frecuente que haya mineralización de partes de la matriz, y el cartilago puede sufrir osificación endcondral. Por el contrario,

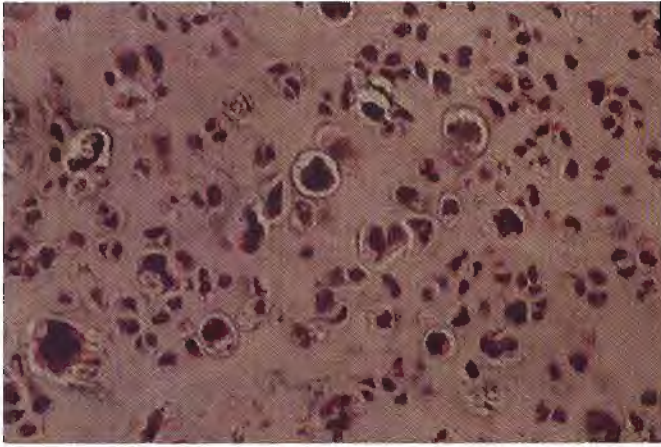


Figura 28-32

Condrocitos anaplásicos de un condrosarcoma.

los condrosarcomas de grado 3 se caracterizan por la gran riqueza celular y su extraordinario pleomorfismo con mitosis y células gigantes tumorales abigarradas. Los condrosarcomas puros de grado 3 son raros. Es más frecuente encontrar esa clase de cartilago maligno formando parte del **osteosarcoma condroblástico** (véase anteriormente).

Un 10 % aproximadamente de los condrosarcomas convencionales de bajo grado tienen un segundo componente tisular de alto grado de malignidad, que corresponde morfológicamente a un sarcoma poco diferenciado, del tipo del histiocitoma fibroso maligno, del fibrosarcoma o del osteosarcoma (condrosarcomas poco diferenciados). Lo característico del **condrosarcoma de células claras** son las láminas formadas por grandes condrocitos malignos de abundante citoplasma claro, numerosas células gigantes de tipo osteoclastica y formación de hueso reactivo dentro de la lesión. El aspecto que ofrece esta última lesión produce confusiones con el osteosarcoma. El **condrosarcoma mesenquimatoso** está formado por islotes de cartilago hialino bien diferenciado rodeado por bandas de células redondas pequeñas.

Los condrosarcomas suelen originarse en la región central del esqueleto, incluida la pelvis, hombros y costillas. La variedad de células claras es la única que aparece en las epífisis de los huesos cilíndricos largos. *A diferencia del encondroma, es raro que el condrosarcoma afecte a la parte distal de los miembros.* Estos tumores suelen manifestarse como masas dolorosas que crecen progresivamente. El crecimiento del cartilago en forma de nódulos produce radiográficamente una clara imagen festoneada del endostio. La matriz calcificada aparece formando focos de densidad velluda. Cuanto más radiotransparente es el tumor, más probabilidades existen de que sea de alto grado de malignidad. Una neoplasia de bajo grado, que crece lentamente, produce engrosamiento reactivo de la cortical, mientras que las neoplasias de alto grado, más agresivas, destruyen la cortical y forman masas de tejido blando<sup>35</sup>. Existe una relación directa entre el grado de malignidad y el comportamiento biológico del tumor. Afortunadamente, la mayoría de los condrosarcomas

convencionales son insidiosos y pertenecen a los grados 1 y 2. En un análisis sobre los resultados, la supervivencia a los 5 años fue del 90 %, 81 % y 43 %, respectivamente, para los grados 1, 2 y 3. Ningún tumor de grado 1 produjo metástasis, pero hubo diseminación en un 70 % de los tumores de grado 3. Otro factor pronóstico es el tamaño. Los tumores de más de 10 cm se comportan más agresivamente que los tumores más pequeños. Cuando el condrosarcoma produce metástasis, lo hace preferentemente en los pulmones y el esqueleto. El tratamiento del condrosarcoma convencional es la extirpación quirúrgica amplia. Las formas mesenquimatosas y desdiferenciadas se tratan además con quimioterapia, dada su evolución clínica agresiva.

## TUMORES FIBROSOS Y FIBRO-ÓSEOS

Los tumores compuestos, exclusivamente o predominantemente, por elementos fibrosos son muy diversos y constituyen algunas de las lesiones más frecuentes del esqueleto.

### *Defecto fibroso cortical y fibroma no osificante*

Los *defectos fibrosos corticales* son tan frecuentes que se encuentran en el 30 al 50 % de los niños mayores de 2 años. Se supone que son defectos del desarrollo más que neoplasias. La inmensa mayoría aparecen excéntricamente en las metáfisis distal del fémur y proximal de la tibia, y casi la mitad son bilaterales o múltiples. Suelen ser pequeños, de unos 0.5 cm de diámetro. Los que alcanzan 5 a 6 cm de tamaño se convierten en *fibromas no osificantes* y no suelen diagnosticarse hasta la adolescencia.

**MORFOLOGÍA.** Tanto los defectos fibrosos corticales como los fibromas no osificantes producen imágenes radiotransparentes alargadas, claramente delimitadas, que aparecen rodeadas por un delgado ribete de esclerosis (Fig. 28-33). Están formados por un tejido gris o pardo amarillento y son lesiones celulares formadas por fibroblastos e histiocitos. Los fibroblastos son citológicamente benignos y forman un dibujo en remolinos, y los histiocitos son células gigantes multinucleadas o forman grupos de macrófagos espumosos (Fig. 28-34).

Los defectos fibrosos corticales son asintomáticos y suelen descubrirse casualmente mediante rayos X. La inmensa mayoría muestran un potencial de crecimiento limitado y desaparecen espontáneamente en unos años. Los pocos que aumentan constantemente de tamaño y se convierten en fibromas no osificantes pueden producir fracturas patológicas o requieren biopsia y legrado para excluir otros tipos de tumor.

### *Displasia fibrosa*

La displasia fibrosa es una lesión pseudotumoral benigna del hueso que se caracteriza por una detención localizada del desarrollo; están presentes todos los elementos del hueso normal, pero no se han diferenciado en estructuras maduras. Las lesiones adoptan tres formas clínicas distintas pero a veces superpuestas: 1) afectación de un solo hueso (forma monostótica); 2) afectación de muchos huesos, pero no de todos (forma poliostótica); y 3) enfermedad poliostótica asociada a manchas café con leche en la piel y a trastornos endocrinos, especialmente a pubertad precoz.



Figura 28-33

Fibroma no osificante de la metafisis distal de la tibia que produce una imagen radiotransparente lobulada y excéntrica rodeada por un borde esclerótico.

La *displasia fibrosa monostótica* supone el 70 % de todos los casos. Aparece por igual en ambos sexos, habitualmente al principio de la adolescencia, y a menudo deja de crecer al cerrarse la placa de crecimiento. Los huesos más afectados, por orden de mayor a menor frecuencia, son: costillas, fémur, tibia, huesos de la mandíbula, bóveda craneal y húmero. Son lesiones asintomáticas que suelen descubrirse casualmente. La displasia fibrosa puede causar aumento de tamaño y deformidad ósea, por lo que cuando afecta al esqueleto craneofacial produce deformidades antiestéticas. La forma monostótica no evoluciona hacia la enfermedad poliostrótica.

La *displasia fibrosa poliostrótica sin alteraciones endocrinas* supone el 27 % de todos los casos. Aparece algo antes que la forma monostótica y puede seguir causando problemas durante la vida adulta. Afecta, por orden descendente de frecuencia, al fémur, cráneo, tibia, húmero, costillas, peroné, radio, cúbito, mandíbula y vértebras. Hay afectación craneal en un 50 % de los pacientes que tienen un número moderado de huesos afectados y en el 100 % de los casos de enfermedad esquelética ampliamente diseminada. Todas las formas de enfermedad poliostrótica tienden a afectar a las cinturas escapular y pelviana, produciendo deformidades graves y a veces invalidantes (p. ej., deformidad en cayado de pastor del fémur proximal), así como fracturas espontáneas que a menudo son recidivantes.

La *displasia fibrosa poliostrótica acompañada de pigmentaciones cutáneas de color café con leche y endocrinopatías* se conoce con el nombre de *síndrome de McCune-Albright* y su-

pone el 3 % de todos los casos. Las alteraciones endocrinas y las lesiones esqueléticas se deben a una mutación somática (no hereditaria) que aparece durante la embriogénesis y que da lugar a precocidad sexual, hipertiroidismo, adenomas hipofisarios secretores de hormona del crecimiento, e hiperplasia suprarrenal primaria. La mutación afecta al gen que codifica la proteína de unión de los nucleótidos de guanina, y va seguida de la formación excesiva de AMP cíclico, dando lugar a hiperfunción de las glándulas endocrinas<sup>36</sup>. Dicha mutación se ha identificado en las lesiones óseas de los pacientes sin síndrome de McCune-Albright, pero que tienen las formas monostótica o poliostrótica de la enfermedad. En el síndrome de McCune-Albright, la intensidad de las manifestaciones clínicas depende del número y clase de células que albergan la mutación. Lo más frecuente es la aparición de pubertad precoz, que afecta con más frecuencia a las niñas que a los niños. Las lesiones óseas suelen ser unilaterales, y la pigmentación cutánea suele quedar limitada al mismo lado del cuerpo. Es clásico el gran tamaño de las máculas, su color café con leche oscuro, sus bordes irregulares y serpiginosos (como el litoral de Maine, en EE.UU.) y se localizan principalmente en el cuello, tórax, espalda, hombro y pelvis.

**MORFOLOGÍA.** Macroscópicamente, las lesiones de la displasia fibrosa están bien circunscritas, son intramedulares y su tamaño es muy variable. Las más grandes distienden y deforman el hueso. El tejido anómalo es granujento, de color blanco tostado, y está formado por trabéculas incurvadas de hueso

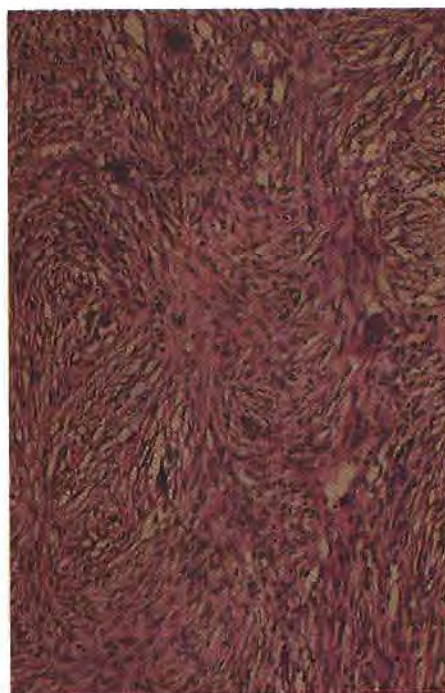


Figura 28-34

Imagen en volutas producida por células fusiformes benignas y aisladas células gigantes de tipo osteoclastico, características de un defecto fibroso cortical y del fibroma no osificante.



reticular rodeadas por una moderada proliferación celular fibroblástica. Las trabéculas se disponen de forma abigarrada, «en puzzle», y el hueso corece de ribetes osteoblásticos (Fig. 28-35). En un 25 % de casos aproximadamente se encuentran también nódulos de cartilago hialino que ofrecen el aspecto de una placa de crecimiento desorganizada. Otros hallazgos frecuentes son: degeneración quística, hemorragias y macrófagos espumosos.

**Evolución clínica.** La evolución natural de la displasia fibrosa es variable y depende del grado de afectación del esqueleto. Los pacientes con formas monostóticas suelen tener síntomas mínimos. La lesión se diagnostica fácilmente mediante rayos X por su aspecto típico de vidrio esmerilado y sus bordes bien circunscritos. Las lesiones que causan fracturas o producen síntomas considerables se curan fácilmente con cirugía conservadora. La forma poliostótica suele seguir un curso progresivo, y cuanto más pronto se diagnostica más probable es que cause complicaciones graves, como fracturas repetidas, deformidades de los huesos largos y de los huesos craneofaciales. Una complicación rara que suele asociarse a la forma poliostótica es la transformación maligna de la lesión en un sarcoma, bien en un osteosarcoma, bien en un histiocitoma fibroso maligno, riesgo que aumenta cuando la lesión ha sido irradiada.

#### *Fibrosarcoma e histiocitoma fibroso maligno*

El fibrosarcoma y el histiocitoma fibroso maligno son sarcomas óseos fibroblásticos que producen colágeno. Sus características clínicas, radiográficas y anatomopatológicas coinciden en parte y su distinción se basa en criterios morfológicos algo arbitrarios. Aparecen a cualquier edad, pero la mayoría afectan a personas de mediana edad y a ancianos. El fibrosarcoma afecta casi por igual a ambos sexos, mientras que el histiocitoma fibroso maligno es más frecuente en los varones. Ambos sarcomas suelen aparecer *de novo*; pero hay una mi-  
 noría de casos que son secundarios y se desarrollan sobre otros tumores anteriores, infartos óseos, huesos pagéticos y tejido previamente irradiado.

**MORFOLOGÍA.** Macroscópicamente, estos tumores son masas hemorrágicas grandes, de color blanco tostado, que destruyen el hueso subyacente y que con frecuencia se extienden a los tejidos blandos. El fibrosarcoma está formado por fibroblastos malignos dispuestos en forma de espigulla. La cantidad de colágeno que forman y la magnitud de la atipia celular dependen del grado de diferenciación del tumor. No son frecuentes las células multinucleadas abigarradas, y la mayoría de los fibrosarcomas tienen el aspecto de una lesión de bajo a mediano grado de malignidad. El histiocitoma fibroso maligno está formado por un fondo de fibroblastos fusiformes mezclados con células gigantes neoplásicas multinucleadas, grandes, ovoides y abigarradas. Morfológicamente, algunas de ellas parecen histiocitos neoplásicos; sin embargo, existen pruebas de que son realmente fibroblastos. El histiocitoma fibroso maligno del hueso es generalmente un tumor pleomórfico de alto grado de malignidad<sup>37</sup>.

El fibrosarcoma y el histiocitoma fibroso maligno se presentan como masas dolorosas que aumentan de tamaño y se localizan habitualmente en las metáfisis de los huesos largos y en los huesos planos de la pelvis. Las fracturas patológicas son una complicación frecuente. Radiográficamente, son lesiones infiltrantes y osteolíticas que suelen extenderse a los tejidos blandos de la vecindad. El pronóstico de estos dos sarcomas depende de su grado de malignidad, siendo peor en los tumores de alto grado.

#### Otros tumores

##### SARCOMA DE EWING Y TUMOR NEUROECTODÉRMICO PRIMITIVO

El sarcoma de Ewing es un *tumor óseo maligno de células redondas pequeñas* (Capítulo 11). Durante mucho tiempo ha planteado problemas de diagnóstico difícil porque este tumor se parece al linfoma, rhabdomyosarcoma, neuroblastoma y al carcinoma de células fusiformes<sup>38</sup>. Actualmente hay pruebas que indican que las células tumorales del sarcoma de Ewing tienen un fenotipo neural. La expresión del oncogén *c-myc* y la identificación de una translocación cromosómica específica en el sarcoma de Ewing y en los tumores parecidos de los tejidos blandos llamados *tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET)* apoya más esta suposición. Por tanto, el sarcoma de Ewing y los PNET del hueso son tumores íntimamente relacionados que sólo se distinguen por su grado de diferenciación. Los tumores que muestran diferenciación neural con el microscopio óptico, por técnicas inmunohistoquímicas con el microscopio electrónico se consideran PNET, y los que son indiferenciados con esas técnicas se diagnostican como sarcomas de Ewing.

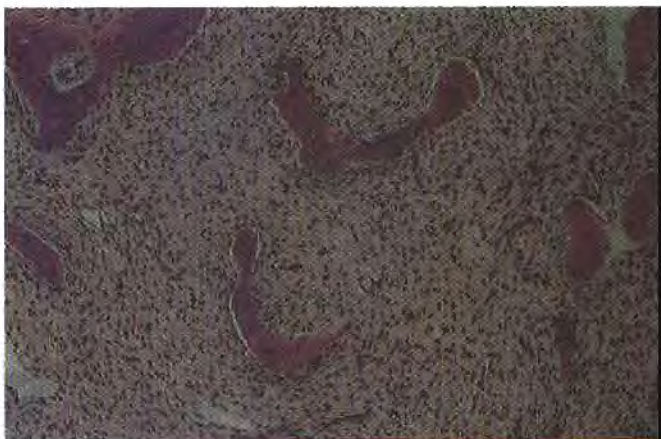


Figura 28-35

Displasia fibrosa formada por trabéculas incurvadas de hueso reticular que carecen de reborde osteoblástico evidente y aparecen sobre un fondo de tejido fibroso.

El sarcoma de Ewing y los PNET suponen el 6 al 10 % aproximadamente de los tumores malignos primarios del hueso, y van seguidos en orden de frecuencia por el osteosarcoma, que es el sarcoma óseo más frecuente en los niños. De todos los sarcomas óseos, el tumor de Ewing es el que aparece a una edad más temprana, pues la mayoría de los pacientes tienen de 10 a 15 años, y un 80 % aproximadamente tienen menos de 20 años. Afecta algo más a los varones que a las mujeres, y existe una intensa predilección por la raza blanca; las personas de raza negra rara vez se afectan. En un 85 % aproximadamente de los sarcomas de Ewing y PNET se encuentra la translocación  $t(11;22)(q24;q12)$ ; en un 5 a 10 % de casos, la translocación es  $t(21;21)(q21;q12)$ ; y menos del 1 % de los tumores muestran una translocación  $t(7;22)(q22;12)$ . Existen pruebas de que los genes de fusión (EWS-FLI1) generados por estas translocaciones actúan como oncogenes dominantes, y que las proteínas quiméricas son factores de transcripción que intervienen activamente en la proliferación de las células tumorales<sup>39</sup>.

**MORFOLOGÍA.** A partir de la cavidad medular, el sarcoma de Ewing suele invadir la cortical y el periostio produciendo una masa de tejido blando. Este tumor, de color blanco tostado, tiene con frecuencia zonas de hemorragia y necrosis. Está formado por láminas de células pequeñas y uniformemente redondas, algo mayores que los linfocitos (Fig. 28-36). Su escaso citoplasma tiene aspecto claro por ser rico en glucógeno. La presencia de rosetas de Homer-Wright (donde las células tumorales se disponen circularmente alrededor de un espacio fibrilar central) indica la diferenciación neural. El tumor contiene tabiques fibrosos pero, en general, es pobre en estroma. La necrosis puede ser muy intensa y las mitosis son bastante escasas dada la riqueza celular del tumor.

El sarcoma de Ewing suele iniciarse en la diáfisis de los huesos largos, sobre todo en el fémur, y en los huesos planos de la pelvis. Se manifiesta por una masa dolorosa que aumenta de tamaño, y el sitio afectado suele estar sensible al tacto y

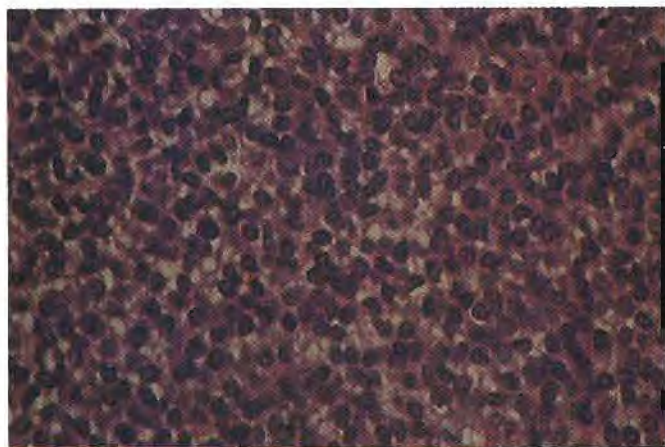


Figura 28-36

Sarcoma de Ewing formado por láminas de células pequeñas redondas con escaso citoplasma claro.

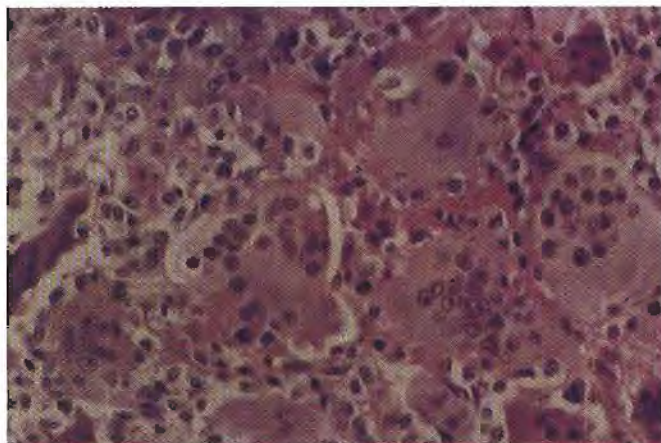


Figura 28-37

Tumor benigno de células gigantes, que muestra numerosas células gigantes multinucleadas sobre un fondo con células mononucleares del estroma.

la presión, hinchado, y caliente. Algunos pacientes tienen síntomas generales como fiebre, aumento de la velocidad de eritrosedimentación, anemia y leucocitosis, simulando una infección. Las radiografías simples muestran un tumor osteolítico destructivo de bordes infiltrantes. La característica reacción perióstica produce láminas de hueso nuevo que se deposita formando *capas de cebolla*.

El sarcoma de Ewing, se trata con quimioterapia y con resección quirúrgica acompañada o no de radioterapia. La adquisición de una quimioterapia eficaz ha mejorado enormemente el pronóstico desde una lamentable supervivencia del 5 al 15 % hasta el 75 % al cabo de 5 años; en un 50 % como mínimo se logran curaciones a largo plazo.

## TUMOR DE CÉLULAS GIGANTES

El tumor de células gigantes se llama así porque contiene gran cantidad de células gigantes del tipo de los osteoclastos multinucleados, de ahí el sinónimo de *osteoclastoma*. Es una neoplasia benigna bastante rara, pero agresiva localmente, que suele aparecer entre los 20 y 50 años. Se presume que los tumores de células gigantes pertenecen a la estirpe de los monocitos-macrófagos<sup>40</sup>, y se supone que las células gigantes se forman por fusión de las células mononucleares.

**MORFOLOGÍA.** Estos tumores son grandes, pardo-rojizos y sufren a menudo degeneración quística. Están formados por células mononucleares uniformemente ovaladas con membranas celulares poco definidas que aparentemente crecen formando un sincitio. Las células mononucleares son la parte del tumor que prolifera y muestran mitosis frecuentes. Sobre este fondo hay esparcidas numerosas células gigantes del tipo de los osteoclastos, con 100 o más núcleos idénticos a los de las células mononucleares (Fig. 28-37). Otros hallazgos frecuentes son necrosis, hemorragias, depósito de hemosiderina y formación de hueso reactivo. El diagnóstico diferencial histológico comprende otras lesiones de células gigantes, como los

tumores pardos del hiperparatiroidismo, el granuloma de reparación de células gigantes, el condroblastoma y la sinovitis villosa nodular pigmentada. La identidad morfológica entre los núcleos de las células del estroma y los de las células gigantes ayuda a distinguir al tumor de células gigantes de esas otras lesiones.

**Evolución clínica.** Los tumores de células gigantes afectan en el adulto a las epífisis y metáfisis, pero en los adolescentes quedan confinados proximalmente por la placa de crecimiento y afectan sólo a las metáfisis. La mayoría de estos tumores aparecen alrededor de la rodilla (porción distal del fémur y proximal de la tibia), pero pueden localizarse prácticamente en cualquier hueso. La localización de estos tumores cerca de las articulaciones hace que los pacientes se quejen con frecuencia de molestias articulares. De vez en cuando se manifiestan por fracturas patológicas. La mayoría son tumores solitarios pero existen también formas multicéntricas, especialmente en la parte distal de los miembros. Radiográficamente, los tumores de células gigantes son lesiones grandes, puramente líticas, y excéntricas, que erosionan la placa ósea subcondral (Fig. 28-38). Es frecuente que la cortical que cubre al tumor se destruya y aparezca una masa abultada de tejido blando contorneada por una delgada cáscara de hueso reactivo. Los bordes del hueso vecino están bastante bien circunscritos pero raramente son escleróticos. El carácter imprevisible de la biología de estas neoplasias complica su tratamiento. La cirugía conservadora, como el legrado, se asocia con un 40 a 60 % de recidivas. En un 4 % aparecen metástasis pulmonares. Las masas metastásicas muestran la misma morfología que el tumor primario. La transformación sarcomatosa de un tumor de células gigantes, sea *de novo* o después de un tratamiento, es un acontecimiento raro.

## METÁSTASIS ÓSEAS

Las metástasis óseas son las neoplasias malignas más frecuentes del esqueleto. Los tumores de otros órganos pueden llegar al hueso: 1) por propagación directa, 2) por vía linfática o vascular, y 3) por vía intrarraquídea (plexo venoso de Batson). Cualquier cáncer puede diseminarse en el hueso pero más del 75 % de las metástasis óseas del adulto proceden de cánceres de la próstata, mama, riñón y pulmón. En los niños, las metástasis óseas las producen el neuroblastoma, el tumor de Wilms, osteosarcomas, sarcoma de Ewing y rhabdomyosarcoma.

Las metástasis esqueléticas son multifocales habitualmente, pero los carcinomas de riñón y tiroides son notables por producir lesiones solitarias. Las metástasis pueden aparecer en cualquier hueso, pero la mayoría se localizan en el esqueleto axial (columna vertebral, pelvis, costillas, cráneo, esternón), parte proximal del fémur y húmero en orden de frecuencia

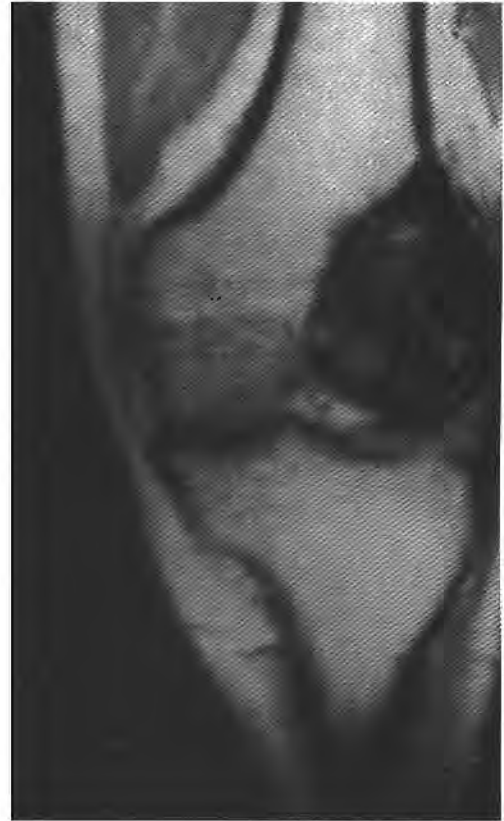


Figura 28-38

Resonancia magnética de un tumor de células gigantes que ocupa casi todo el cóndilo femoral y se extiende a la placa ósea subcondral.

descendente. La médula roja de estas áreas, con su rica red capilar, su riego sanguíneo lento y su rico ambiente nutricional, favorece el asiento y el crecimiento de las células tumorales. Son raras las metástasis de los pequeños huesos de las manos y los pies, las cuales proceden habitualmente de cánceres del pulmón, riñón o colon.

Los manifestaciones radiográficas de las metástasis óseas pueden ser exclusivamente líticas, exclusivamente blásticas, o mixtas: líticas y blásticas. Las células metastásicas de las lesiones líticas segregan sustancias tales como prostaglandinas, IL y proteína relacionada con la hormona paratiroidea, que estimulan la resorción ósea osteoclástica; las células tumorales propiamente dichas no son las que reabsorben directamente el hueso. Los carcinomas del riñón, pulmón y tubo digestivo, así como el melanoma maligno, producen este tipo de destrucción ósea. De igual modo, las metástasis que provocan una reacción osteosclerótica, como ocurre especialmente con el adenocarcinoma de próstata, lo hacen estimulando la formación ósea por los osteoblastos. La mayoría de las metástasis producen reacciones mixtas, líticas y blásticas.



## ARTICULACIONES NORMALES

Las articulaciones normales están concebidas para permitir tanto el movimiento como el apoyo mecánico. Su anatomía y su función están directamente relacionadas, y se dividen en dos clases: articulaciones fijas (no sinoviales) y articulaciones huecas (sinoviales). Las primeras, conocidas también como *sinartrosis*, favorecen la integridad estructural y permiten mínimos movimientos. Carecen de espacio articular y se clasifican según el tipo de tejido conjuntivo (tejido fibroso o cartilago) que une a los extremos óseos; entre las sinartrosis fibrosas se encuentran las suturas craneales y las uniones entre las raíces de los dientes y los maxilares; las sinartrosis cartilaginosas (sincondrosis) están representadas por las sínfisis (manubrioesternal y pubiana). En cambio, las *articulaciones sinoviales* tienen un espacio articular que las dota de gran movilidad. Estas articulaciones, situadas entre unos extremos óseos formados por osificación endondral, se mantienen fijas gracias a una densa cápsula fibrosa que está reforzada por ligamentos y músculos. El espacio articular limita con la membrana sinovial, la cual está firmemente anclada a la cápsula subyacente. Sus contornos son lisos salvo cerca de las inserciones óseas, donde forma numerosos pliegues. Está revestida por los sinoviocitos, unas células cúbicas dispuestas en una a cuatro capas superpuestas que no cubren la superficie del cartilago articular. Clásicamente, se distinguen las células de tipo A (parecidas a macrófagos), que poseen función fagocitaria y sintetizan ácido hialurónico, y las células de tipo B (parecidas a fibroblastos), que elaboran varias proteínas. Actualmente, es mejor considerar a las células A y B como una sola población que modifica su fenotipo de acuerdo con las demandas funcionales. El revestimiento sinovial carece de membrana basal y se fusiona con el estroma de tejido conjuntivo laxo subyacente, que suele estar muy vascularizado. La ausencia de membrana basal permite que los intercambios entre la sangre y el líquido sinovial se produzcan rápidamente. El líquido sinovial, transparente y viscoso, es un filtrado del plasma que contiene ácido hialurónico, actúa como lubricante y permite la nutrición del cartilago hialino articular.

El cartilago hialino es un tejido conjuntivo peculiar, idealmente acomodado para actuar como amortiguador elástico y como superficie resistente a las cargas. Carece de riego sanguíneo y tampoco tiene drenaje linfático ni innervación. El cartilago articular del adulto tiene un espesor variable entre 2 y 4 mm, y es más grueso en la periferia de las zonas cóncavas y en la parte central de las superficies convexas. El cartilago hialino está formado por colágeno de tipo 2, agua, proteoglicanos y condrocitos, elementos todos que cumplen funciones específicas. Las fibras colágenas están dispuestas en forma de arcos, de modo que cerca de la superficie son horizontales, y esto le permite al cartilago resistir las fuerzas de tensión y transmitir las cargas que actúan verticalmente. El agua y los proteoglicanos proporcionan al cartilago hialino su turgencia y elasticidad, además de ser importantes para reducir las fric-

ciones. Los condrocitos elaboran la matriz del cartilago y la digieren también enzimáticamente, así que la hemivida de los distintos componentes oscila entre semanas (proteoglicanos) y años (colágeno de tipo 2). El recambio de la matriz está regulado sutilmente, pues los condrocitos secretan las enzimas de la degradación en forma inactiva y enriquecen a la matriz con inhibidores de las enzimas. Las enfermedades que destruyen el cartilago articular lo hacen activando las enzimas catabólicas y disminuyendo la formación de inhibidores, con lo que se acelera la destrucción de la matriz. Los condrocitos reaccionan aumentando la producción de matriz, pero esa respuesta suele ser insuficiente. Existen citocinas, como la IL-1 y el TNF, que desencadenan el proceso de la degradación y que tienen su origen en los condrocitos, sinoviocitos, fibroblastos y células inflamatorias. La destrucción del cartilago articular por células autóctonas constituye un mecanismo patogénico importante de muchas enfermedades articulares.

## ANATOMÍA PATOLÓGICA

### Artropatías

#### ARTROSIS

La artrosis, llamada también *artropatía degenerativa*, es la forma más frecuente de enfermedad articular. Se caracteriza este proceso por una erosión progresiva del cartilago articular, y sus consecuencias pueden evaluarse por los miles de millones de dólares que anualmente se gastan en su tratamiento y en jornadas de trabajo perdidas. El término anglosajón de *osteoarthritis* equivale al nuestro de artrosis, e implica un proceso inflamatorio que puede cursar con células inflamatorias, pero se considera que la artrosis es una enfermedad intrínseca del cartilago con alteraciones bioquímicas y metabólicas que provocan su destrucción.

En la inmensa mayoría de los casos, la artrosis comienza insidiosamente, sin causa iniciadora evidente, como un fenómeno del envejecimiento (artrosis idiopática o primaria). En esta forma, el cuadro suele ser oligoarticular y afectar a pocas articulaciones, pero puede ser generalizado. Existe un 5 % de casos de artrosis que aparecen en personas más jóvenes, las cuales padecen algún proceso predisponente, como lesiones traumáticas previas o microtraumas repetidos sobre una articulación; o una deformidad congénita del desarrollo de una o más articulaciones; o alguna enfermedad general subyacente como diabetes, ocronosis, hemocromatosis o una gran obesidad. En esos casos, se habla de *artrosis secundaria*, que suele afectar a una o más articulaciones predispuestas, como lo atestiguan las lesiones del hombro o del codo en los jugadores de béisbol y las lesiones de la rodilla en los jugadores de baloncesto. El sexo influye algo en la distribución; así, las rodillas y

las manos se afectan más a menudo en las mujeres, y las caderas en los varones.

**Patogenia.** La asociación entre artrosis y envejecimiento no es lineal; la prevalencia aumenta exponencialmente a partir de los 50 años. Cerca del 80 al 90 % de las personas de ambos sexos tienen signos de artrosis al llegar a los 65 años. Por tanto, la artrosis, junto con las cardiopatías y el cáncer, es una de las consecuencias del envejecimiento. Las alteraciones del cartílago relacionadas con la edad consisten en cambios de los proteoglicanos y del colágeno, que disminuyen su fuerza elástica y acortan su «tiempo de fatiga». A pesar de esta relación, es demasiado simple considerar a la artrosis como una mera enfermedad por desgaste del cartílago. Los condrocitos desempeñan un papel primordial en este proceso y constituyen la base celular de la enfermedad<sup>41</sup>. Por ejemplo, los condrocitos del cartílago artrosico producen IL-1 y TNF- $\alpha$ , que se sabe que estimulan la formación de metaloproteinasas catabólicas, y que inhiben la síntesis del colágeno de tipo 2 y de los proteoglicanos. Los efectos de estas citocinas son más potentes porque sus receptores tienen mayor sensibilidad. Hay otros mediadores, como los derivados de las prostaglandinas y la IL-6, que también tienen un papel en este proceso de degradación de la matriz<sup>42</sup>. La mayoría de estas citocinas tienen también propiedades proinflamatorias, y en muchas articulaciones artrósicas existen células inflamatorias. Sin embargo, no están claros los fenómenos exactos que dan lugar a la secreción de citocinas.

**MORFOLOGÍA.** En las primeras fases de la artrosis, los condrocitos proliferan formando clones. Esto se acompaña de cambios bioquímicos a medida que aumenta el contenido de la matriz y disminuye la concentración de los proteoglicanos. Seguidamente y conforme se degradan las capas superficiales del cartílago, aparecen fibrillas y resquebrajamiento de la matriz. El examen macroscópico en esta fase descubre una superficie articular granulosa más blanda de lo normal. Finalmente, se desprenden porciones de todo el espesor del cartílago, y quedan al descubierto placas de hueso subcondral que se convierten en una nueva superficie articular. Las fricciones alisan y pulen el hueso expuesto comunicándole un aspecto marfileño (**hueso ebúrneo**) (Fig. 28-39). Simultáneamente, el hueso esponjoso subyacente se condensa y esclerosa. Con frecuencia, se producen pequeñas fracturas que interesan al hueso articular, y los fragmentos de cartílago y hueso subcondral desprendidos caen en la articulación formando cuerpos libres (**ratones**) intraarticulares. Los espacios vacíos que dejan las fracturas permiten que el líquido sinovial penetre en las regiones subcondrales a través de un mecanismo valvular unidireccional. La colección líquida loculada aumenta de volumen formando quistes de paredes fibrosas. En los bordes de la superficie articular aparecen osteofitos en forma de hongo (exóstosis óseas), que quedan cubiertos por fibrocartílago y cartílago hialino que, gradualmente, se osifica. La sinovial presenta alteraciones poco importantes en comparación con la destrucción de la superficie articular: sufre congestión y fibrosis y puede tener aisladas células de inflamación crónica. En las formas graves de la enfermedad, hay una pannus sinovial fibroso que cubre las partes periféricas de la superficie articular.

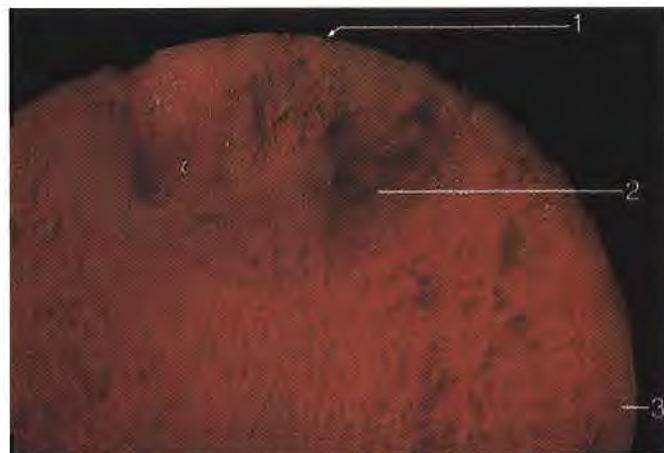


Figura 28-39

Artrosis intensa con pequeños islotes de cartílago articular residual junto al hueso subcondral que ha quedado al descubierto. 1. Superficie articular ebúrnea. 2. Quiste subcondral. 3. Cartílago articular residual.

**Evolución clínica.** La artrosis es una enfermedad insidiosa. Los pacientes afectados por la forma primaria de este proceso no suelen tener síntomas hasta pasados los 50 años. Si un paciente joven tiene manifestaciones importantes de artrosis, se debe buscar alguna causa subyacente. Los síntomas característicos consisten en dolor sordo y profundo que empeora con el movimiento, rigidez matutina, crepitaciones y limitación de la movilidad articular. El estrechamiento de los agujeros raquídeos por los osteofitos provoca compresión de las raíces lumbares, acompañada de dolor radicular, espasmos musculares, atrofia muscular y déficit neurológicos. Normalmente sólo se afectan una o unas pocas articulaciones, salvo en la rara forma generalizada. Las articulaciones habitualmente afectadas son las caderas, rodillas, vértebras cervicales y lumbares inferiores, articulaciones interfalángicas proximales y distales de las manos, primeras articulaciones carpometacarpianas, y primeras articulaciones tarsometatarsianas de los pies (Fig. 28-40). En las mujeres, pero no en los varones, son característicos los *nódulos de Heberden* de los dedos de las manos y que consisten en osteofitos exuberantes de las articulaciones interfalángicas distales. El proceso suele respetar las muñecas, codos y hombros. No existen todavía recursos eficaces para evitar la artrosis primaria, ni métodos para detener su empeoramiento. La enfermedad puede permanecer estable durante años en cualquiera de sus fases, pero predomina la tendencia a empeorar durante el resto de la vida y es el segundo proceso por orden de frecuencia, superado sólo por las enfermedades cardiovasculares, que puede causar invalidez prolongada.

## ARTRITIS REUMATOIDE

*La artritis reumatoide (AR) es un proceso inflamatorio crónico y generalizado que puede afectar a muchos órganos y tejidos (piel, vasos sanguíneos, corazón, pulmones y músculos), pero ataca principalmente a las articulaciones, produciendo una sinovitis proliferativa no supurada que suele evolucionar hasta destruir el cartílago articular y provocar anquilosis de*

Alrededor del 1 % de la población mundial padece AR, y este proceso es tres a cinco veces más frecuente en las mujeres que en los varones. Su incidencia es máxima entre los 20 y 40 años, pero no hay ninguna edad que quede a salvo. Se considerarán primero los cambios morfológicos para que sirvan de base a los comentarios sobre la patogenia.

### MORFOLOGÍA

**Articulaciones.** La AR produce alteraciones morfológicas muy variadas; las más graves se manifiestan en las articulaciones. Al principio, la sinovial está edematosa, engrosada e hiperplásica a simple vista, y su contorno, normalmente liso, aparece cubierto por vellosidades finas y redondeadas (Fig. 28-41). Los rasgos histológicos característicos son: 1) infiltración del estroma sinovial por un denso **infiltrado inflamatorio perivascular**, formado por folículos linfoides (la mayoría con células T colaboradoras CD4+), células plasmáticas y macrófagos que ocupan el estroma; 2) **aumento de la vascularización** debida a vasodilatación y angiogénesis, con depósitos de hemossiderina en la superficie; 3) acumulación de **grumos de fibrina** cubriendo algunas partes de la sinovial y flotando en el espacio articular como «granos de arroz»; 4) **acumulación de neutrófilos** en el líquido y la superficie sinovial, pero sin profundizar habitualmente en el estroma sinovial; 5) mayor actividad de los osteoclastos del hueso subyacente, permitiendo a la sinovial penetrar en el hueso y dar lugar a **erosiones yuxtaarticulares, quistes subcondrales y osteoporosis**; 6) formación de **pannus** (es decir, una masa fibrocelular de sinovial y estroma sinovial formada por células inflamatorias, tejido granulomatoso y fibroblastos, que erosionan el cartilago subyacente). Con el tiempo, después de destruir el cartila-

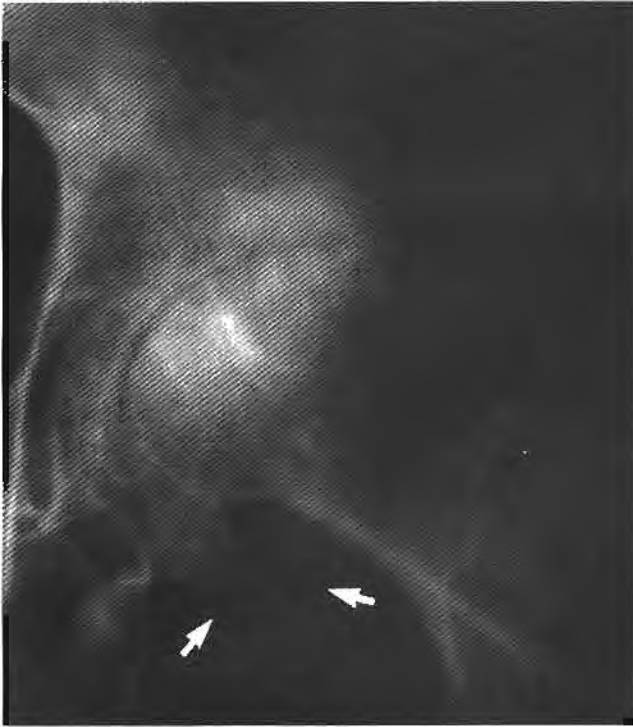


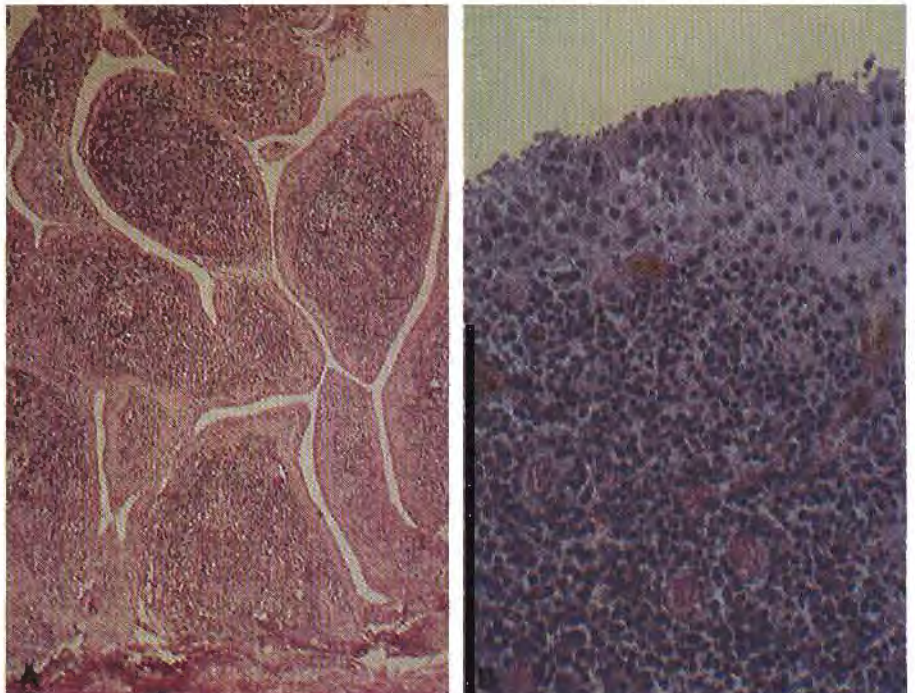
Figura 28-40

Artrosis grave de la cadera. Hay estrechamiento del espacio articular y esclerosis subcondral, además de aislados quistes ovalados radiotransparentes y rebabas osteofíticas periféricas (flechas).

las articulaciones. La causa de la AR sigue siendo desconocida, pero la autoinmunidad desempeña un papel esencial en su evolución crónica y progresiva.

Figura 28-41

Artritis reumatoide. A, A pequeño aumento, existe hipertrofia sinovial intensa con formación de vellosidades. B, A mayor aumento, se observa que en el tejido subsinovial existe un conglomerado denso de células linfoides.



go, el pannus forma puentes entre los extremos óseos y produce una **anquilosis fibrosa**, que finalmente se osifica y produce **anquilosis ósea**. Con frecuencia, la artritis se acompaña de inflamación de los tendones, ligamentos y, en ocasiones, del músculo esquelético adyacente.

**Piel.** Los **nódulos reumatoideos** son la lesión cutánea más frecuente. Aparecen aproximadamente en un 25 % de pacientes, especialmente en los afectados por formas graves de la enfermedad, y surgen en las zonas de la piel sometidas a presión, como el lado cubital del antebrazo, codos, occipucio y región lumbosacra. Con menos frecuencia, se forman en los pulmones, bazo, pericardio, miocardio, válvulas cardíacas, aorta y otras vísceras. Los nódulos reumatoideos son redondos u ovales, no dolorosos, de consistencia firme, y los localizados en la piel asientan en el tejido subcutáneo. Microscópicamente, están formados por una zona central de necrosis fibrinolde rodeada por una corona muy destacada de histiocitos epiteloideos además de numerosos linfocitos y células plasmáticas (Fig. 28-42).

**Vasos sanguíneos.** Los pacientes que tienen formas erosivas graves, nódulos reumatoideos y títulos elevados del factor reumatoide están expuestos a padecer cuadros de vasculitis (Capítulo 12). La vasculitis reumatoide puede ser una complicación catastrófica de la AR, especialmente si afecta a órganos vitales. La participación de las arterias de mediano a pequeño tamaño se parece a la observada en la panarteritis nudosa, con la diferencia de que los riñones no se afectan en la AR. Es frecuente que haya segmentos de arterias pequeñas, como los **vasa nervorum** y las **arterias digitales**, que estén obstruidos por una endarteritis obliterante que provoca neuropatía periférica, úlceras y gangrena. Por su parte, la venulitis leucocitoclástica produce púrpura, úlceras cutáneas e infartos en los lechos ungueales.

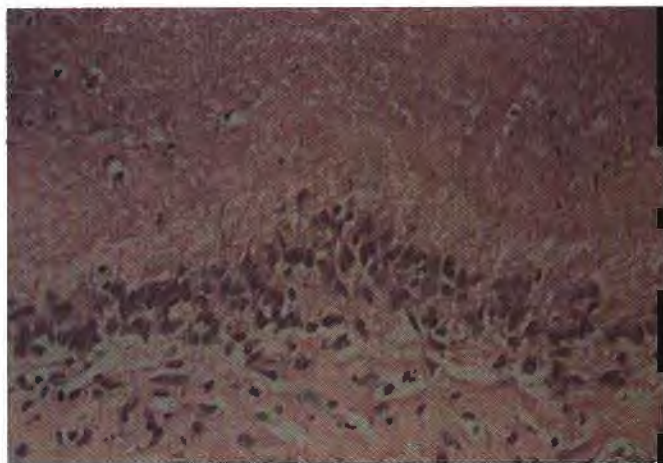


Figura 28-42

Nódulo reumatoide del tejido subcutáneo con un área de necrosis (arriba) rodeado por una empalizada de macrófagos y células dispersas de inflamación crónica.

**Patogenia.** Aunque sigue habiendo muchas dudas, actualmente se cree que *la AR se desencadena cuando un huésped inmunogenéticamente susceptible se pone en contacto con un antígeno microbiano capaz de generar artritis*. De ese modo comienza el proceso artrítico agudo, pero es la *reacción autoinmunitaria* continuada, la activación de las células T colaboradoras CD4+, y la liberación local de citocinas y mediadores inflamatorios las que, en último término, destruyen la articulación (Fig. 28-43). Por tanto, en la patogenia intervienen: 1) la susceptibilidad genética, 2) un factor artrítico exógeno primario, 3) una reacción autoinmunitaria que ataca a los componentes de la articulación, y 4) los mediadores de la lesión articular.

- La **susceptibilidad genética** es, evidentemente, un factor que determina la vulnerabilidad del huésped a la AR. Es muy elevada la coincidencia entre los gemelos monocigotos y la existencia de una predisposición familiar bien definida. Y más importante aún, la mayoría (65 a 80 %) de los individuos que padecen AR tienen HLA-DR4 o HLA-DR1, o ambos, y el 75 % de los pacientes con AR de EE.UU. y Europa tienen la secuencia o «motivo» Q(K/R)AR en la región DRB1-HV3 fijadora de antígenos del receptor de los antígenos de las células T. Todos los alelos de DR asociados a susceptibilidad a la AR poseen una misma región, formada por cuatro aminoácidos, que se encuentra en la hendidura fijadora de antígenos de la molécula DR contigua al receptor de la célula T. Se supone que este punto es el sitio específico donde el factor o factores artríticos se fija(n) y pone(n) en marcha la sinovitis inflamatoria.
- **Agentes microbianos:** se supone que el factor que inicia la enfermedad es un agente microbiano, aunque se nos escapa su identidad. Actualmente se sospecha del virus de Epstein-Barr, pero le siguen de cerca los retrovirus, parvovirus, micobacterias, *Borrelia* y *Mycoplasma*, además de otros muchos<sup>43</sup>. Existen datos inseguros de todos ellos, pero son especialmente curiosos los que inculpan al virus de Epstein-Barr. En la mayoría de los pacientes con AR se pueden demostrar reacciones autoinmunitarias contra el colágeno de tipo 2. El virus de Epstein-Barr y el colágeno de tipo 2 tienen algunos epitopos homólogos en la cadena del HLA-DR, y es verosímil que una respuesta inmunitaria despertada por el virus de Epstein-Barr podría, por reacción cruzada, afectar al cartilago articular rico en colágeno de tipo 2.
- **Autoinmunidad:** en cuanto un agente exógeno desencadena la sinovitis inflamatoria, aparece una *reacción autoinmunitaria* (en la que las células T desempeñan un papel esencial) que es responsable del carácter destructivo crónico de la AR. No se conoce con seguridad el antígeno que desencadena esta reacción. Ya se ha mencionado el posible papel que desempeña el colágeno de tipo 2, pero hay otras pruebas que sugieren que la glicoproteína-39 del cartilago humano es un autoantígeno. Esta proteína es elaborada por los condrocitos del cartilago hialino y se ha probado que se une a los péptidos de DR4, convirtiéndolos en una posible diana de la reacción inmunitaria regulada por las células T<sup>44</sup>. Por otro lado, en las primeras fases evolutivas de la AR se encuentran, dentro de las articulaciones afectadas, células T que son principalmente células T CD4+ de memoria. Las células endoteliales de los capilares sinoviales se activan

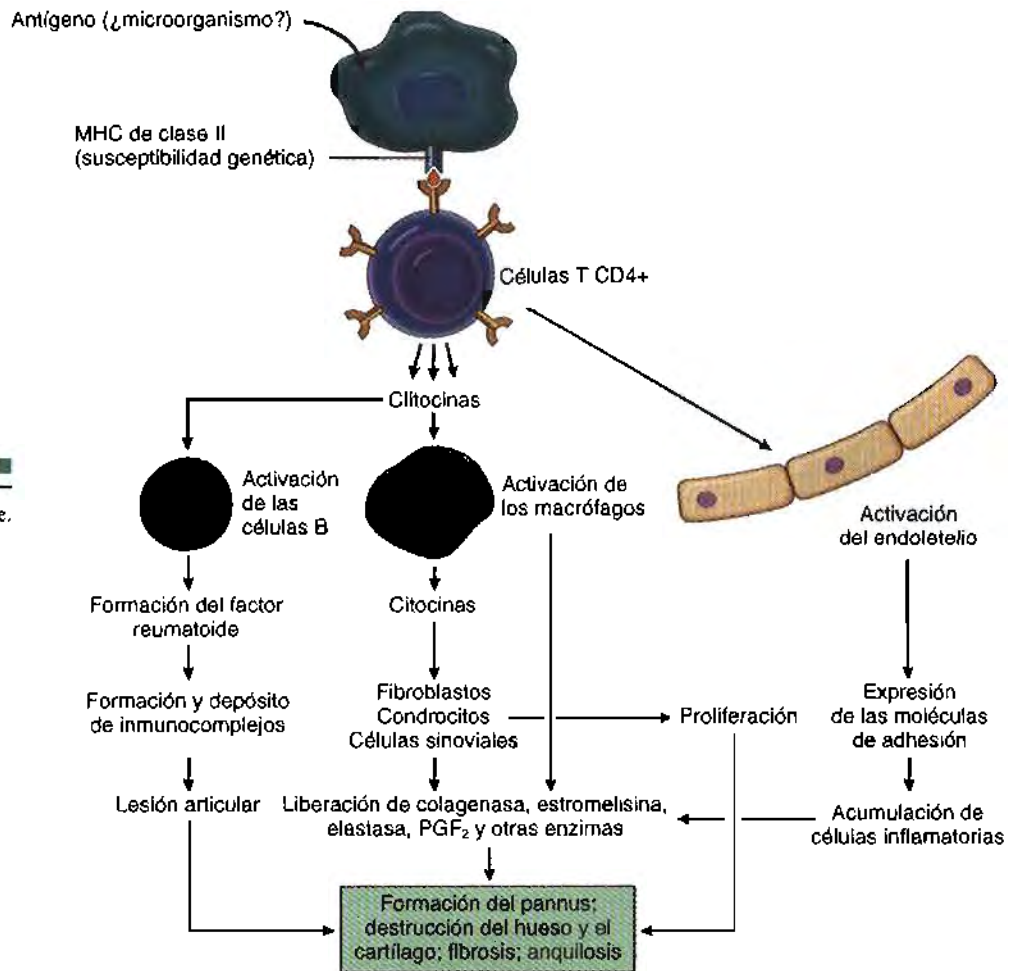


Figura 28-43

Inmunopatogénesis de la artritis reumatoide.

enseguida, siendo la primera consecuencia de ello la expresión de la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1), que produce fijación y trans migración de otras células inflamatorias nuevas, como las células CD4 y T. Esta serie de fenómenos se acentúan con la liberación de citocinas por parte de las células inflamatorias y con la secuencia de los circuitos célula/citocina descritos en el Capítulo 3, dando lugar a una lesión crónica mediada inmunitariamente. En la AR, parece conveniente destacar el papel de la IL-15, secretada por los macrófagos y las células T activadas<sup>45</sup>.

Las células CD4+ activadas estimulan simultáneamente a las células B, haciendo que se formen anticuerpos en las articulaciones afectadas. Alrededor del 80% de los individuos con AR tienen autoanticuerpos dirigidos contra la porción Fc de la IgG autóloga (factores reumatoides), que son principalmente anticuerpos IgM, formados quizá dentro de las articulaciones, pero pueden ser de otra clase. Éstos se autoasocian (AR-IgG) para formar inmunocomplejos en el suero, líquido sinovial y membranas sinoviales. Los inmunocomplejos circulantes constituyen el trasfondo de muchas de las manifestaciones extraarticulares de la AR; se localizan dentro del cartílago inflamado, activan el complemento y favorecen la reacción inflamatoria sinovial y la degradación del cartílago. Sin embargo, el factor reumatoide no se encuentra en algunos pacientes de esta enfermedad

(AR seronegativa), está presente en otros procesos patológicos e incluso en personas sanas, y es probable que no sea esencial en la etiología de la AR.

Entonces ¿qué mediadores provocan la sinovitis destructivo-proliferativa? Los «sospechosos habituales» son las citocinas, el TNF, IL-1, IL-6, IL-15, el interferón gamma y los factores de crecimiento (GM-CSF, TGF- $\beta$ ), así como las elastasas y proteasas liberadas por los leucocitos y sinoviocitos. El TNF- $\alpha$  y la IL-1 producidas localmente por los macrófagos son los que intervienen inicialmente. Como se expuso en el Capítulo 3, el TNF- $\alpha$  y la IL-1 regulan al alza la expresión de las moléculas de adhesión por las células endoteliales, y provocan la acumulación de leucocitos en la sinovial inflamada. Algunas de esas moléculas de adhesión (VCAM-1) también están reguladas al alza por los sinoviocitos. Seguidamente, el pannus queda revestido por el VCAM-1 que han expresado los sinoviocitos activados, y éstos se adhieren más fácilmente a la matriz del cartílago y favorecen la destrucción de la superficie articular por acción de las enzimas que elaboran los sinoviocitos. La destrucción del cartílago, tanto en la zona de contacto con el pannus como en la separada de él, aumenta más por acción de la IL-1 y el TNF- $\alpha$ , pues estas citocinas estimulan también la formación de enzimas de degradación e inhiben la síntesis de proteoglicanos reparadores por parte de los con-



drocitos<sup>46</sup>. Al final hay una destrucción continua e irreversible del cartilago. Los anticuerpos contra el TNF- $\alpha$  o la IL-1 tienen acción protectora sobre una artritis de los ratones inducida por el colágeno, lo que es un hecho significativo.

**Evolución clínica.** La evolución clínica de la AR es sumamente variable. El comienzo es lento e insidioso en más de la mitad de los pacientes. Al principio, hay malestar, cansancio y dolores musculoesqueléticos generalizados; sólo semanas a meses después se afectan las articulaciones. El tipo de afectación articular varía, pero en general las articulaciones pequeñas enferman antes que las grandes. Los síntomas suelen comenzar en los pequeños huesos de las manos (articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales) y de los pies, seguidas por las muñecas, codos y rodillas. Pocas veces hay afectación de la parte superior de la columna, mientras que la región lumbosacra y las caderas están respetadas.

Las articulaciones enfermas están hinchadas, calientes y dolorosas; la rigidez aparece especialmente al levantarse o tras un periodo de inactividad prolongada. En un 10 % aproximadamente de los pacientes, el proceso comienza de forma aguda, con síntomas poliarticulares graves que se desarrollan en pocos días. En las formas más habituales, la afectación articular empeora progresivamente a lo largo de meses o años, comenzando por una limitación mínima de los movimientos que, con el tiempo, se vuelve más intensa. El curso evolutivo puede ser lento o rápido y presenta oscilaciones durante años, produciéndose las lesiones más intensas durante los primeros 4 a 5 años. Alrededor de un 20 % de pacientes disfrutan de remisiones temporales, parciales o completas, pero, inevitablemente, los síntomas reaparecen y afectan a articulaciones indemnes hasta entonces.

Los signos radiográficos son: derrame articular y osteopenia yuxtaarticular, así como erosiones y estrechamiento del espacio articular con pérdida del cartilago articular (Fig. 28-44).

La destrucción de los tendones, ligamentos y de la cápsula articular produce deformidades características, como desviación radial de la muñeca, desviación cubital de los dedos y alteraciones de la flexión-hiperextensión de los dedos de la mano (de botonero, en cuello de cisne). El resultado final son unas articulaciones deformes, sin estabilidad y con mínima o nula movilidad. Pueden aparecer grandes quistes sinoviales, como el quiste de Becker, cuando el aumento de la presión intraarticular provoca evaginaciones de la sinovial.

No existen pruebas complementarias de valor diagnóstico. Ya se ha señalado que el factor reumatoide puede ser negativo en la AR y positivo en otras enfermedades. El análisis del líquido sinovial confirma el carácter inflamatorio de la artritis, con neutrófilos, proteínas elevadas y escasa cantidad de mucina, pero son datos inespecíficos. El diagnóstico se basa principalmente en la clínica y depende de la existencia de cuatro de los siguientes criterios: 1) rigidez matutina, 2) artritis de tres o más articulaciones, 3) artritis de las articulaciones de las manos, 4) carácter simétrico de la afectación articular, 5) nódulos reumatoides, 6) positividad del factor reumatoide en el suero, y 7) signos radiográficos típicos.

Es difícil pronosticar la evolución natural de la enfermedad de cada individuo. Los casos favorables comienzan con síntomas leves que duran relativamente poco tiempo y no dejan secuelas. Sin embargo, la mayoría tienen una forma progresiva de la enfermedad durante toda la vida. En general, la duración de la vida disminuye por término medio en 3 a 7 años. La muerte suele deberse a las complicaciones de la AR, como la vasculitis y amiloidosis generalizada, o a los efectos iatrogénicos del tratamiento, especialmente a hemorragias digestivas relacionadas con el uso prolongado de antiinflamatorios (aspirina, antiinflamatorios no esteroideos) y a las infecciones asociadas al consumo crónico de esteroides.

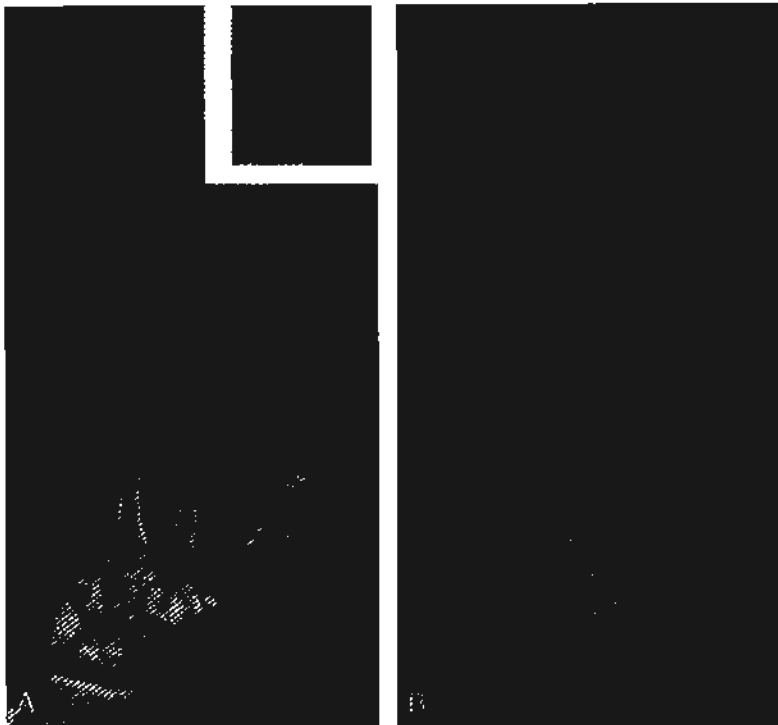


Figura 28-44

Artritis reumatoide. A, Fase precoz, más acentuada en la segunda articulación metacarpofalángica, en la que hay un estrechamiento del espacio articular y erosiones marginales en las superficies cubital y radial de la falange proximal (véase el recuadro). B, Forma más avanzada de la enfermedad, con pérdida del cartilago articular, estrechamiento de los espacios articulares de prácticamente todas las pequeñas articulaciones, y desviación cubital de los dedos. Hay luxación de las falanges proximales segunda, tercera y cuarta, producidas por la fase avanzada de esta enfermedad articular. (Cortesía del Dr. John O'Connor, Boston University Medical Center, Boston, MA.)

## ARTRITIS REUMATOIDE JUVENIL

La artritis reumatoide juvenil (ARJ) es una de las enfermedades del tejido conjuntivo que padecen con más frecuencia los niños, y es una causa importante de incapacidad funcional para esos pacientes<sup>47</sup>. Comienza, por definición, antes de los 16 años y la mayoría son diagnosticados en la primera infancia. Predomina en las mujeres en una proporción de 2:1 salvo cuando el proceso comienza con síntomas generales, en cuyo caso ambos sexos se afectan por igual. Existen tres variedades de ARJ: oligoarticular (< 5 articulaciones afectadas), poliarticular ( $\geq$  5 articulaciones enfermas) y la forma con síntomas generales.

La ARJ se distingue de la AR del adulto por los siguientes datos: 1) hay más casos de oligoartritis, 2) la forma de comienzo con síntomas generales también es más frecuente, 3) afecta más a las articulaciones grandes que a las pequeñas, 4) no suele haber nódulos reumatoideos ni positividad del factor reumatoide, y 5) los anticuerpos antinucleares suelen ser positivos en el suero. Los factores patogénicos, parecidos a los de la AR, consisten en la asociación de la enfermedad: con determinados haplotipos de los HLA (DRB1); con las infecciones por micobacterias, bacterias o virus; con el trastorno de la regulación inmunitaria unido a la prevalencia de células T CD4+ activadas en las articulaciones; y con la producción de citocinas<sup>48</sup>. Las lesiones anatomopatológicas de las articulaciones afectadas son similares a las observadas en la AR del adulto.

Las articulaciones que suelen afectarse son las rodillas, muñecas, codos y tobillos. A menudo se afectan simétricamente y están hinchadas y calientes. Las posibles manifestaciones extraarticulares son: pericarditis, miocarditis, fibrosis pulmonar, glomerulonefritis, uveítis y retraso del crecimiento. Los casos con síntomas generales suelen comenzar más bien bruscamente, acompañándose de fiebre en agujas, erupciones migratorias, hepatoesplenomegalia y serositis. Se recupera satisfactoriamente un 70 a 90 % de los pacientes, y sólo en un 10 % quedan deformidades articulares persistentes.

## ESPONDILOARTROPATÍAS SERONEGATIVAS

Las espondiloartropatías seronegativas constituyen un grupo de enfermedades caracterizadas por una artritis inflamatoria, axial o periférica, que se acompaña de otros procesos de carácter infeccioso habitualmente. Entre estas enfermedades están: *espondilitis anquilosante*, *artritis reactivas* (*síndrome de Reiter* y *artritis enteropática*), *artritis psoriásica* y *artritis asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal* (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn). Todas tienen manifestaciones clínicas parcialmente coincidentes, y muchas se asocian al HLA-B27 y a una infección desencadenante.

### *Espondiloartritis anquilosante*

Conocida también como *espondilitis reumatoide* y *enfermedad de Marie-Strümpell*, la espondiloartritis anquilosante es una artropatía inflamatoria crónica de las articulaciones axiales, especialmente de las sacroilíacas. Suele aparecer en varones adolescentes. Un 90 % de los sujetos afectados son HLA-B27 positivos, si bien ciertos tipos de HLA-B27 no se acompañan de mayor susceptibilidad a la enfermedad<sup>49</sup>. Al igual que en la AR, este fenotipo inmunogenético puede pre-

disponer a la formación de autoanticuerpos dirigidos contra los elementos integrantes de las articulaciones después de una infección. Histológicamente, existe una sinovitis crónica que produce destrucción del cartilago articular y anquilosis ósea, especialmente de las articulaciones sacroilíacas y apofisarias (las formadas por tuberosidades y apófisis). La inflamación de las inserciones tendinológicas acaba produciendo exóstosis, que conducen a la anquilosis fibrosa y ósea y se acompañan de gran inmovilidad y rigidez de la columna. Los pacientes presentan característicamente dolores lumbares que suelen evolucionar de forma crónica y progresiva. En un tercio de los casos, como mínimo, se afectan también las articulaciones periféricas, como caderas, rodillas, y hombros. Otras complicaciones conocidas son la uveítis, la aortitis y la amiloidosis.

### *Síndrome de Reiter*

El *síndrome de Reiter* se define por la triada de *artritis, uretritis o cervicitis no gonocócica* y *conjuntivitis*. La mayoría de los pacientes son varones en sus decenios tercero o cuarto de la vida, y más del 80 % tienen el HLA-B27 positivo. Hay pruebas que indican que esta enfermedad se debe a una reacción autoinmunitaria desencadenada por una infección previa, que puede ser gastrointestinal (*Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Campylobacter*) o genitourinaria (*Chlamydia*). Los síntomas de artritis aparecen varias semanas después del brote infeccioso desencadenante de uretritis o diarrea. Como síntomas iniciales son frecuentes la rigidez articular y el dolor lumbar. Las articulaciones afectadas con mayor frecuencia son: tobillos, rodillas y pies, y suelen hacerlo de forma asimétrica. La sinovitis de las vainas tendinosas de los dedos producen el llamado *dedo en salchicha*, así como espolones del calcáneo y exóstosis en las inserciones tendinosas. Los pacientes afectados por la forma crónica de la enfermedad tienen lesiones de la columna que son indistinguibles de las de la espondilitis anquilosante. Las alteraciones extraarticulares se manifiestan por balanitis, conjuntivitis, trastornos de la conducción cardíaca, y regurgitación aórtica. La evolución natural del síndrome de Reiter es sumamente variable. Los episodios de artritis aparecen y desaparecen durante períodos que oscilan desde varias semanas hasta 6 meses. Casi el 50 % de los pacientes tiene brotes recidivantes de artritis, tendinitis, fasciitis y dolor lumbosacro que producen una considerable incapacidad funcional.

### *Artritis enteropática*

La artritis enteropática aparece desencadenada por infecciones intestinales debidas a diversos microorganismos, como *Yersinia*, *Salmonella*, *Shigella* y *Campylobacter*. Uno de los componentes principales de la membrana celular externa de estos patógenos son los lipopolisacáridos, y los antígenos que derivan de ellos estimulan una serie de respuestas inmunitarias<sup>50</sup>. Los pacientes suelen ser HLA-B27 positivos. La artritis aparece bruscamente tiende a afectar a rodillas y tobillos, pero a veces ataca a muñecas y a los dedos de las manos y los pies. Esta artritis dura un año aproximadamente; luego desaparece, y sólo raras veces se acompaña de espondilitis anquilosante. En las articulaciones afectadas se encuentran componentes de los agentes microbianos, pero no microorganismos vivos.

### Artritis psoriásica

La artritis psoriásica afecta a un 5 % de los pacientes con psoriasis y aparece entre los 35 y 45 años. Los síntomas articulares se desarrollan lentamente, pero en un tercio de los casos aparecen de forma aguda. El tipo de afectación articular es variable. En más del 50 % de los pacientes, las articulaciones interfalángicas distales son las primeras que enferman de forma simétrica, pero el proceso puede involucrar también a las articulaciones grandes, como tobillos, rodillas y muñecas<sup>54</sup>. La inflamación de las vainas tendinosas de los dedos produce dedos en salchicha. Hay participación de las articulaciones sacroilíacas y de la columna en un 20 a 40 % de los pacientes. Las manifestaciones extraarticulares, aparte de la conjuntivitis y la iritis, son poco frecuentes y de importancia parecida a las de otras espondiloartropatías seronegativas. Histológicamente, la artritis psoriásica se parece a la AR, pero no suele ser tan grave, las remisiones son más frecuentes y las articulaciones se destruyen menos veces.

## ARTRITIS INFECCIOSAS

Durante una diseminación hematógena, cualquier clase de microorganismos es capaz de producir siembras en las articulaciones. Las estructuras articulares también pueden infectarse por inoculación directa o por propagación a partir de un absceso de los tejidos blandos o de un foco de osteomielitis de la vecindad. La artritis infecciosa es un proceso potencialmente grave porque puede destruir rápidamente la articulación y producir deformidades permanentes.

### Artritis purulenta

Las infecciones bacterianas producen casi siempre una artritis purulenta aguda. Las bacterias suelen colonizar la articulación durante un episodio de bacteriemia; sin embargo, en los recién nacidos es mayor la incidencia de las siembras por contigüidad a partir de una osteomielitis epifisaria previa. Los microorganismos más frecuentes son: gonococos, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Haemophilus influenzae* y los bacilos gramnegativos (*E. coli*, *Salmonella*, *Pseudomonas* y otros). La artritis por *H. influenzae* ataca sobre todo a niños menores de dos años, *S. aureus* es el principal agente causal en niños mayores y adultos, y el gonococo predomina al final de la adolescencia y en los adultos jóvenes. Los individuos que padecen anemia de células falciformes suelen infectarse por *Salmonella* a cualquier edad. Estas infecciones articulares afectan a ambos sexos por igual, salvo la artritis gonocócica que se observa sobre todo en mujeres de vida sexual activa. Son factores predisponentes: déficit inmunitarios (congénitos o adquiridos), enfermedades debilitantes, traumatismos articulares, las artritis crónicas de cualquier causa, y el consumo de drogas por vía intravenosa.

El proceso comienza habitualmente con dolor agudo e hinchazón de aparición brusca en la articulación infectada, que además presenta limitación de los movimientos. Son frecuentes los síntomas generales, como fiebre, leucocitosis y aumento de la velocidad de sedimentación. En la infección gonocócica diseminada, los síntomas son subagudos. En un 90 % de los casos no gonocócicos, la artritis afecta a una sola articulación, que suele ser la rodilla, seguida por orden de frecuencia, de la cadera, hombro, codo, muñeca y articulaciones

esternoclaviculares. Las articulaciones axiales se afectan con más frecuencia en los drogadictos. El diagnóstico precoz y un tratamiento eficaz evitan la destrucción rápida de la articulación.

### Artritis tuberculosa

La artritis tuberculosa (Capítulo 9) es una enfermedad monoarticular progresiva crónica que se observa a cualquier edad, especialmente en los adultos. Suele aparecer como complicación de una osteomielitis del hueso vecino o por diseminación hematógena a partir de un foco de infección visceral (pulmonar habitualmente). El comienzo es insidioso y produce dolor que empeora gradualmente. Puede haber o no síntomas generales. La siembra de las micobacterias en la articulación provoca la formación de granulomas confluentes que sufren necrosis caseosa central. La sinovial afectada puede estar engrosada y formar un pannus que cubre el cartílago articular y erosiona el hueso siguiendo los bordes de la articulación. La cronicación del proceso produce destrucciones intensas acompañadas de anquilosis fibrosa y desaparición del espacio articular. Las articulaciones afectadas son las que soportan peso, especialmente las caderas, rodillas, y tobillos, en orden descendente de frecuencia.

### Artritis de Lyme

Como ya se expuso (Capítulo 9), la artritis de Lyme se debe a la infección por una espiroqueta: *Borrelia burgdorferi*. La infección inicial de la piel va seguida, días a semanas después, de diseminación del microorganismo a otros sitios, especialmente a las articulaciones.

El 80 % aproximadamente de los pacientes de enfermedad de Lyme tienen molestias articulares al cabo de unas semanas o hasta dos años después de comenzar el proceso. La artritis, que es la manifestación dominante de la enfermedad avanzada, tiende a ser remitente y migratoria, y afecta principalmente a articulaciones grandes, sobre todo a las rodillas, hombros, codos y tobillos, en orden de frecuencia descendente. En un determinado momento, suele haber una o dos articulaciones enfermas y los brotes duran de semanas a meses, con períodos intermedios de remisión. La afectación sinovial adopta la forma de una sinovitis papilar crónica con hiperplasia de los sinoviocitos, depósitos de fibrina, infiltrados de células mononucleares (especialmente de células T colaboradoras/inductoras), y engrosamiento de las paredes arteriales en capas de cebolla. En los pacientes graves, el aspecto morfológico puede ser muy parecido al de la AR. En un 25 % de los casos, las tinciones de plata descubren a veces un pequeño número de microorganismos cerca de los vasos sanguíneos. En un 10 % aproximadamente de los pacientes, se desarrolla una artritis crónica con formación de pannus, que acaba produciendo deformidades permanentes, y no se sabe con exactitud si esta forma de artritis se debe a persistencia de la infección articular o al desencamamiento de una reacción inmunitaria<sup>51</sup>.

### Artritis viral

A veces se observa el desarrollo de una artritis en el curso de diversas infecciones virales, como las causadas por el parvovirus B19, virus de la rubéola y de la hepatitis C. Las manifestaciones clínicas son variables, pudiendo ser agudas y

subagudas. No está claro si las manifestaciones articulares se deben directamente a la infección articular, o si el virus genera una reacción autoinmunitaria, como ocurre en otras formas de artritis reactivas<sup>52</sup>. Ya se ha expuesto anteriormente el posible papel causal de los virus en las artropatías crónicas, como la AR. En los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) han aparecido distintos procesos reumáticos, como artritis reactiva, artritis psoriásica y artritis séptica. Pero su capacidad para provocar una artritis crónica parecida a la de la AR no pasa de la mera sospecha.

## GOTA Y ARTRITIS GOTOSA

El depósito de cristales en las articulaciones se asocia a varias artropatías agudas y crónicas. Los cristales endógenos que son nocivos con toda seguridad son: el urato monosódico (gota), el pirofosfato de calcio dihidratado y el fosfato básico de calcio (hidroxiapatita). Algunos cristales exógenos, como los de ésteres de los corticosteroides, el talco, el polietileno y el metil metacrilato, también pueden lesionar las articulaciones. Por su parte, la silicona, el polietileno y el metil metacrilato se utilizan en las prótesis articulares, y sus residuos, que se acumulan con el uso y el desgaste prolongados, pueden dar lugar a una artritis localizada y al fracaso de la prótesis. Los cristales endógenos y exógenos lesionan las articulaciones desencadenando la cascada que acaba en la destrucción del cartilago a través de las citocinas. Aquí estudiaremos las dos artropatías microcristalinas más importantes: la gota, causada por los uratos, y la pseudogota, asociada al pirofosfato de calcio.

La gota es la vía final común de un grupo de procesos que producen hiperuricemia. Se caracteriza por crisis pasajeras de *artritis aguda*, que se inician con la cristalización de los uratos en el interior y la vecindad de las articulaciones, donde producen finalmente la *artritis gotosa crónica*, y más adelante por el depósito de masas de uratos en las articulaciones y otros lugares, donde se forman los *tofus*. Los tofos consisten en grandes conglomerados de cristales de uratos rodeados de una reacción inflamatoria (véase más adelante). La mayoría de los pacientes con gota crónica, aunque no todos, padecen también nefropatía gotosa. La hiperuricemia es una condición *sine qua non* para el desarrollo de la gota, pero no es el único factor determinante. Más del 10 % de la población del hemisferio occidental tiene hiperuricemia, pero la gota afecta a menos del 0.5 % de la misma. Un nivel de uratos en plasma superior a 7 mg/dL se considera elevado porque rebasa el punto de saturación de los uratos a la temperatura normal del cuerpo y al pH de la sangre. Los distintos procesos causantes de hiperuricemia y gota (Tabla 28-7) se dividen en los que producen gota primaria, donde se desconoce el defecto metabólico básico o donde la gota es la manifestación principal de un defecto conocido, y gota secundaria, donde la causa de la hiperuricemia es conocida o donde la gota no es la principal manifestación clínica.

**Patogenia.** El ácido úrico es el producto final del metabolismo de las purinas. La síntesis de las purinas se efectúa a través de dos vías<sup>53</sup>: 1) la *vía de novo*, en la que las purinas se forman a partir de precursores no purínicos, y 2) la *vía de reutilización*, en la que se reaprovechan las bases púricas libres procedentes de la degradación de los ácidos nucleicos de origen exógeno o endógeno (reutilización) (Fig. 28-45). La enzi-

Tabla 28-7. CLASIFICACIÓN DE LA GOTA

Forma clínica	Defecto metabólico
<b>Gota primaria (90 % de los casos)</b>	
Defectos enzimáticos desconocidos (85 a 90 % de los casos primarios)	■ Exceso de producción de ácido úrico Excreción normal (mayoría) Excreción aumentada (minoría) Excreción deficiente de ácido úrico siendo normal la producción
Defectos enzimáticos conocidos, p. ej., déficit parcial de HGPRT (raro)	■ Exceso de producción de ácido úrico
<b>Gota secundaria (10 % de los casos)</b>	
Asociada a recambio elevado de ácidos nucleicos; p. ej., leucemias	■ Exceso de producción de ácido úrico con aumento de su excreción urinaria
Nefropatías crónicas	■ Menor excreción de ácido úrico siendo normal la producción
Errores congénitos del metabolismo, p. ej., déficit completo de HGPRT (síndrome de Lesch-Nyhan)	■ Exceso de producción de ácido úrico con aumento de la excreción urinaria

HGPRT, hipoxantina guanina fosforribosil transferasa.

ma hipoxantina guanina fosforribosil transferasa (HGPRT) interviene en la vía de reutilización. Su déficit provoca aumento de la síntesis de los nucleótidos de purina a través de la *vía de novo*, y de esa manera aumenta la producción de ácido úrico. La ausencia completa de la HGPRT es propia del raro *síndrome de Lesch-Nyhan* ligado al cromosoma X, que se observa sólo en varones y se caracteriza por hiperuricemia, déficit neurológicos graves acompañados de retraso mental, automutilaciones y, en algunos casos, artritis gotosa. Los déficit menos intensos de esta enzima también pueden provocar hiperuricemia y artritis gotosa, aunque los déficit neurológicos sean leves, pero todas estas causas de gota son poco frecuentes. La inmensa mayoría de los casos de gota son primarios y en ellos se desconoce el defecto metabólico subyacente eleva las concentraciones de ácido úrico.

Como se afirmó anteriormente, la hiperuricemia no produce necesariamente artritis gotosa. Existen muchos factores que favorecen el paso de la hiperuricemia asintomática a la gota primaria, entre ellos:

- La *edad* del individuo y la duración de la hiperuricemia. Es raro que aparezca gota antes de 20 a 30 años de hiperuricemia.
- La *predisposición genética* es otro factor. Además de las alteraciones bien conocidas de la HGPRT ligada al cromosoma X, la gota primaria se transmite por herencia multifactorial y tiene carácter familiar.
- El consumo excesivo de *alcohol* predispone a los ataques de artritis gotosa.
- La *obesidad* aumenta el riesgo de gota asintomática.
- Ciertos *fármacos* (p. ej., las tiazidas) predisponen a la aparición de gota.
- La *intoxicación por plomo* aumenta la tendencia a la aparición de gota saturnina (Capítulo 10).

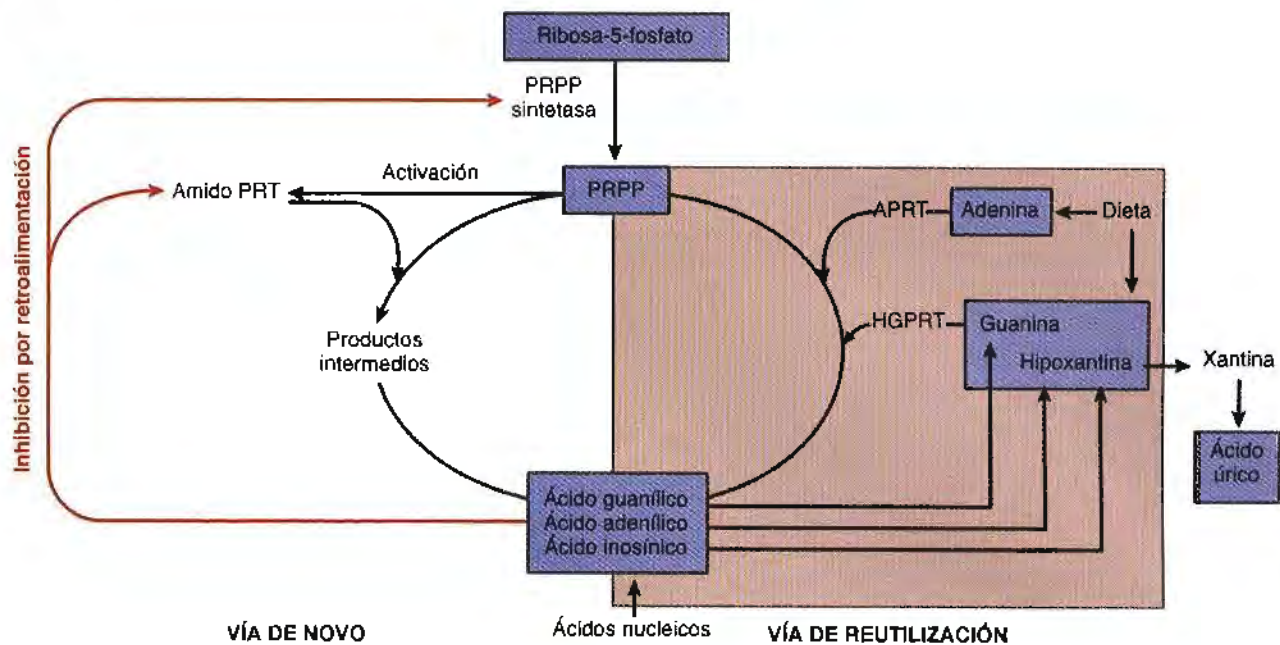


Figura 28-45

Metabolismo de las purinas. La conversión del PRPP en nucleótidos de purina es catalizada por la amido PRT en la vía de la síntesis *de novo* y por la APRT y la HGPRT en la vía de reutilización.

En la patogenia de la artritis gotosa, el fenómeno esencial es la precipitación de cristales de urato monosódico en las articulaciones (Fig. 28-46). El urato monosódico se disuelve peor en el líquido sinovial que en el plasma y por tanto, cuando hay hiperuricemia, los uratos están sobresaturados en el líquido articular, especialmente en las articulaciones periféricas (tobillo), donde la temperatura puede bajar hasta 20 °C. Cuando la hiperuricemia se prolonga aparecen microtofos de uratos en las células que revisten la sinovial y en el cartilago articular. Los cristales inorgánicos, como los de urato monosódico, pueden favorecer la formación de anticuerpos específicos y, a continuación, éstos son capaces de acelerar rápidamente la formación de nuevos cristales<sup>54</sup>. Algún acontecimiento desconocido, quizá un traumatismo, desencadena entonces la aparición de cristales en el líquido sinovial, lo que va seguido de una cascada de fenómenos. Los cristales recién formados producen quimiotaxis sobre los leucocitos, y activan también el complemento, formándose C3a y C5a, que dan lugar a la acumulación de neutrófilos y macrófagos en las articulaciones y membranas sinoviales. La fagocitosis de los cristales provoca la liberación de leucotrienos (LTB<sub>4</sub>) y de radicales libres tóxicos. Los neutrófilos activados sueltan enzimas lisosómicas destructivas, y los macrófagos y sinoviocitos secretan diversos mediadores que incrementan más la reacción inflamatoria y acentúan la lesión de las estructuras articulares<sup>55</sup>. La activación del factor Hageman «añade leña al fuego». Esto provoca una artritis aguda, que normalmente remite en días a semanas aunque no se trate. En la Figura 28-46 se ofrece un esquema de estos acontecimientos.

La repetición de ataques de artritis aguda acaba produciendo una artritis crónica y la aparición de tofos en las membranas sinoviales inflamadas, en los tejidos periarticulares, y en

otras localizaciones. Con el tiempo, aparecen lesiones intensas del cartilago y gran alteración funcional de las articulaciones. Se ignora la razón de que la artritis crónica sea asintomática durante días a meses, aunque sea indudable la existencia de cristales abundantes en la sinovial articular.

**MORFOLOGÍA.** Los cambios morfológicos característicos de la gota son: 1) artritis aguda, 2) artritis tofácea crónica, 3) tofos en distintos sitios y, a veces 4) nefropatía gotosa. La **artritis aguda** se caracteriza por un denso infiltrado de neutrófilos que impregna la sinovial y el líquido sinovial. Con frecuencia se encuentran cristales de urato monosódico en el citoplasma de los neutrófilos, y también formando pequeños racimos en la sinovial. Son cristales largos, delgados, como agujas, y sin birrefringencia. La sinovial está edematosa y congestiva, y contiene también aislados linfocitos, células plasmáticas y macrófagos. Cuando el episodio de cristalización cede y los cristales vuelven a disolverse, el ataque de gota aguda remite.

La **artritis tofácea crónica** aparece a causa de la precipitación repetida de los cristales de urato durante los episodios agudos. Los uratos son capaces de atravesar y penetrar profundamente en la superficie articular, formando depósitos visibles en la sinovial (Fig. 28-47). Esta membrana se vuelve hiperplásica, fibrosa y engrosada, debido a las células inflamatorias, y forma un pannus que destruye el cartilago subyacente y produce erosiones óseas yuxtaarticulares. En casos intensos, esto va seguida de anquilosis fibrosa u ósea que provoca la pérdida parcial o completa de la función articular.

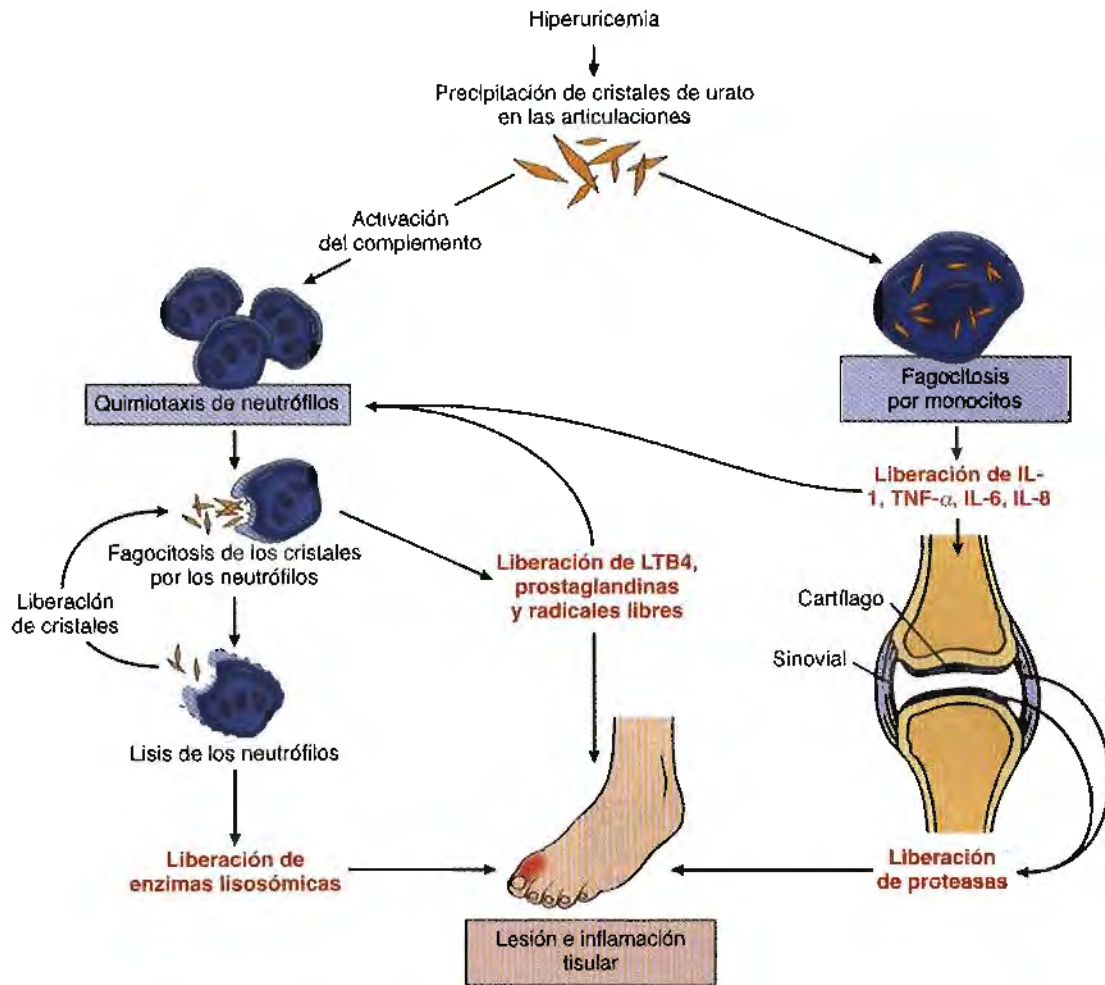


Figura 28-44

Patogénesis de la artritis gotosa aguda.

Los **tofos** son el sello característico de la gota. Están formados por conglomerados de cristales de uratos rodeados por una intensa reacción inflama-



Figura 28-47

Dedo gordo del pie amputado con tofos blancos que afectan a la articulación y a los tejidos blandos.

toria formada por macrófagos, linfocitos y grandes células gigantes de cuerpo extraño, que a veces han englobado parcial o completamente a masas de cristales (Fig. 28-48). Los tofos pueden aparecer en el cartilago articular, ligamentos, tendones y tejidos blandos periarticulares, como el olécranon y las bolsas rotulanas, el tendón de Aquiles y los lóbulos de las orejas. Con menor frecuencia, aparecen en los riñones, cartilagos nasales, piel y puntas de los dedos, palmas y plantas, así como en cualquier otro sitio. Los tofos superficiales pueden producir grandes úlceras de la piel que los cubren.

La **nefropatía gotosa** (Capítulo 21) es el proceso renal asociado al depósito de cristales de urato monosódico en el intersticio de la médula renal, donde a veces forman tofos, precipitados intratubulares o cristales libres de ácido úrico, así como cálculos renales de ácido úrico. Esto puede ir seguido de complicaciones secundarias, como pielonefritis, especialmente cuando los uratos provocan cierta obstrucción urinaria.

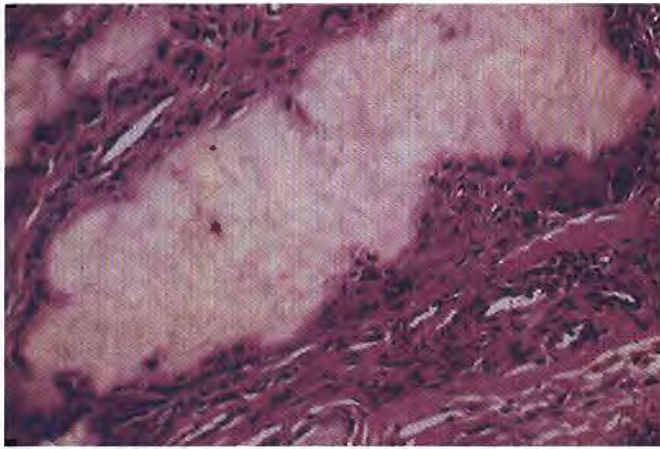


Figura 28-48

Microfotografía de un tofo gotoso. Se observa un conglomerado de cristales de urato disueltos, rodeados de elementos reactivos: fibroblastos, células mononucleares inflamatorias y células gigantes.

**Evolución clínica.** Se dice que la evolución natural de la gota pasa por cuatro fases: 1) hiperuricemia asintomática, 2) artritis gotosa aguda, 3) gota intercrítica, y 4) gota tofácea crónica. La *hiperuricemia asintomática* aparece hacia la pubertad en los varones y después de la menopausia en las mujeres. Pasado un largo intervalo de años, comienzan los episodios de *artritis aguda* en forma de dolor articular terebrante de aparición brusca, junto con signos locales como hiperemia, calor y una exquisita hipersensibilidad provocada por los roces. Pero los síntomas generales son raros, salvo posiblemente algo de fiebre. Los primeros ataques son casi siempre monoarticulares; el 50 % afectan a la primera articulación metatarsofalángica. Finalmente, alrededor del 90 % de los pacientes sufren ataques agudos en las siguientes localizaciones, por orden descendente de frecuencia: empeine, tobillos, talones, rodillas, muñecas, dedos de las manos y codos. Si no se trata, la artritis gotosa aguda puede durar de horas a semanas, pero poco a poco desaparece por completo y el paciente pasa al *período intercrítico asintomático*. Algunos pacientes no vuelven a tener ningún otro ataque, pero la mayoría sufre un segundo episodio meses a años después. Si no se sigue un tratamiento adecuado, los ataques repiten a intervalos más cortos y a menudo se vuelven poliarticulares. Al final, con el paso de los años, los síntomas ya no desaparecen del todo y se desarrolla la *gota tofácea crónica* e invalidante. En promedio, transcurren unos 12 años desde el primer ataque agudo hasta la aparición de la artritis tofácea crónica. En esta fase, las radiografías muestran las características erosiones óseas yuxtaarticulares debidas al depósito de los cristales y desaparición del espacio articular. El empeoramiento progresivo conduce a una grave enfermedad invalidante.

La hipertensión es frecuente en los pacientes gotosos. A veces hay manifestaciones renales en forma de cólicos, que se asocian a la expulsión de arenillas y cálculos, y esto puede ir seguido de nefropatía gotosa crónica. Un 20 % aproximadamente de los pacientes con gota crónica muere por insuficiencia renal. El diagnóstico de gota no debe sufrir demoras porque existen muchos fármacos capaces de interrumpir o de evitar los ataques de artritis aguda y de movilizar los depósitos

tofáceos. Es importante utilizar estos fármacos porque muchos aspectos de la enfermedad están relacionados con la duración e intensidad de la hiperuricemia. En general, la gota no reduce sensiblemente la duración de la vida, pero puede deteriorar la calidad de la misma.

## ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE CRISTALES DE PIROFOSFATO CÁLCICO (PSEUDOGOTA)

La enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico (EPFC), conocida también como *pseudogota* y *condrocalcinosis*, es uno de los procesos asociados a la formación de cristales intraarticulares que se observa con mayor frecuencia. Suele aparecer en personas mayores de 50 años y aumenta conforme lo hace la edad, alcanzando una prevalencia del 30 al 60 % en los mayores de 85 años. Afecta por igual a ambos sexos y a las distintas razas. La EPFC se divide en esporádica (idiopática), hereditaria y secundaria. En la forma hereditaria, los cristales se forman bastante precozmente en el curso de la vida y se asocian a un cuadro de artrosis intensa. En una familia afectada por este proceso se observó que la enfermedad estaba ligada al cromosoma 8q. La forma secundaria se asocia a diversos trastornos, como lesiones articulares anteriores, hiperparatiroidismo, hemocromatosis, hipomagnesemia, hipotiroidismo, ocronosis y diabetes. No se conocen por completo los procesos que dan lugar a la formación de cristales, pero dependen de una actividad anómala de las enzimas de la matriz que producen y degradan el pirofosfato, dando lugar a su acumulación y finalmente a su cristalización con el calcio.

Los cristales aparecen primero en la matriz articular, meniscos y discos intervertebrales, y a medida que aumentan, los depósitos pueden romperse y esparcirse por la articulación. Cuando ocurre esto, los cristales despiertan una reacción inflamatoria acompañada de un infiltrado rico en neutrófilos. Se cree que los neutrófilos son lesivos al liberar citoquinas y metabolitos del oxígeno, lo que provoca reacciones más crónicas caracterizadas por la aparición de macrófagos y fibrosis<sup>54</sup>. Los cristales forman depósitos calcáreos, blancos y friables, que aparecen en las preparaciones histológicas teñidas como conglomerados ovalados de color azul púrpuro. Los cristales miden de 0.5 a 5  $\mu$  de eje mayor y son débilmente birrefringentes (Fig. 28-49). Es raro que los cristales depositados formen masas parecidas a los tofos.

La EPFC suele ser asintomática; sin embargo, es una gran simuladora, ya que produce artritis aguda, subaguda y crónica capaz de imitar a otros procesos, como la artrosis o la AR. La afectación articular puede durar desde días a semanas, y puede ser monoarticular o poliarticular, afectando más habitualmente a las rodillas y, después, a las muñecas, codos, hombros y tobillos. Finalmente, un 50 % aproximadamente de los pacientes padece lesiones articulares importantes. El tratamiento es de sostén. No existe ningún tratamiento específico que evite o retrase la formación de los cristales.

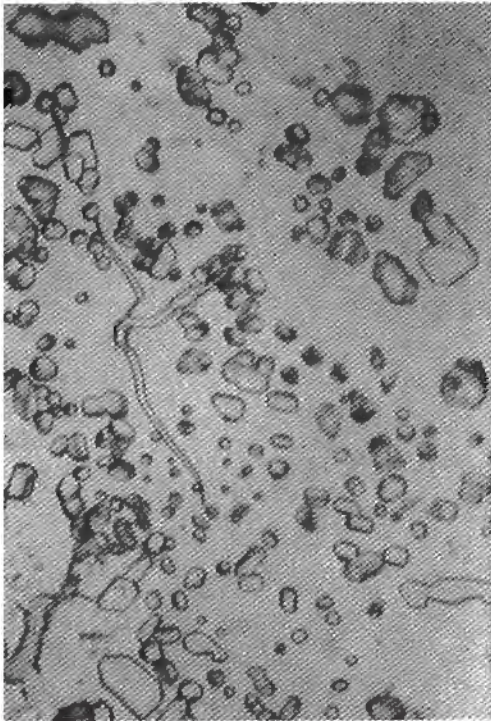


Figura 28-49

Preparación que muestra los cristales de pirofosfato de calcio.

## Tumores y lesiones afines a los tumores

Las lesiones reactivas de tipo tumoral, como los ganglios, los quistes sinoviales y los cuerpos libres osteocondrales, afectan habitualmente a los tendones y vainas tendinosas. Suelen ser secundarios a traumatismos o a procesos degenerativos, y son mucho más frecuentes que las neoplasias. Las neoplasias primarias son raras y suelen proceder de las distintas clases de células y tejidos propios de las articulaciones y las estructuras relacionadas (membrana sinovial, grasa, vasos sanguíneos, tejido fibroso y cartílago). Los tumores benignos son mucho más frecuentes que sus equivalentes malignos, que ya se han descrito entre los tumores de los tejidos blandos.

### GANGLIÓN Y QUISTE SINOVIAL

El *ganglión* es un pequeño quiste (1 a 1.5 cm) situado casi siempre junto a una cápsula articular o vaina tendinosa. Es frecuente la localización alrededor de la muñeca, donde forma un nódulo firme, fluctuante, translúcido y del tamaño de un guisante. Surgen como consecuencia de una degeneración quística o mixoide del tejido conjuntivo, ya que la pared del quiste carece de verdadero revestimiento celular. Esta lesión puede ser multilocular y aumenta de tamaño al confluir con áreas vecinas afectadas por lesiones mixoides. El líquido que rellena el quiste es parecido al líquido sinovial; sin embargo, no existe comunicación con el espacio articular.

Si la sinovial se hernia a través de una cápsula articular, o si una bolsa aumenta de tamaño masivamente, puede aparecer un *quiste sinovial*. Un ejemplo bien conocido es el quiste sinovial

que aparece en la región poplítea en los pacientes de AR (quiste de Baker). El revestimiento epitelial puede ser hiperplásico, y a veces contiene células inflamatorias y fibrina, pero por lo demás es anodino.

### TUMOR DE CÉLULAS GIGANTES DE LAS VAINAS TENDINOSAS Y SINOVITIS VILLONODULAR PIGMENTARIA

La *sinovitis villonodular* es un término que se aplica a varias neoplasias benignas, íntimamente relacionadas, que se forman a partir del revestimiento sinovial de las articulaciones, vainas tendinosas y bolsas. Antiguamente se consideraban como proliferaciones sinoviales reactivas (de ahí el nombre de *sinovitis*); sin embargo, los estudios citogenéticos han demostrado que estas lesiones tienen alteraciones cromosómicas, indicando que se deben a una proliferación celular clonal de carácter neoplásico<sup>57</sup>. Los prototipos de estos tumores son: la *sinovitis villonodular pigmentada* (SVNP), también conocida como *tumor de células gigantes de tipo difuso de las vainas tendinosas* (TCG). El TCG se llama también *tenosinovitis nodular localizada*. Aunque la SVNP tiende a afectar difusamente a una o más articulaciones, el TCG suele manifestarse por un nódulo bien delimitado situado sobre una vaina tendinosa. Estas dos lesiones, la SVNP y el TCG, suelen aparecer entre los 20 y 40 años y afectan a ambos sexos por igual.

Macrocópicamente, la SVNP y el TCG son lesiones de un color que varía del pardo rojizo al amarillo naranja moteado. En la SVNP, la sinovial normalmente lisa de una articulación, la rodilla con más frecuencia, se convierte en una superficie enmarañada de pliegues y prolongaciones digitiformes de color rojo parduzco (Fig. 28-50). En cambio, el TCG es



Figura 28-50

Sinovial extirpada que presenta las frondas y nódulos típicos de la *sinovitis villonodular pigmentada* (SVNP), más visibles en las 6 del reloj.



una lesión localizada y bien circunscrita, que se parece a una pequeña nuez. En ambos procesos, las células tumorales son polilédricas, de tamaño moderado y parecidas a sinoviocitos (Fig. 28-51). En la SVNP, estos elementos se extienden por la superficie e infiltran el compartimiento subsinovial. En el TCG, las células crecen formando un conglomerado nodular sólido que puede estar fijo a la sinovial por un pedículo. Otros hallazgos frecuentes en ambas lesiones son los depósitos de hemosiderina, macrófagos espumosos, células gigantes multinucleadas y zonas de esclerosis.

La SVNP suele manifestarse como una artritis monoarticular que afecta a la rodilla en el 80 % de los casos, seguida en frecuencia por la cadera, tobillo y articulación calcáneo-cuboidea. Los pacientes se quejan habitualmente de dolor, bloqueo articular e hinchazón recidivante. El crecimiento progresivo del tumor limita la amplitud de los movimientos y convierte a la articulación en una estructura rígida y firme. A veces, se percibe una masa palpable. Los tumores agresivos erosionan los huesos y tejidos blandos adyacentes, haciendo que se confundan con otras neoplasias. En cambio, el TCG se manifiesta por una masa solitaria, indolora, de crecimiento lento, que con frecuencia afecta a las vainas tendinosas de las muñecas y los dedos; es la neoplasia mesenquimatosas más frecuente de la mano. Hay erosión cortical del hueso adyacente en un 15 % aproximadamente de los casos. Se recomienda el tratamiento quirúrgico de ambas lesiones;

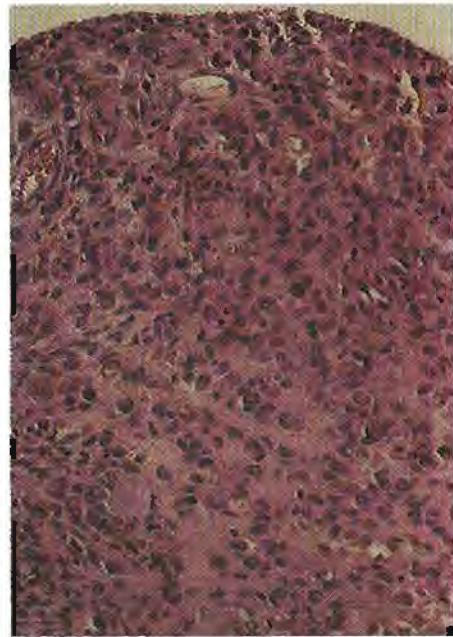


Figura 28-51

Láminas de células en proliferación de la SVNP haciendo prominencia en el revestimiento sinovial.

la SVNP tiene un porcentaje de recidivas considerable porque es difícil de extirpar, y el TCG produce con frecuencia recidivas locales.



## Tumores y lesiones pseudotumorales de los tejidos blandos

Los tumores de los tejidos blandos se definen tradicionalmente como proliferaciones mesenquimatosas que aparecen en los tejidos extraesqueléticos no epiteliales del cuerpo, excluyendo a las vísceras, las cubiertas encefálicas y el sistema linforreticular. Se clasifican según los tejidos que los componen (músculo, tejido fibroso, vasos y nervios) (Tabla 28-8), aunque hay pocas pruebas de que realmente se originen en sus equivalentes histológicos normalmente diferenciados. Algunos carecen de esos equivalentes, pero presentan rasgos anatómicos constantes que justifican que se les considere como entidades separadas. La verdadera frecuencia de los tumores de los tejidos blandos es difícil de calcular porque las lesiones más benignas no se extirpan. Un cálculo conservador indica que los tumores benignos superan a sus equivalentes malignos al menos en una proporción de 100:1. En EE.UU., sólo se diagnostican anualmente 7200 sarcomas (0.8 % de las neoplasias malignas infiltrantes), aunque son responsables del 2 % de todas las muertes por cáncer, como consecuencia de su carácter maligno.

### PATOGENIA Y MANIFESTACIONES GENERALES

Se desconoce la causa de la mayoría de los tumores de los tejidos blandos. No obstante, se han registrado asociaciones con la radioterapia, y hay casos raros en que las quemaduras químicas o por el calor, o los traumatismos se asociaron a la aparición ulterior de un sarcoma. En algunos casos, se ha responsabilizado a los fenoxiherbicidas y los clorofenoles. El sarcoma de Kaposi de los pacientes con SIDA y de los enfermos inmunodeprimidos está relacionado con los virus y con una competencia inmunitaria defectuosa (Capítulos 7 y 12). La mayoría de los tumores de los tejidos blandos aparecen esporádicamente, pero hay una minoría que se asocia a síndromes hereditarios, los más notables de los cuales son la neurofibromatosis de tipo 1 (neurofibroma, schwannoma maligno), el síndrome de Gardner (fibromatosis), el síndrome de Li-Fraumeni (sarcoma de los tejidos blandos) y el síndrome

**Tabla 28-8. TUMORES DE LOS TEJIDOS BLANDOS**

- **Tumores del tejido adiposo**
  - Lipomas
  - Liposarcoma
- **Tumores y lesiones de tipo tumoral del tejido fibroso**
  - Fascitis nodular
  - Fibromatosis
    - Fibromatosis superficial
    - Fibromatosis profunda
  - Fibrosarcoma
- **Tumores fibrohistiocitarios**
  - Histiocitoma fibroso
  - Dermatofibrosarcoma protuberans
  - Histiocitoma fibroso maligno
- **Tumores del músculo esquelético**
  - Rabdomioma
  - Rabdomiosarcoma
- **Tumores del músculo liso**
  - Leiomioma
  - Leiomiomasarcoma
  - Tumores del músculo liso de dudoso potencial maligno
- **Tumores vasculares**
  - Hemangioma
  - Linfangioma
  - Hemangioendoteloma
  - Hemangiopericitoma
  - Angiosarcoma
- **Tumores de los nervios periféricos**
  - Neurofibroma
  - Schwannoma
  - Tumores malignos de la vaina de los nervios periféricos
- **Tumores de histogénesis dudosa**
  - Tumor de células granulosas
  - Sarcoma sinovial
  - Sarcoma alveolar de partes blandas
  - Sarcoma epitelioides

de Osler-Weber-Rendu (telangiectasias). Los análisis citogenéticos y moleculares de los tumores de los tejidos blandos han aportado ideas significativas sobre su biología. Ciertas alteraciones cromosómicas y alteraciones genéticas pueden utilizarse no sólo como marcadores diagnósticos, sino que proporcionan también pistas importantes sobre la génesis de las neoplasias<sup>58</sup>. Por ejemplo, gran parte de las mutaciones de los oncogenes diana que regulan los factores de transcripción o las proteínas del ciclo celular y sus alteraciones funcionales dan lugar a una proliferación celular incontrolada (Tabla 28-9).

Los tumores de los tejidos blandos pueden aparecer en cualquier localización, aunque un 40 % aproximadamente se localizan en los miembros inferiores, especialmente en el muslo, un 20 % lo hacen en los miembros superiores, el 10 % en cabeza y cuello, y un 30 % en el tronco y la región retroperitoneal. En cuanto a los sarcomas, afectan más al varón que a la mujer (1.4:1), y la incidencia aumenta en general con la edad. Un 15 % aparecen en los niños y constituyen la cuarta neoplasia maligna más frecuente en ese grupo de edad; les siguen los tumores cerebrales, las neoplasias hematopoyéticas malignas, y el tumor de Wilms. Ciertos sarcomas tienden a aparecer en determinados grupos de edad (p. ej., el rabdomiosarcoma en los niños, el sarcoma sinovial en adultos jóvenes, y el liposarcoma y el histiocitoma fibroso maligno en adultos de mediana y avanzada edad).

Algunas características de los tumores de los tejidos blandos influyen en su pronóstico:

**Tabla 28-9. ALTERACIONES CROMOSÓMICAS Y GENÉTICAS DE LOS SARCOMAS DE TEJIDOS BLANDOS**

Tumor	Alteración citogenética	Alteración genética
Sarcoma de Ewing extraóseo	t(11;22)(q24;q12)	Gen de fusión FLI-1-EWS
Tumor neuroectodérmico primitivo	t(21;22)(q22;q12) t(7;22)(q22;q12)	Gen de fusión ERG-EWS Gen de fusión ETV1-EWS
Liposarcoma mixoide y de células redondas	t(12;16)(q13;p11)	Gen de fusión CHOP/TLS
Sarcoma sinovial	t(x;18)(p11;q11)	Gen de fusión SYT-SSX
Rabdomiosarcoma de tipo alveolar	t(2;13)(q35;q14) t(1;13)(p36;q14)	Gen de fusión PAX3-FKHR Gen de fusión PAX7-FKHR
Condrosarcoma mixoide extraesquelético	t(9;22)(q22;q12)	Gen de fusión CHN-EWS
Tumor desmoplásico de células pequeñas redondas	t(11;22)(p13;q12)	Gen de fusión EWS-WT1
Sarcoma de células claras	t(12;22)(q13;q12)	Gen de fusión EWS-ATF1

- La identificación histológica exacta ayuda bastante a establecer el pronóstico de un sarcoma. Los datos importantes para el diagnóstico son la morfología celular y la disposición estructural (Tablas 28-10 y 28-11). A menudo, estos datos no son suficientes para distinguir a un sarcoma de otro, especialmente si son formas agresivas mal diferenciadas. Con frecuencia, hay que basarse en las técnicas inmunohistoquímicas, la microscopía electrónica, la citogenética y la genética molecular.
- Cualquiera que sea la variedad diagnosticada, el *grado* de malignidad de un sarcoma de tejidos blandos tiene gran importancia. Esa gradación, que suele ir del I al III, se basa sobre todo en el grado de diferenciación, el número de mitosis por campo, la celularidad, el pleomorfismo, y en una

**Tabla 28-10. MORFOLOGÍA DE LAS CÉLULAS DE LOS TUMORES DE TEJIDOS BLANDOS**

Tipo celular	Características	Tipo de tumor
Fusiformes	En forma de bastón, con el eje mayor dos veces más largo que el eje menor	Fibroso, fibrohistiocítico, de músculo liso, de células de Schwann
Células pequeñas redondas	Del tamaño de un linfocito con escaso citoplasma	Rabdomiosarcoma, tumor neuroectodérmico primitivo
Epitelioides	Poliédricas con citoplasma abundante, y núcleo situado en el centro	De músculo liso, de células endoteliales de Schwann, sarcoma epitelioides

**Tabla 28-11. PATRONES ESTRUCTURALES DE LOS TUMORES DE LOS TEJIDOS BLANDOS**

Aspecto morfológico	Clase de tumor
Fascículos de células fusiformes eosinófilas que se cruzan en ángulo recto	De músculo liso
Fascículos cortos de células fusiformes que irradian desde un punto central (como los radios de una rueda) y forman volutas irregulares	Fibrohistiocitario
Núcleos dispuestos en columnas (en empalizada)	De células de Schwann
En espiquilla o espina de pescado	Fibrosarcoma
Mezcla de fascículos de células fusiformes y grupos de células epitelioides (bifásica)	Sarcoma sinovial

estimación de la magnitud de las necrosis (que presuntamente refleja la velocidad de crecimiento). La actividad mitótica y la intensidad de las necrosis se cree que son especialmente significativas. El tamaño, profundidad y estado del tumor también aportan información diagnóstica importante<sup>59</sup>.

- La estadificación establece el pronóstico y las posibilidades de extirpar con éxito el tumor. Se han propuesto varios sistemas de estadificación para estos sarcomas.
- En general, los tumores que asientan en zonas superficiales (p. ej., la piel y el tejido subcutáneo) tienen mejor pronóstico que los tumores más profundos. Los sarcomas profundos de alto grado producen metástasis en el 80 % de los pacientes si el tumor es mayor de 20 cm, y en el 40 % cuando el tumor mide más de 5 cm. En total, la supervivencia de los sarcomas a los 10 años es del 40 % aproximadamente.

Con estos breves antecedentes, se estudiarán por separado cada tumor y cada lesión pseudotumoral. Algunos tumores de los tejidos blandos ya se han descrito en otro punto del texto, como los tumores de los nervios periféricos (Capítulo 30), los tumores de origen vascular, incluido el sarcoma de Kaposi (Capítulo 12), y los tumores del músculo liso (Capítulo 23).

## TUMORES DEL TEJIDO ADIPOSO

### Lipomas

Los tumores benignos del tejido adiposo, llamados lipomas, son los tumores de los tejidos blandos que más frecuentemente aparecen en la edad adulta. Se subdividen, según sus peculiares rasgos morfológicos, en: lipoma convencional, fibrolipoma, angioliipoma, lipomas de células fusiformes, mielolipoma y lipoma pleomórfico. Algunas formas tienen alteraciones cromosómicas características; por ejemplo, los lipomas convencionales suelen mostrar reordenamientos de 12q14-15, 6p y 13q, y los lipomas de células fusiformes y pleomórficas tienen reordenamientos de 16q y 13q.

**MORFOLOGÍA.** El lipoma convencional, la variedad más frecuente, es una masa bien encapsulada de adipocitos maduros y de tamaño muy variable. Se origina en el tejido subcutáneo de las regiones proximales de los miembros y en el tronco, siendo más frecuente en adultos de mediana edad. Raras veces se observan grandes lipomas intramusculares, y mal circunscritos. Histológicamente, están formados por células adiposas maduras, sin ningún signo de pleomorfismo ni de crecimiento anormal.

Los lipomas son masas blandas, desplazables e indoloras (salvo el angioliipoma), y lo habitual es que curen después de la extirpación.

### Liposarcoma

Los liposarcomas son uno de los sarcomas más frecuentes en los adultos y aparecen en los decenios quinto a séptimo de la vida; en los niños son raros. Suelen formarse en los tejidos blandos profundos de la parte proximal de los miembros y en la región retroperitoneal, destacando por el gran volumen que alcanzan.

**MORFOLOGÍA.** Histológicamente, los liposarcomas pueden ser tumores bien diferenciados, mixoides, de células redondas y pleomórficas. Las células de la forma bien diferenciada se reconocen fácilmente como adipocitos. En las demás variedades, la mayoría de las células tumorales no son de origen claramente adiposo, pero casi siempre se encuentran algunas células con indicios de diferenciación grasa, conocidas como **lipoblastos**, que se parecen a las células adiposas del feto (Fig. 28-52). En su citoplasma existen vacuolas redondas llenas de lípidos que producen muescas en el núcleo. La mayoría de los liposarcomas mixoides y de células redondas tienen una alteración cromosómica: la t(12;16).

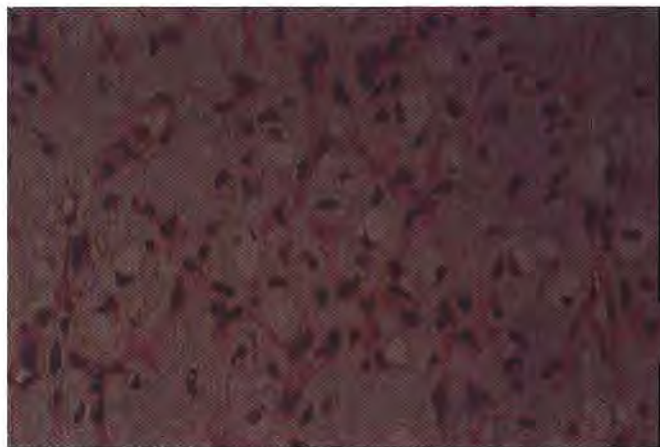


Figura 28-52

Liposarcoma mixoide con abundante sustancia fundamental donde existen células grasas dispersas de tipo adulto y células más primitivas, algunas de las cuales tienen pequeñas vacuolas de lípidos (lipoblastos).

La variedad bien diferenciada es relativamente insidiosa, la forma mixoide se comporta como medianamente maligna, y las variedades de células redondas y pleomórfica suelen ser tumores agresivos que producen metástasis frecuentes. Todas las formas de liposarcoma dan recidivas locales que, a menudo, se repiten una y otra vez, salvo que sean extirpados por completo.

## TUMORES Y LESIONES PSEUDOTUMORALES DEL TEJIDO FIBROSO

### Proliferaciones pseudosarcomatosas reactivas

Las proliferaciones pseudosarcomatosas reactivas no son lesiones neoplásicas, sino formaciones que aparecen en respuesta a algún traumatismo localizado (físico o isquémico) o bien son idiopáticas. Están compuestas por fibroblastos gruesos reactivos o células mesenquimatosas afines. Desde el punto de vista clínico, resultan alarmantes porque aparecen bruscamente, crecen rápidamente, y su histología provoca más inquietudes, ya que simulan un sarcoma debido a su hiper celularidad, su actividad mitótica y su aspecto primitivo. Los representantes de este grupo de lesiones son la *fascitis nodular* y la *miositis osificante*.

### FASCITIS NODULAR

La fascitis nodular, conocida también como *fascitis infiltrante* o *pseudosarcomatosa*, es la reacción pseudosarcomatosa más frecuente. Suele aparecer en la cara palmar del antebrazo de los adultos, seguida en orden de frecuencia por el tórax y la espalda. Casi siempre, los pacientes relatan la aparición de una masa única, a veces dolorosa, que ha crecido rápidamente en un plazo de varias semanas. Se registra un traumatismo previo tan sólo en un 10 a 15 % de los casos.

**MORFOLOGÍA.** Las lesiones de fascitis nodular se inician en la dermis profunda, tejido subcutáneo o el músculo. Macroscópicamente, miden varios centímetros de diámetro mayor, tienen forma nodular y bordes poco diferenciados. Con microscopio óptico, son lesiones ricas en células y están formados por fibroblastos gruesos, de aspecto inmaduro, dispuestos aleatoriamente (que se asemejan a las células que crecen en los cultivos de tejidos) o en forma de fascículos cortos e irregulares (Fig. 28-53). Son células de tamaño y forma variable (fusiformes o estrelladas), tienen nucléolos prominentes y muchas mitosis. Con frecuencia, el estroma es mixoide y contiene linfocitos y hemafes extravasados. El diagnóstico diferencial histológico es amplio, pero las lesiones más importantes que deben excluirse son la fibromatosis y los sarcomas de células fusiformes. Como la fascitis nodular es un proceso reactivo, rara vez recidiva después de su extirpación.

Otros pseudosarcomas relacionados con la fascitis nodular son la *fascitis proliferativa* y la *miositis proliferativa*. Ambas aparecen en pacientes algo más mayores y se localizan en el

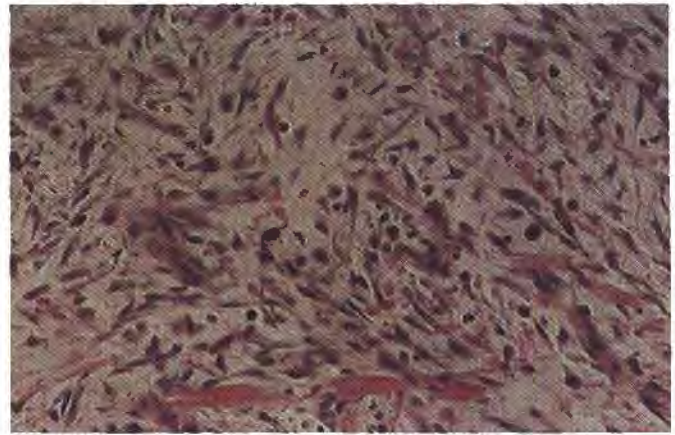


Figura 28-53

Fascitis nodular con células fusiformes gruesas, orientadas al azar y rodeadas de un estroma mixoide. Obsérvense las mitosis y los hemafes extravasados.

tronco y parte proximal de los miembros. Con frecuencia, los fibroblastos que proliferan son redondos, grandes, con nucléolos muy evidentes, y se parecen a las células de un ganglión.

### MIOSITIS OSIFICANTE

La miositis osificante se distingue de otras proliferaciones fibroblásticas por la aparición de *hueso metaplásico*. Suele observarse en adolescentes y adultos jóvenes que practican actividades deportivas, y más del 50 % de los casos surgen después de un traumatismo. La lesión se desarrolla en el tejido subcutáneo y la musculatura de la parte proximal de los miembros. Las manifestaciones clínicas dependen del estadio de su desarrollo; en las primeras fases, el área afectada está hinchada y dolorosa, y en las semanas siguientes se circunscribe y endurece más. Finalmente, evoluciona hacia la formación de una masa bien delimitada, dura e indolora.

**MORFOLOGÍA.** Macroscópicamente, la lesión tiene de 3 a 6 cm de diámetro máximo. Casi siempre está bien delimitada, su parte central es blanda, reluciente, y periféricamente es firme y granujenta. Los hallazgos microscópicos varían según la antigüedad de la lesión; la celularidad es máxima al principio y consta de células similares a fibroblastos gruesos y alargados que se parecen a los de la fascitis nodular (véase anteriormente). La demarcación morfológica en zonas comienza en un plazo de 3 semanas; el centro conserva su población de fibroblastos, pero presenta una zona intermedia vecina que contiene osteoblastos, y éstos depositan trabéculas de hueso reticular. En la zona más periférica, hay trabéculas mineralizadas bien formadas que se parecen mucho al hueso esponjoso. Es frecuente que en los bordes queden atrapadas fibras musculares estriadas y células gigantes de regeneración muscular. Al final se osifica toda la lesión y los espacios intertrabeculares son ocupados por médula ósea. La lesión bien desarrollada está totalmente osificada.

Los signos radiográficos se corresponden con la evolución de los cambios morfológicos. Al principio, las radiografías pueden mostrar únicamente hinchazón de los tejidos blandos, pero a las tres semanas aproximadamente, aparecen en la periferia imágenes radiopacas en forma de escamas o copos dispersos; estas imágenes densas se extienden con el tiempo e invaden lentamente la zona central radiopaca (Fig. 28-54). La miositis osificante debe distinguirse del osteosarcoma extraesquelético. Este último suele aparecer en ancianos, las células que proliferan son citológicamente malignas y el tumor no presenta zonas separadas ni miositis osificante. Hay que señalar que las regiones más periféricas del osteosarcoma son las más celulares y primitivas, que es lo contrario de lo que ocurre en la miositis osificante. Este proceso cura con la extirpación simple.

## Fibromatosis

### FIBROMATOSIS SUPERFICIALES (PALMAR, PLANTAR Y PENEANA)

Las fibromatosis palmar, plantar y peneana constituyen un pequeño grupo de fibromatosis superficiales que corresponden a lesiones más bien molestas que graves. Se caracterizan por la aparición de fascículos nodulares o mal delimitados de fibroblastos de aspecto maduro, rodeados por abundante colágeno denso. Los estudios inmunohistoquímicos y ultraestructurales indican que muchas de estas células son *nuofibroblastos* (Capítulo 4). En estos tumores se han descrito diversas



Figura 28-54

Miositis osificante con mineralización periférica, que afecta a la parte posterior del muslo.

alteraciones cariotípicas no aleatorias (p. ej., trisomías 3 y 8), pero su significado todavía no está claro<sup>66</sup>.

En la forma palmar (*contractura de Dupuytren*), hay engrosamiento irregular o nodular de la fascia palmar, en una o ambas manos (50 %). Con el paso de los años, la fascia engrosada se adhiere a la piel y aparecen arrugas y pequeñas depresiones. Al mismo tiempo, se desarrolla lentamente una contractura en flexión principalmente de los dedos cuarto y quinto de la mano. En la *fibromatosis plantar* se observan cambios prácticamente iguales, salvo que las contracturas en flexión y la afectación bilateral son raras. En la *fibromatosis peneana* (*enfermedad de Peyronie*), aparece una induración o masa palpable localizada generalmente en la cara dorsolateral del pene. Puede acabar produciendo una incurvación anormal del cuerpo del pene, una constricción de la uretra o ambas cosas.

Aunque no pueda sorprender que la enfermedad de Peyronie afecte con más frecuencia a varones que a mujeres, las otras variedades también predominan en el varón. En un 20 a 25 % aproximadamente de los casos, las fibromatosis palmar y plantar se estabilizan y dejan de empeorar y, en algunos casos, desaparecen espontáneamente. Otras veces, las lesiones recidivan después de ser extirpadas, especialmente las localizadas en las plantas de los pies.

### FIBROMATOSIS PROFUNDAS (TUMORES DESMOIDES)

Biológicamente, las fibromatosis profundas ocupan una situación intermedia entre las proliferaciones fibrosas exuberantes y los fibrosarcomas de bajo grado. Por un lado, se manifiestan a menudo por masas infiltrantes que pueden recidivar si su extirpación no ha sido completa, y por otro, están formadas por fibroblastos banales, bien diferenciados, que no producen metástasis. Pueden aparecer a cualquier edad, pero son más frecuentes en los decenios segundo a cuarto de la vida. Los desmoides se dividen en *extraabdominales*, *abdominales* e *intraabdominales*, pero todos ellos tienen prácticamente las mismas características macroscópicas y microscópicas. Los desmoides extraarticulares aparecen con la misma frecuencia en ambos sexos y se forman principalmente en la musculatura del hombro, pared torácica, espalda y muslo. Los desmoides abdominales suelen formarse en las estructuras musculoaponeuróticas de la pared abdominal anterior de las mujeres embarazadas. Los desmoides intraabdominales suelen aparecer en el mesenterio o en las paredes de la pelvis, muchas veces en pacientes que tienen familiares con poliposis adenomatosa (síndrome de Gardner) (Capítulo 18).

**MORFOLOGÍA.** Estas lesiones aparecen en forma de masas unicéntricas, firmes, mal delimitadas, de 1 a 15 cm de diámetro máximo y de color blanco grisáceo. Tienen consistencia gomosa y dura, e infiltran las estructuras circundantes. Histológicamente, la zona central, que es presuntamente la primera en proliferar, contiene sobre todo colágeno denso, mientras que la periferia de la lesión está formada por fibroblastos gruesos con muy escasa variación del tamaño celular y nuclear (Fig. 28-55). Las mitosis son poco frecuentes. Las células musculares regenerativas, cuando quedan atrapadas en estas lesiones, pueden tener el aspecto de células gigantes multinucleadas.

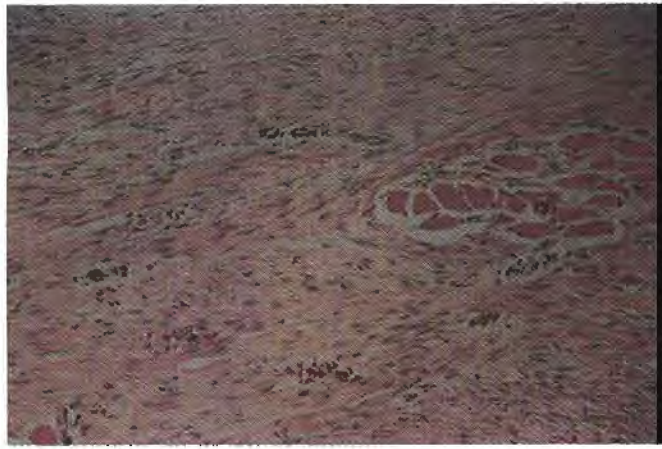


Figura 28-55

Fibromatosis que se infiltra entre las células del músculo esquelético.

Además de la posible deformidad o incapacidad que son capaces de causar, los desmoides son, de vez en cuando, lesiones dolorosas. Pueden curar con una extirpación suficiente, pero son frecuentes las recidivas locales y persistentes si no se reseca del todo. Algunos tumores han mejorado administrando tamoxifeno y, en otros casos, la quimioterapia o la radiación han sido eficaces. Los raros casos publicados de metástasis de un desmoide deben interpretarse como un error o confusión diagnóstica con un fibrosarcoma.

## Fibrosarcoma

Los fibrosarcomas son tumores raros que pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo, sobre todo en la región retroperitoneal, muslo, rodilla y región distal de los miembros. Muchos tumores considerados anteriormente como fibrosarcomas han sido identificados actualmente como fibromatosis agresiva (desmoide), histiocitoma fibroso maligno, tumores malignos de las vainas de los nervios periféricos o sarcomas sinoviales.

**MORFOLOGÍA.** En general, estas neoplasias no están encapsuladas, y son masas infiltrantes, blandas, como la carne de pescado, que suelen tener áreas de hemorragia y de necrosis. Las lesiones más diferenciadas pueden estar engañosamente encapsuladas. El examen histológico descubre todos los grados de diferenciación, desde tumores de crecimiento lento, que se parecen mucho a los fibromas celulares y con elementos fusiformes que crecen formando un dibujo en espigulla (Fig. 28-56), hasta neoplasias muy celulares, en las que predominan la desaparición de la arquitectura normal, el pleomorfismo, la presencia de abundantes mitosis y zonas de necrosis.

Como los verdaderos fibrosarcomas son difíciles de diagnosticar, los datos que existen sobre sus peculiaridades son variables. Sin embargo, son tumores agresivos que recidivan en más del 50 % de los casos y producen metástasis en más del 25 %.

## TUMORES FIBROHISTIOCITARIOS

Los tumores fibrohistiocitarios contienen elementos celulares que se parecen a los fibroblastos y a los histiocitos. Al principio, se creyó que eran neoplasias histiocitarias, pero los estudios realizados sugieren que el fenotipo básico de las células neoplásicas se parece más al de los fibroblastos. De ahí que el término de *fibrohistiocitario* deba considerarse como meramente descriptivo y sin connotaciones sobre su origen histórico.

### Histiocitoma fibroso benigno (dermatofibroma y hemangioma esclerosante)

El histiocitoma fibroso benigno es un tumor bastante frecuente que suele aparecer en la dermis y el tejido subcutáneo. Es indoloro, crece lentamente y es más frecuente en adultos de mediana edad, donde aparece como un nódulo pequeño (hasta 1 cm), firme y desplazable.

**MORFOLOGÍA.** La mayoría de los histiocitomas fibrosos benignos están formados por una proliferación de células fusiformes anodinas dispuestas en remolinos. A menudo se les conoce como **dermatofibromas**. Hay otras variedades ricas en vasos sanguíneos y con depósitos de hemosiderina que justifican la denominación de **hemangioma esclerosante**. Y otras más, donde aparecen salpicados numerosos histiocitos espumosos, y que se llaman **histiocitomas**. Todas estas formas son variaciones sobre un mismo tema, y todas tienen bordes infiltrantes, aunque el tumor no infiltre la epidermis que los recubre y donde a menudo existe hiperplasia. Su tratamiento correcto es la extirpación simple.

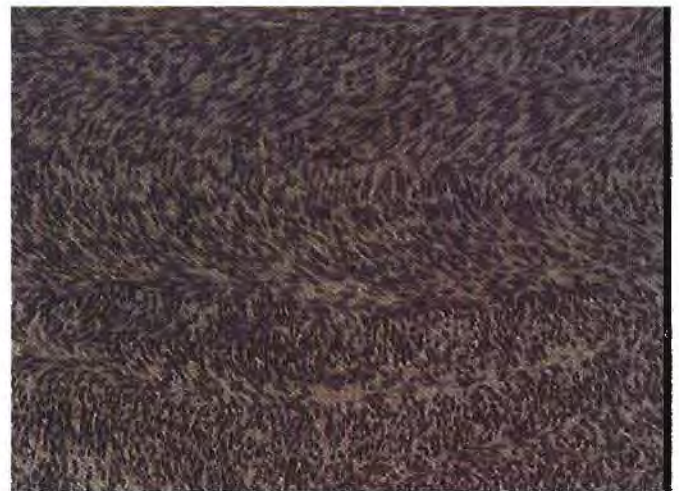


Figura 28-56

Fibrosarcoma formado por células fusiformes malignas dispuestas en forma de espigas o espina de pescado.

## Histiocitoma fibroso maligno

Considerado anteriormente como el sarcoma más frecuente de los adultos, el *histiocitoma fibroso maligno* alude a un grupo de tumores agresivos de los tejidos blandos que se caracterizan por un considerable pleomorfismo citológico, por la presencia de células multinucleadas abigarradas, una arquitectura en volutas o remolinos y, como trasfondo, un estroma de colágeno inflamado, a menudo con macrófagos espumosos. No se conoce con certeza la estirpe de la célula original del tumor, pero evidentemente no se trata de un histiocito. Mediante estudios inmunocitoquímicos y ultraestructurales, se ha comprobado que muchos de estos tumores son variedades pleomórficas del liposarcoma, leiomiomasarcoma, rhabdomyosarcoma y mixofibrosarcoma. Por tanto, algunos autores cuestionan que este tumor sea una entidad separada. Sin embargo, algunos casos que muestran los rasgos histológicos descritos no se han diferenciado de una forma peculiar y pueden clasificarse como tales. El histiocitoma fibroso maligno suele aparecer en la musculatura de la porción proximal de los miembros y en la región retroperitoneal. Las variedades cutáneas se conocen también como *fibroxantomas atípicos*.

**MORFOLOGÍA.** Estos tumores suelen formar masas no encapsuladas de color blanco grisáceo, aunque a menudo dan la falsa impresión de estar bien circunscritas. Con frecuencia alcanzan un gran tamaño (5 a 20 cm). Se distinguen las siguientes variedades: **pleomórfica/arremolinada**, **mixoide**, **inflamatoria**, **de células gigantes** y **angiomatoide**, según los hallazgos histológicos. La forma pleomórfica/en remolinos es la más frecuente y, como su nombre indica, está formada por células fusiformes malignas dispuestas en volutas donde aparecen salpicadas grandes células pleomórficas redondeadas (Fig. 28-57). Como se señaló anteriormente, todos estos tumores muestran signos de diferenciación hacia otros tumores bien conocidos de tipo adiposo, fibroso, muscular o mixoide, y en tales casos deben designarse con esos nombres.

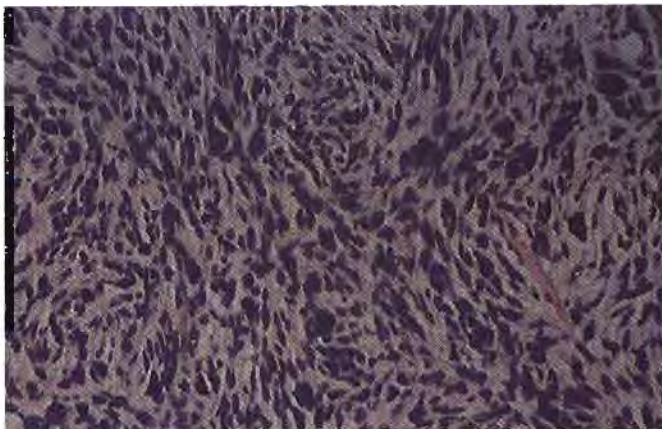


Figura 28-57

Histiocitoma fibroso maligno que presenta fascículos de células fusiformes gruesas dispuestas en remolinos, típico pero no patognomónico de esta neoplasia. (Cortesía del Dr. J. Corson, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

Muchas variedades del histiocitoma fibroso maligno son agresivas, recidivan salvo que se extirpen ampliamente y tienen un porcentaje de metástasis del 30 al 50 %. excepto los tumores cutáneos, que rara vez se diseminan. La forma angiomatoide también es insidiosa y, a diferencia de las demás variedades, aparece en adolescentes y adultos jóvenes.

## TUMORES DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO

Las neoplasias del músculo esquelético, a diferencia de otros grupos de tumores, son malignas casi siempre. La variedad benigna, el rhabdomioma, es sumamente rara. El llamado rhabdomioma cardíaco es, probablemente, de origen hamartomatoso y se comenta en el Capítulo 13.

### Rhabdomyosarcoma

Los rhabdomyosarcomas son los tumores de tejidos blandos más frecuentes de la infancia y adolescencia, y suelen aparecer antes de los 20 años. Asientan en cualquier lugar, pero predominan en la cabeza y cuello, o en el aparato genitourinario, donde la cantidad normal de músculo esquelético es escasa o nula<sup>61</sup>. Sólo en los miembros parecen tener relación con el músculo esquelético.

**MORFOLOGÍA.** Histológicamente, el rhabdomyosarcoma comprende las variedades **embrionaria**, **alveolar** y **pleomórfica**. El rhabdomyoblasto (la célula diagnóstica de todas las variedades) tiene un citoplasma excéntrico, granuloso, eosinófilo y rico en filamentos gruesos y delgados. Los rhabdomyoblastos pueden ser redondos o alargados; estos últimos se conocen como células en tachuela o renacuajo (Fig. 28-58). Ultraestructuralmente, se aprecian los sarcómeros, y con técnicas inmunohistoquímicas se tiñen con los anticuerpos dirigidos contra la vimentina, actina, desmina y miosina.

La variedad **embrionaria** es la más frecuente, y supone el 66 % de todos los rhabdomyosarcomas. Comprende al **sarcoma botrioides**, descrito en el Capítulo 24, y las variedades de células fusiformes. El tumor aparece en niños menores de 10 años y habitualmente se origina en la cavidad nasal, órbita, oído medio, próstata y región paratesticular. El sarcoma botrioides se forma en las paredes de las estructuras huecas revestidas por mucosas, como la nasofaringe, colédoco, vejiga urinaria y vagina.

El tumor se descubre como una masa infiltrante, blanda, de color gris. Las células tumorales se parecen a las del músculo esquelético en diversas etapas de la embriogénesis y forman láminas de células malignas fusiformes o redondas con una cantidad variable de estroma. El sarcoma botrioides crece formando masas polipoides, parecidas a racimos de uvas, que sobresalen en la luz de la estructura hueca donde asienta, como la vejiga o la vagina. Cuando alcanzan la mucosa de un órgano, las células neoplásicas forman una zona de hiperplasia por debajo de la misma, conocida como **capa de re-**

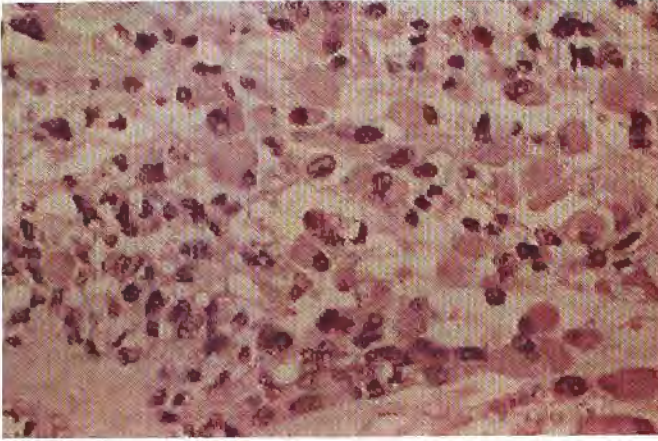


Figura 28-58 ■

Rabdomiosarcoma formado por pequeñas células redondas malignas. Los rabdomioblastos son grandes y redondos, y tienen abundante citoplasma eosinófilo; no hay estriaciones transversales evidentes.

**cambio.** Pueden observarse rabdomioblastos con estriaciones transversales.

El **rabdomiosarcoma alveolar** es más frecuente al comienzo y a mitad de la adolescencia y suele aparecer en los músculos profundos de los miembros. Histológicamente, el tumor presenta una red de tabiques fibrosos que divide a las células en racimos o conglomerados; conforme las células del centro degeneran y se desprenden, el tejido muestra un cierto parecido con los alvéolos pulmonales (Fig. 28-59). Las células tumorales están poco adheridas entre sí, son de tamaño moderado y muchas tienen un citoplasma escaso. En un 25 % de los casos aproximadamente se encuentran células con estriaciones transversales. Los estudios citogenéticos han demos-

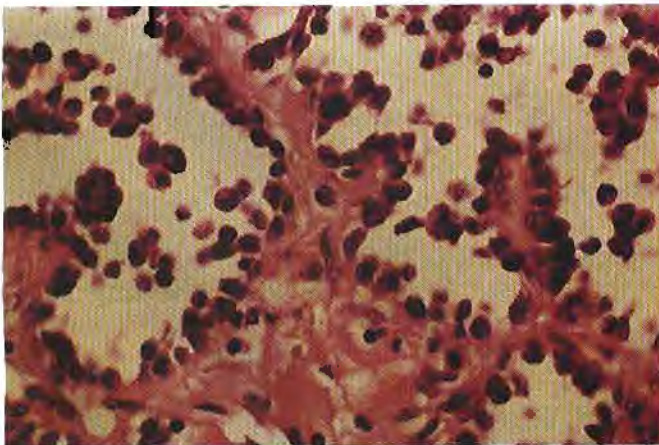


Figura 28-59 ■

Rabdomiosarcoma alveolar con numerosos espacios revestidos por células tumorales.

trado que esta variedad de rabdomiosarcoma tiene una alteración cromosómica: t(2;13), o bien t(1;13).

El **rabdomiosarcoma pleomórfico** se caracteriza por numerosas células tumorales eosinófilas, abigarradas, de gran tamaño y, algunas veces, multinucleadas. Esta variedad es rara, tiende a aparecer en los tejidos blandos profundos del adulto y, como se señaló anteriormente, a veces se parece histológicamente al histiocitoma fibroso maligno.

Los rabdomiosarcomas son neoplasias agresivas que se tratan habitualmente con cirugía y quimioterapia combinadas, acompañadas o no de radioterapia. La supervivencia depende de la variedad histológica y de la localización del tumor. La forma botrioides es la de mejor pronóstico, seguida de las variedades embrionaria, pleomórfica y alveolar. En total se curan un 65 % aproximadamente de los niños, pero en los adultos el pronóstico es peor.

## TUMORES DEL MÚSCULO LISO

### Leiomiomas

Los leiomiomas, o tumores benignos del músculo liso, suelen desarrollarse en el útero, donde constituyen la neoplasia más frecuente de la mujer (Capítulo 24). También se ven leiomiomas de la piel y el tejido subcutáneo, que surgen en los músculos piloeectores de la piel, mamilas, escroto y labios (leiomiomas genitales), y con menos frecuencia en los tejidos blandos profundos. Los que se forman en los músculos piloeectores (*leiomiomas pilares*) suelen ser múltiples y dolorosos. Se supone que la tendencia a que aparezcan numerosas lesiones es hereditaria y se transmite con carácter autosómico dominante. En cualquier caso, estas lesiones suelen aparecer en la adolescencia y al principio de la vida adulta.

No suelen tener más de 1 a 2 cm de diámetro mayor y están formados por fascículos de células fusiformes que a menudo están cruzados en ángulo recto. Las células tumorales tienen núcleos alargados con extremos romos, y muestran una atipia mínima y pocas imágenes mitóticas. Las lesiones únicas curan fácilmente, pero pueden ser tan numerosas que sea imposible la extirpación quirúrgica completa.

### Leiomiosarcoma

Los leiomiosarcomas constituyen un 10-20 % de los sarcomas de los tejidos blandos. Afectan a los adultos y con más frecuencia a las mujeres que a los varones. La mayoría se desarrollan en la piel, en los tejidos blandos profundos de los miembros y en la región retroperitoneal.

**MORFOLOGÍA.** Los leiomiosarcomas aparecen en forma de masas indoloras de consistencia firme. Los tumores retroperitoneales pueden alcanzar gran tamaño y causar síntomas abdominales. Histológica-



mente, están formados por células fusiformes malignas con núcleos en forma de cigarro puro dispuestos en fascículos entrecruzados. Entre las variedades morfológicas se encuentran algunos tumores que tienen un estroma mixoide muy acusado y otros que contienen células epiteliales. Ultraestructuralmente, las células malignas tienen haces de filamentos delgados con cuerpos densos y vesículas de pinocitosis, y cada una de ellas está rodeada por una lámina basal. Con técnicas inmunohistoquímicas, estas células se tiñen con los anticuerpos dirigidos contra la vimentina, actina y desmina.

El tratamiento depende del tamaño, la localización y el grado de malignidad del tumor. Los leiomiomas superficiales o cutáneos suelen ser pequeños y tienen buen pronóstico, mientras que los tumores retroperitoneales son voluminosos, no pueden extirparse del todo, y producen la muerte por extensión local y por diseminación metastásica.

## SARCOMA SINOVIAL

El sarcoma sinovial debe su nombre a que antiguamente se supuso que agrupaba a todos los elementos sinoviales, pero todavía no se conoce claramente la célula de origen. Además, aunque el término *sarcoma sinovial* sugiere que su origen está en el revestimiento articular, la realidad es que sólo menos del 10 % de estos tumores son intraarticulares. Los sarcomas sinoviales constituyen el 10 % de todos los sarcomas de los tejidos blandos y ocupan el cuarto lugar por orden de frecuencia entre las distintas variedades de sarcomas. La mayoría aparecen en los decenios tercero al quinto de la vida; se inician junto a las grandes articulaciones de los miembros y un 60 a 70 % afectan al miembro inferior, especialmente cerca de la rodilla y en el muslo. Los pacientes suelen consultar por una masa de localización profunda que vienen notando desde hace años. Es raro que estos tumores aparezcan en la región parafaríngea u en la pared abdominal.

**MORFOLOGÍA.** El rasgo histológico característico del sarcoma sinovial es la morfología bifásica o doble de las células tumorales (es decir, células de aspecto epitelial y células fusiformes). Aunque se parecen a los sinoviocitos, las células neoplásicas no muestran los rasgos propios de esas células. Los elementos epiteliales son cúbicos o cilíndricos y se disponen en forma de glándulas, o bien crecen como cordones sólidos. Por su parte, las células fusiformes forman densos fascículos celulares que rodean a las células epiteliales (Fig. 28-60). La mayoría de estos sarcomas son monofásicos, en el sentido de que están formados solamente por células fusiformes o epiteliales. En el primer caso, es fácil confundir este tumor con un fibrosarcoma. Un rasgo característico, cuando se encuentra, son los depósitos calcificados que a veces pueden detectarse radiográficamente. Las técnicas inmunohistoquímicas son útiles para diagnosticar estos tumores, pues las células epiteliales y a veces también las fusiformes se tiñen positiva-

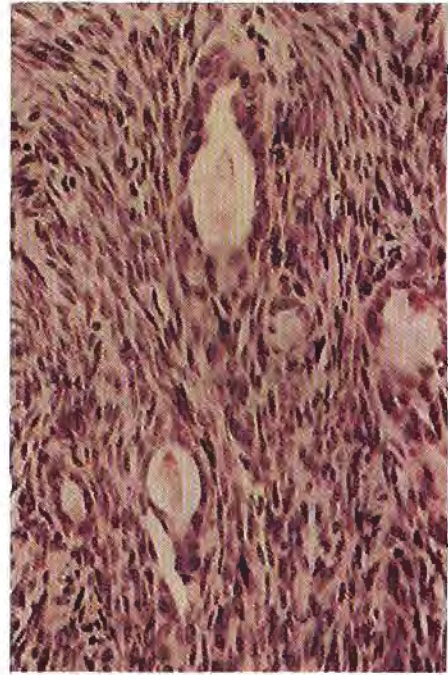


Figura 28-60

Sarcoma sinovial que muestra la clásica célula fusiforme bifásica y el dibujo histológico de aspecto glandular.

mente con los reactivos de la queratina y del antígeno de membrana epitelial, lo que permite distinguir a estos tumores de gran parte de los demás sarcomas. Además, la mayoría de los sarcomas sinoviales tienen una translocación cromosómica característica, t(x;18)<sup>53</sup>, y un gen de fusión (SYT-SSX)<sup>54</sup>.

Los sarcomas sinoviales deben tratarse enérgicamente intentando conservar el miembro. La supervivencia a los 5 años varía desde el 25 % al 62 %, y sólo un 11 al 30 % de los pacientes vive 10 o más años. Las metástasis suelen aparecer en los ganglios linfáticos regionales, los pulmones y el esqueleto.

## REFERENCIAS

- Glimcher MJ: The nature of the mineral component of bone and the mechanism of calcification. In Avidi LV, Krane SM (eds.): *Metabolic Bone Disease and Clinical Related Disorders*, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1990.
- Mundy GR: Local control of bone formation by osteoblasts. *Clin Orthop Rel Res* 313:19, 1995.
- Rodan GA, Harada S: The missing bone. *Cell* 89:677, 1997.
- Duncan RL, Turner CH: Mechanotransduction and the functional response of bone to mechanical strain. *Calcif Tissue Int* 57:344, 1995.
- Athanassou NA: Cellular biology of bone-resorbing cells. *J Bone Joint Surg* 78(A):1096, 1996.
- Young MF, et al: Structure, expression and regulation of the major non-collagenous matrix proteins of bone. *Clin Orthop Rel Res* 281: 275, 1992.
- MacDonald BR, Gowen M: Cytokines and bone. *Br J Rheumatol* 31: 149, 1992.
- Marcus R: Normal and abnormal bone remodeling in man. *Ann Rev Med* 38:129, 1987.

9. Mundlos S, Olsen BR: Heritable diseases of the skeleton: Part I. Molecular insights into skeletal development—transcription factors and signaling pathways. *FASEB J* 11:125, 1997.
10. Mundlos S, Olsen BR: Heritable diseases of the skeleton: Part II. Molecular insights into skeletal development—matrix components and their homeostasis. *FASEB J* 11:227, 1997.
11. Byers PH, Steiner RD: Osteogenesis imperfecta. *Annu Rev Med* 43: 269, 1992.
12. Bullough PG, et al: The morbid anatomy of the skeleton in osteogenesis imperfecta. *Clin Orthop Rel Res* 159:42, 1981.
13. Gallagher JC: Pathophysiology of osteoporosis. *Semin Nephrol* 12:109, 1992.
14. Chestnut CH: Theoretical overview: bone development, peak bone loss, bone loss, and fracture risk. *Am J Med* 91 (suppl 5B):25, 1991.
15. Rubin CT, et al: Suppression of the osteogenic response in the aging skeleton. *Calcif Tissue Int* 50:306, 1992.
16. Pacifici R: Estrogens, cytokines and pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 11:1043, 1996.
17. Manolagas SC, et al: Sex steroids, cytokines and the bone marrow: new concepts on the pathogenesis of osteoporosis. *Ciba Res Found Symp* 191:187, 1995.
18. Felix R, et al: Recent developments in understanding of the pathophysiology of osteopetrosis. *Eur J Endocrinology* 134:143, 1996.
19. Fraser WD: Paget disease of bone. *Curr Opin Rheumatol* 9:347, 1997.
20. Ooi CG, Fraser WD: Paget disease of bone. *Postgrad Med* 73:69, 1996.
21. Hadjipavlou A, et al: Malignant transformation in Paget disease of bone. *Cancer* 70:2802, 1992.
22. Bushinsky DA: Bone disease in moderate renal failure: cause, nature and prevention. *Ann Rev Med* 48:167, 1997.
23. Bolander M: Regulation of fracture repair by growth factor. *Proc Soc Exp Biol Med* 200:165, 1992.
24. Mankin H: Nontraumatic necrosis of bone (osteonecrosis). *N Engl J Med* 326:1473, 1992.
25. Lew SP, Waldvogel FA: Osteomyelitis. *N Engl J Med* 336:999, 1997.
26. Senac MO, et al: Primary lesions of bone in the first decade of life: retrospective survey of biopsy results. *Radiology* 160:491, 1986.
27. Klein MH, Shankman S: Osteoid osteoma: radiologic and pathologic correlation. *Skeletal Radiol* 21:23, 1992.
28. Klein MJ, et al: Osteosarcoma: clinical and pathological considerations. *Orthop Clin North Am* 20:327, 1989.
29. Lonardo F, et al: P53 and MDM2 alterations in osteosarcoma: correlation with clinicopathologic features and proliferation rates. *Cancer* 79:1541, 1997.
30. Unni KK, Dahlin DC: Osteosarcoma: pathology and classification. *Semin Roentgenol* 24:143, 1989.
31. Hahn M, Dorman JP: Primary bone malignancies in children. *Curr Opin Pediatr* 8:7, 1996.
32. Ragsdale BD, et al: Radiology as gross pathology in evaluating chondroid lesions. *Hum Pathol* 20:930, 1989.
33. Turcotte RE, et al: Chondroblastoma. *Hum Pathol* 24:944, 1993.
34. Zillmer DA, Dorfman HD: Chondromyoid fibroma of bone: thirty-six cases with clinicopathologic correlation. *Hum Pathol* 20:952, 1989.
35. Brien EW, et al: Benign and malignant cartilage tumors of bone and joint: Their anatomic and theoretical basis with an emphasis on radiology, pathology and clinical biology. *Skeletal Radiol* 26:325, 1997.
36. Ringle MD, et al: Clinical implications of genetic defects in G proteins: the molecular basis of McCune-Albright syndrome and Albright hereditary osteodystrophy. *Medicine* 75:171, 1996.
37. Huvos AG, et al: Malignant fibrous histiocytoma of bone: a clinicopathologic study of 81 patients. *Cancer* 79:482, 1997.
38. Vlasak R, Sim FH: Ewing sarcoma. *Orthop Clin North Am* 27:591, 1996.
39. May WA, Denny CT: Biology of EWS/FLI and related fusion genes in Ewing sarcoma and primitive neuroectodermal tumor. *Curr Top Microbiol Immunol* 220:143, 1997.
40. Meideiros LJ, et al: Giant cells and mononuclear cells of giant cell tumor of bone resemble histiocytes. *Appl Immunohistochem* 1:115, 1993.
41. Kraus VB: Pathogenesis and treatment of osteoarthritis. *Med Clin North Am* 81:85, 1997.
42. Westacott CI, Sbarraf M: Cytokines in osteoarthritis: Mediators or markers of joint destruction. *Semin Arthritis Rheum* 25:254, 1996.
43. Krause A, et al: Potential infectious agents in the induction of arthritides. *Curr Opin Rheumatol* 8:203, 1996.
44. Breedveld FC, Verweij CL: T-cells in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 36:617, 1997.
45. Panayi GS: T-cell-dependent pathways in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 9:236, 1997.
46. Muller-Ladner U: Molecular and cellular interactions in rheumatoid synovium. *Curr Opin Rheumatol* 8:210, 1996.
47. Cassidy JT, et al: The development of classification criteria for children with juvenile rheumatoid arthritis. *Bull Rheum Dis* 38:1, 1989.
48. Sakkas LJ, Platsoucas CD: Immunopathogenesis of juvenile rheumatoid arthritis: role of T cells and MHC. *Immunol Res* 14:218, 1995.
49. Brown M, Wordsworth P: Predisposing factors to spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 9:308, 1997.
50. Granfors K: Host-microbe interaction in HLA-B27-associated diseases. *Ann Med* 29:153, 1997.
51. Sigal LH: Lyme disease: a review of aspects of its immunology and immunopathogenesis. *Ann Rev Immunol* 15:63, 1997.
52. Phillips PE: Viral arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 9:337, 1997.
53. German DC, Holmes EW: Hyperuricemia and gout. *Med Clin North Am* 70:419, 1986.
54. Gross M: Crystallographic antibodies. *Nature* 373:105, 1995.
55. DiGiovine FS, et al: Interleukin 1 (IL-1) as a mediator of crystal arthritis: stimulation of T cell and synovial fibroblast mitogenesis by urate crystal-induced IL-1. *J Immunol* 138:3213, 1987.
56. Rull M: Calcium-crystal diseases and miscellaneous crystals. *Curr Opin Rheumatol* 9:274, 1997.
57. Petcher JA, et al: Trisomy 5 and trisomy 7 are nonrandom aberrations in pigmented villonodular synovitis: confirmation of trisomy 7 in uncultured cells. *Genes Chrom Cancer* 4:264, 1992.
58. Choong PF, et al: Musculoskeletal oncology—advances in cytogenetics and molecular genetics and their clinical implications. *Acta Oncol* 36:245, 1997.
59. Guillou L, et al: Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group grading systems in a population of 420 adult patients with soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 15:350, 1997.
60. Hasegawa S, Fletcher C: Fibromatosis in the adult. *Adv Pathol* 9:259, 1996.
61. Malogolowkin M, Ortega JA: Rhabdomyosarcoma of childhood. *Pediatr Ann* 17:253, 1992.
62. Pappo AS, et al: Rhabdomyosarcoma: biology and treatment. *Pediatr Clin North Am* 44:953, 1997.
63. Dal Cin P, Van den Berghe H: Ten years of the cytogenetics of soft tissue tumors. *Cancer Genet Cytogenet* 95:59, 1997.
64. Kawai A, et al: SYT-SSX fusion as a determinant of morphology and prognosis in synovial sarcoma. *New Eng J Med* 338:153, 1998.



# Nervio periférico y músculo esquelético

Umberto de Girolami, Douglas C. Anthony y Matthew P. Frosch

## ESTRUCTURA NORMAL

NERVIO PERIFÉRICO NORMAL

MÚSCULO ESQUELÉTICO NORMAL

## REACCIONES GENERALES DE LA UNIDAD MOTORA

DESMIELINIZACIÓN SEGMENTARIA

DEGENERACIÓN AXONAL Y ATROFIA DE LA FIBRA MUSCULAR

REGENERACIÓN NERVIOSA Y REINERVIACIÓN DEL MÚSCULO

REACCIONES DE LA FIBRA MUSCULAR

## ENFERMEDADES DEL NERVIO PERIFÉRICO

### NEUROPATÍAS INFLAMATORIAS

Neuropatías mediadas por mecanismos inmunitarios

*Síndrome de Guillain-Barré (polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda)*

*Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica*

### POLINEUROPATÍAS INFECCIOSAS

Leprosia

Difteria

Virus de la varicela-zóster

### NEUROPATÍAS HEREDITARIAS

Neuropatía motora y sensible hereditaria tipo I (NMSH I, CMT1)

Otras neuropatías motoras y sensitivas hereditarias

NMSH II

*Enfermedad de Dejerine-Sottas (NMSH III)*

### NEUROPATÍAS METABÓLICAS Y TÓXICAS ADQUIRIDAS

Neuropatía periférica en la diabetes mellitus de comienzo en la edad adulta

Neuropatías periféricas metabólicas y nutricionales

Neuropatías asociadas a tumores malignos

Neuropatías tóxicas

### NEUROPATÍAS TRAUMÁTICAS

TUMORES DEL NERVIO PERIFÉRICO

### ENFERMEDADES DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO

#### ATROFIA POR DESNERVIACIÓN

Atrofia muscular espinal (enfermedad de la neurona motora infantil)

#### DISTROFIAS MUSCULARES

Distrofia muscular ligada al cromosoma X (distrofia muscular de Duchenne y distrofia muscular de Becker)

Distrofias musculares de transmisión autosómica

Distrofia miotónica

#### MIOPATÍAS POR ALTERACIÓN DE CANALES IÓNICOS

### MIOPATÍAS CONGÉNITAS

#### MIOPATÍAS ASOCIADAS A ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO

- Miopatías lipídicas
- Miopatías mitocondriales (enfermedad por alteración de la fosforilación oxidativa)

#### MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

#### MIOPATÍAS TÓXICAS

- Miopatía litotóxica
- Miopatía por etanol
- Miopatías inducidas por fármacos

#### ENFERMEDADES DE LA UNIÓN NEUROMUSCULAR

- Miastenia grave
- Síndrome miasténico de Lambert-Eaton

#### TUMORES DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO

## ESTRUCTURA NORMAL

La unidad funcional del sistema neuromuscular es la *unidad motora*, que consiste en 1) una *neurona motora inferior* (o segunda neurona motora) en el asta anterior de la médula espinal

o en el núcleo motor de los pares craneales en el tronco encefálico; 2) el *axón* de dicha neurona, y 3) las múltiples *fibras musculares* que inerva (Fig. 29-1). Las neuronas motoras inferiores se distribuyen en las astas anteriores en columnas o grupos dispuestos somatotópicamente, de forma que las células situadas

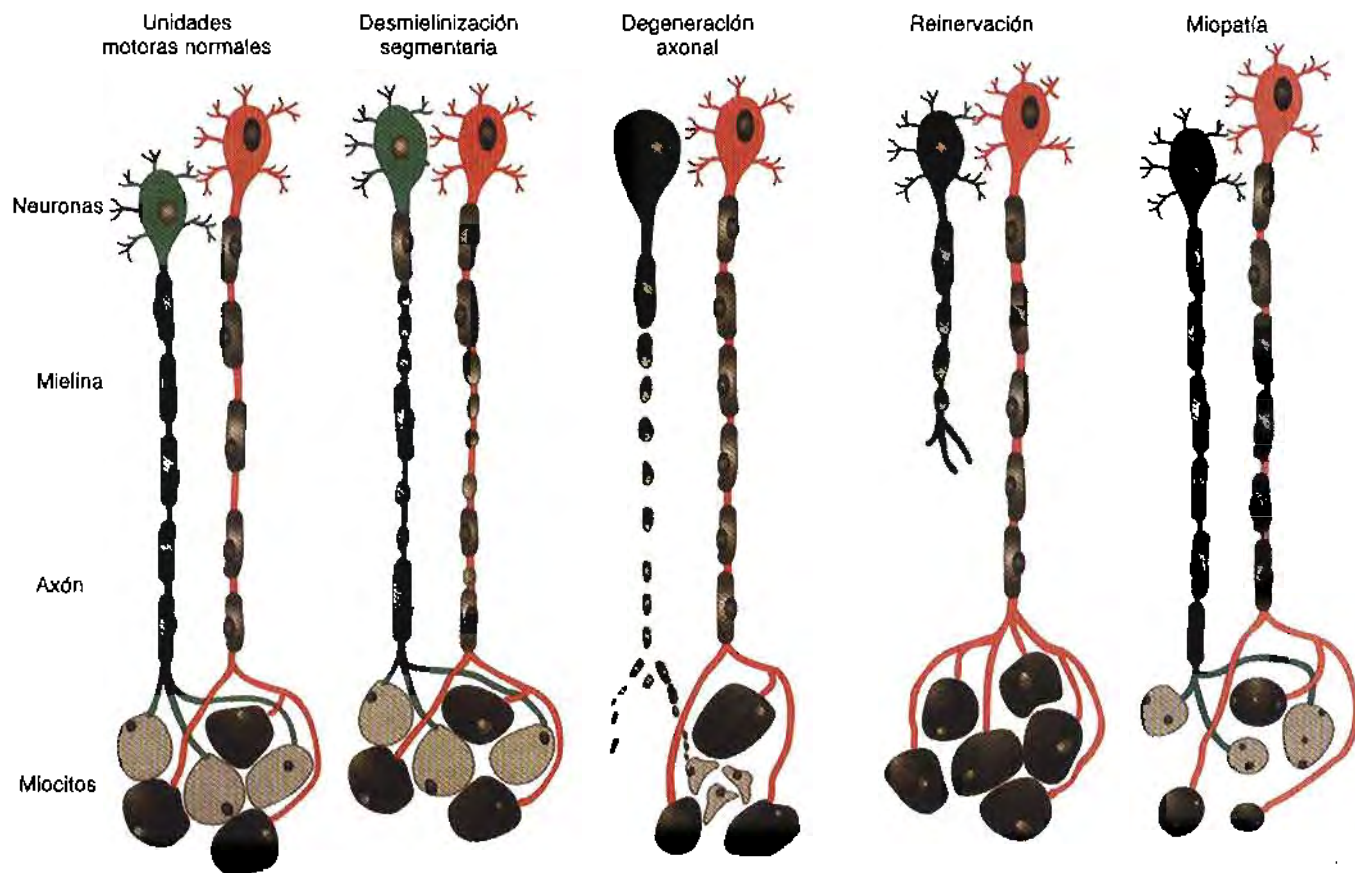


Figura 29-1

Unidades motoras normales y anormales. Se muestran dos unidades adyacentes. *Desmielinización segmentaria*: internodos de mielina se lesionan al azar y se remielinizan por múltiples células de Schwann, mientras que el axón y los miocitos permanecen intactos. *Degeneración axonal*: el axón y su vaina de mielina experimentan degeneración anterógrada (en la neurona verde), con la consiguiente atrofia por desnervación de los miocitos en su unidad motora. *Reinervación del músculo*: los brotes de los axones motores vecinos indemnes (en rojo) dan lugar a un agrupamiento de miocitos del mismo tipo de fibra, mientras que el axón lesionado intenta la regeneración axonal. *Miopatía*: los miocitos dispersos de unidades motoras adyacentes son pequeños (degenerados o en regeneración), mientras que las neuronas y las fibras nerviosas son normales.

medialmente inervan músculos proximales, y las situadas lateralmente inervan la musculatura distal. El número de fibras musculares de cada unidad varía considerablemente. Los músculos de movimientos muy finos, como los músculos oculares extrínsecos, presentan una elevada relación neurona:fibra muscular (1:10), mientras que aquellos de movimientos relativamente groseros y estereotipados, como los músculos de la pantorrilla, presentan una relación mucho más baja (1:2000)<sup>1</sup>.

## Nervio periférico normal

El principal componente estructural del nervio periférico es la *fibra nerviosa* (un axón con sus células de Schwann y su vaina de mielina). Un nervio consta de numerosas fibras agrupadas en fascículos por vainas de tejido conjuntivo. En el seno del fascículo, están entremezcladas fibras *mielínicas* y *amielínicas* (Fig. 29-2). En el nervio sural, uno de los más frecuentemente biopsiados y de naturaleza sensitiva relativamente pura, las fibras mielínicas varían entre 2 y 16  $\mu\text{m}$  de diámetro y tienen una distribución bimodal; el número de axones

pequeños, con una media de 4  $\mu\text{m}$ , es aproximadamente doble que el de los axones mayores, de 11  $\mu\text{m}$  de media<sup>2</sup>. Los axones están mielinizados en segmentos (*internodos*), separados por los *anillos de Ranvier*. Una única célula de Schwann proporciona la vaina de mielina para cada internodo. El grosor de la vaina de mielina es directamente proporcional al diámetro del axón<sup>3</sup>, y cuanto mayor es este diámetro, mayor es la distancia internodal. La mielina del sistema nervioso periférico tiene una composición lipídica y proteica similar a la del sistema nervioso central; sin embargo, la mielina del sistema nervioso periférico contiene una mayor proporción de esfingomielina y de glucoproteínas. Algunas proteínas de la mielina son específicas de la mielina del sistema nervioso periférico, mientras que otras las comparte con la del sistema nervioso central. La proteína cero de la mielina (MPZ, *myelin protein zero*) es la proteína principal y constituyen casi el 50 % de las proteínas mielínicas del sistema nervioso periférico. En la doble capa lipídica compacta, la MPZ es una proteína transmembrana cuya porción externa puede actuar en la compactación de las capas apuestas de mielina. La proteína básica de la mielina es la segunda proteína más abundante; se localiza topo-



Figura 29-2

Micrografía electrónica de fibras mielinizadas (flecha) y amielínicas (punta de flecha) en un nervio sural humano. Se ve el núcleo de una célula de Schwann.

gráficamente en la superficie interna de las bicapas en la línea densa principal de la mielina. La proteína 22 de la mielina periférica (PMP22) es una proteína transmembrana de 22 kD que se localiza en la mielina compacta<sup>4</sup>.

El diámetro de los axones amielínicos, más numerosos que los mielinizados, varía entre 0.2 y 3  $\mu\text{m}$ . Se presentan en grupos de 5 a 20 y están envueltos y aislados unos de otros por el citoplasma de una célula de Schwann. Independientemente de su asociación a fibras mielínicas o amielínicas, las células de Schwann tienen núcleos pálidos ovalados con una distribución uniforme de la cromatina y un cuerpo celular bipolar alargado. Con el microscopio electrónico, las células de Schwann, a diferencia de los fibroblastos del endoneurio e histiocitos, presentan membrana basal.

Los axones periféricos contienen organelas y estructuras del citoesqueleto, entre ellos microfilamentos, neurofilamentos, microtúbulos, mitocondrias, vesículas, retículo endoplásmico liso y lisosomas. En las terminales nerviosas se observa la presencia de gránulos de núcleo denso y rodeados por

membrana. En el axón no existe síntesis proteica, y el flujo axoplásmico transporta, a lo largo del axón, proteínas y otras sustancias sintetizadas en el citoplasma perinuclear<sup>5,6</sup>. Un sistema de transporte retrógrado sirve como sistema de retroalimentación para el cuerpo celular.

Las vainas de tejido conjuntivo del nervio periférico son el *epineurio*, que rodea a todo el nervio; el *perineurio*, que es una vaina de tejido conjuntivo de múltiples capas concéntricas que rodea cada fascículo, y el *endoneurio*, que rodea a cada fibra nerviosa. El medio ambiente microscópico del nervio está regulado por la *barrera perineural* (formada por las uniones estrechas entre células perineurales), la *barrera hematoneuriosa* y la barrera constituida por el *nervio-líquido cefalorraquídeo* (LCR)<sup>7</sup>. Los capilares del endoneurio derivan de los *vasa nervorum*, y sus células endoteliales presentan uniones estrechas para formar la barrera hematoneuriosa. Se ha observado que esta barrera es relativamente menos impermeable en las raíces nerviosas, en los ganglios de las raíces dorsales y en los ganglios autónomos que a lo largo del resto del

nervio. La barrera entre el nervio-LCR está formada por las uniones estrechas entre las células que forman la capa externa de la membrana aracnoidea. Estas células se fusionan con el perineurio de las raíces y de los nervios craneales cuando abandonan el espacio subaracnoideo. Las fibras motoras y sensitivas, que están separadas en raíces anteriores y posteriores, se entremezclan en los nervios mixtos sensitivomotores que salen del canal medular.

## Músculo esquelético normal

Las fibras musculares esqueléticas (*fibras musculares, miocitos*) forman sincitios mediante la fusión de una serie contigua de células embrionarias individuales y, por tanto, se caracterizan por sus múltiples núcleos. Los múltiples núcleos se sitúan por lo general inmediatamente por debajo de la membrana plasmática (*sarcolema*) del miocito. En los cortes transversales del músculo, también se demuestra la posición por debajo del sarcolema de los núcleos en la mayor parte de las fibras. En circunstancias normales, el núcleo del 3 al 5 % de las fibras musculares se localiza en el interior de la propia fibra<sup>4</sup>; los núcleos internalizados se observan con mayor frecuencia en algunos procesos patológicos. Las *células satélite*, una población celular de reserva, se localizan junto al sarcolema y están revestidas por membrana basal, que rodea toda la fibra muscular.

La mayor parte del citoplasma de la fibra muscular está lleno de miofilamentos, que forman el aparato contráctil de las *miofibrillas* (Fig. 29-3). Una miofibrilla está compuesta por unidades idénticas repetidas (*sarcómeros*), que constan de filamentos finos (actina) y filamentos gruesos (miosina), entrelazados y dirigidos longitudinalmente, y de *bandas Z* (fundamentalmente  $\alpha$ -actinina). El sistema tubular T, implicado en la liberación de calcio durante la excitación, es una invaginación de la membrana del sarcolema hacia el interior de la célula. El sistema T discurre paralelo a las bandas Z, acompañado a cada lado por retículo endoplásmico sarcoplásmico. Entre las miofibrillas está el citoplasma de los miocitos (sarcoplasma), que supone el 40 % del volumen de la fibra y que contiene mioglobina, glucógeno, mitocondrias, lisosomas y vacuolas lipídicas.

En el corte transversal, la fibra muscular del adulto es poligonal; en la lactancia, las fibras tienden a ser redondas, al igual que las fibras de la musculatura ocular extrínseca y de algunos músculos faciales del adulto. El diámetro transversal de las fibras individuales varía, dependiendo del músculo específico y de su estado funcional. En el ser humano, se han definido, según su histoquímica y fisiología, dos tipos principales de fibras, las de *tipo 1* y las de *tipo 2* (Tabla 29-1). Las fibras de tipo 1 son ricas en mioglobina y en enzimas oxidativas, y tienen muchas mitocondrias, de acuerdo con su capacidad de contracción tónica; se definen operativamente por su tinción oscura para ATPasa a pH 4.2 y su tinción clara a pH 9.4. Las fibras ti-

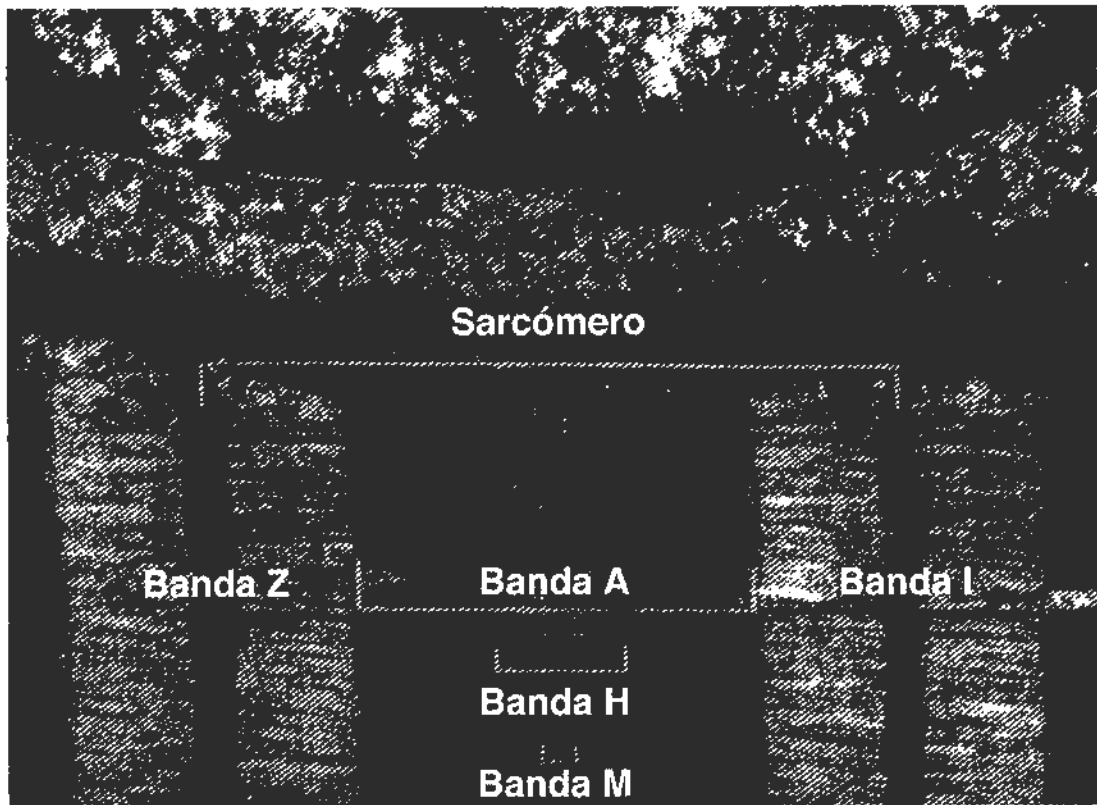


Figura 29-3

Micrografía electrónica de parte de dos células musculares con el núcleo de una (arriba) y las miofibrillas más superficiales de la otra (abajo). En la figura ( $\times 34\,000$ ) se observan las principales características del patrón de estrías transversales. (Cortesía de Bloom W, Fawcett DW: A Textbook of Histology, 11th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1986.)

Tabla 29-1. TIPOS DE FIBRAS MUSCULARES

	Tipo 1	Tipo 2
Acción	Fuerza mantenida Soporte del peso	Movimientos bruscos Movimiento intencionado
Contenido enzimático	NADH que se tiñe de oscuro ATPasa que se tiñe de oscuro a pH 4.2 ATPasa que se tiñe de claro a pH 9.4	NADH que se tiñe de claro ATPasa que se tiñe de claro a pH 4.2 ATPasa que se tiñe de oscuro a pH 9.4
Lípidos	Abundantes	Escasos
Glucógeno	Escaso	Abundante
Ultraestructura	Muchas mitocondrias Banda Z ancha	Pocas mitocondrias Banda Z estrecha
Fisiología	Sacudida lenta	Sacudida rápida
Color	Rojo	Blanco
Prototipo	Sóleo (de paloma)	Pectoral (de paloma)

po 2 son ricas en enzimas glucolíticas, y están implicadas en las contracciones fásicas rápidas; se tiñen de oscuro para ATPasa a pH 9.4 y de claro a pH 4.2. Debido a que es la neurona motora la que determina el tipo de fibra, todas las fibras de una unidad determinada son del mismo tipo. Estas fibras están distribuidas al azar en el músculo, determinando un patrón en tablero de ajedrez, alternando fibras que se tiñen claro u oscuro en la técnica para demostración de ATPasa u otras formas de tinción histoquímica (Fig. 29-4A). Normalmente, existe una cierta variabilidad en la abundancia relativa de tipos de fibras 1 y 2 según los músculos<sup>8</sup>. Para recordar las características fisiológicas y morfológicas de los tipos de fibras, es útil la si-

guiente regla nemotécnica: «*uno* (fibra tipo 1) *lenta* (contracción) *grasa* (rica en lípidos) *roja* (aspecto) *ox* (oxidativa)».

Los husos musculares son estructuras fusiformes que responden a la distensión de los músculos y, de este modo, desempeñan un papel en el mantenimiento del tono muscular. Consisten en fibras musculares y nerviosas especializadas, delimitadas por una cápsula de tejido conjuntivo.

La vaina de tejido conjuntivo de los músculos comprende: el *endomisio*, que rodea cada una de las fibras musculares; el *perimisio*, que rodea las fibras musculares en haces primarios y secundarios (fascículos), y el *epimisio*, que envuelve músculos aislados o grandes grupos de fibras.

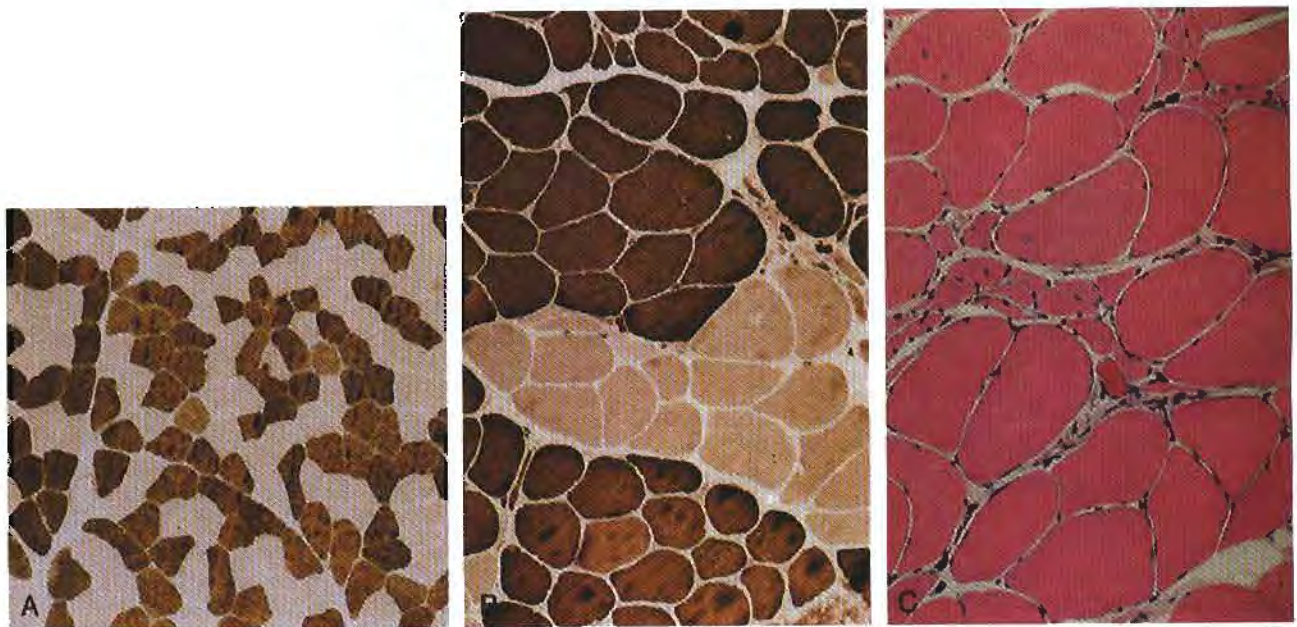


Figura 29-4

A. Tinción histoquímica de ATPasa a pH 9.4 en el músculo normal que muestra una distribución en tablero de ajedrez de fibras de tipo 1 (claras) y de tipo 2 (oscuras). B. Por el contrario, tras la reinervación, están agrupadas las fibras de cada tipo. C. Un grupo de fibras atroficas (atrofia de grupo) en el centro de la imagen.



## REACCIONES GENERALES DE LA UNIDAD MOTORA

Las dos respuestas principales del nervio periférico frente a la lesión dependen del objetivo de la agresión: la célula de Schwann o el axón. Las enfermedades que afectan principalmente a la célula de Schwann causan pérdida de la mielina, en lo que se denomina *desmielinización segmentaria*. Por el contrario, la afectación primaria de la neurona y su axón da lugar a una degeneración axonal. En algunas enfermedades, la degeneración axonal se continúa con *regeneración axonal* y *reineriación del músculo*. Los dos principales procesos patológicos que se observan en el músculo esquelético son la atrofia por desnervación, que se debe a la pérdida de los axones, y aquellos procesos que se deben a una alteración primaria de la fibra muscular en sí misma y que se denominan *miopatías*. A continuación, se expondrán las características generales de todos estos procesos.

### Desmielinización segmentaria

La desmielinización segmentaria se produce cuando existe disfunción de la célula de Schwann, lesión en la vaina de mielina, o ambas cosas; no existe alteración primaria del axón. El proceso afecta a algunas células de Schwann y a sus correspondientes internodos, respetando otras (Fig. 29-1). La mielina en desintegración es fagocitada inicialmente por células de Schwann, y posteriormente por macrófagos. El axón desnudo estimula la remielinización. Una población de células en el interior del endoneurio tiene la capacidad de reemplazar a las células de Schwann lesionadas. Estas células proliferan y rodean el axón y, con el tiempo, remielinizan la porción desnuda.<sup>9</sup> Sin embargo, los internodos mielinizados formados de nuevo son más cortos de lo normal, y se precisan varios para rellenar la región desmielinizada (véase la Fig. 29-1). La nueva vaina de mielina es también delgada en proporción al diámetro del axón.

Con episodios repetidos de desmielinización y remielinización, se produce una acumulación de hileras de prolongaciones de células de Schwann que, en el corte transversal, aparecen como capas concéntricas de citoplasma de células de Schwann y membrana basal redundante que rodean al axón cuya vaina de mielina está muy adelgazada (*bulbos de cebolla*; Fig. 29-5). Con el tiempo, la mayor parte de las neuropatías desmielinizantes crónicas se asocian también a lesión axonal.

### Degeneración axonal y atrofia de la fibra muscular

La degeneración axonal es el resultado de la destrucción primaria del axón, con desintegración secundaria de su vaina de mielina. La lesión del axón puede deberse a un proceso focal en algún punto de la longitud del nervio (p. ej., traumatismo, isquemia) o a una alteración más generalizada del cuerpo neuronal (*neuronopatía*) o del axón (*axonopatía*). Cuando se produce una degeneración axonal como consecuencia de una lesión focal, como la transección de un nervio, la porción dis-

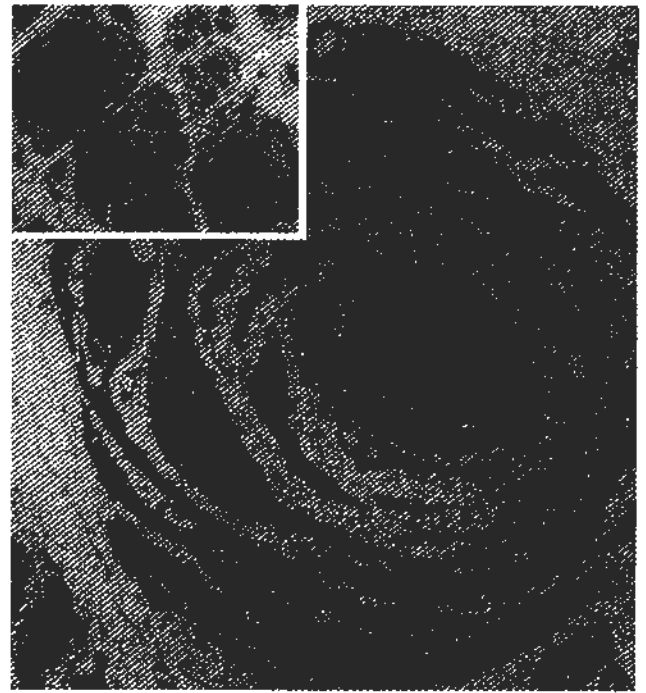


Figura 29-5

Micrografía electrónica de un único axón, finamente mielinizado, rodeado de células de Schwann en proliferación concéntrica, formando un bulbo de cebolla. (Cortesía de G. Richard Dickersin, MD, del libro *Diagnostic Electron Microscopy: A Text-Atlas*. New York, Igaku-Shoin Medical Publishers, 1988, p. 600.) *Recuadro*. Aspecto con el microscopio óptico de una neuropatía con bulbos de cebolla.

tal de la fibra experimenta una *degeneración walleriana* (Fig. 29-6). En un día, el axón se degrada, y las células de Schwann afectadas comienzan a catabolizar la mielina, y posteriormente fagocitan fragmentos del axón, formando cuerpos ovoides pequeños (*ovoides de mielina*). Aparecen macrófagos en la zona y participan en la fagocitosis de detritus derivados del axón y de la mielina<sup>10,11</sup>. El muñón de la porción proximal del nervio lesionado muestra alteraciones degenerativas que afectan sólo a los dos o tres últimos internodos, y después experimenta una actividad de regeneración. En las neuronopatías o axonopatías de evolución lenta, los datos de degradación de la mielina son escasos porque en cada momento sólo están degenerando algunas fibras.

Cuando se produce una degeneración axonal, las fibras musculares dentro de la correspondiente unidad motora pierden su aferencia neural y sufren una *atrofia por desnervación*. La desnervación del músculo determina la inhibición de la síntesis de miosina y actina, con una disminución del tamaño celular y una reabsorción de las miofibrillas, pero las células permanecen viables<sup>12</sup>. En el corte transversal, las fibras atroficas son más pequeñas de lo normal y tienen una forma más o menos triangular («angulada»). Se produce también una reorganización del citoesqueleto de algunas fibras musculares, que determina la aparición de una zona redondeada de filamentos desorganizados (*fibra en diana*).

La atrofia con especificidad de tipo 2 es característica de algunos procesos patológicos. La atrofia de fibras de tipo 2

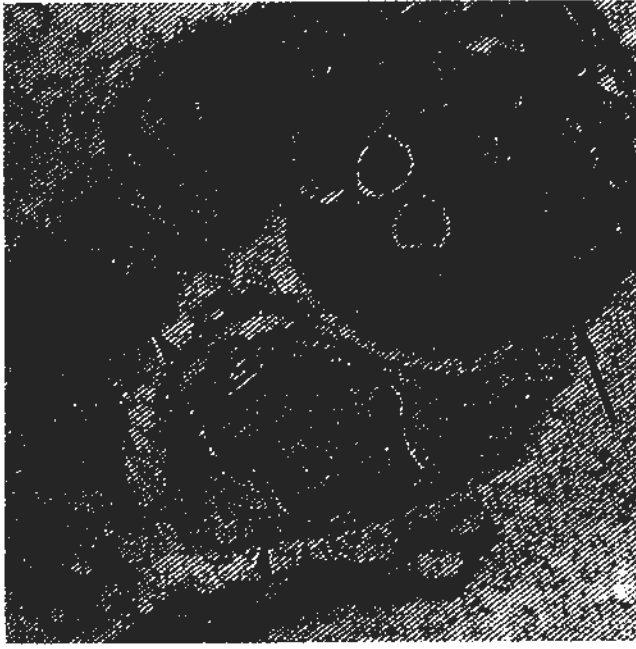


Figura 29-6 ■

Micrografía electrónica de un axón en degeneración (flecha) contiguo a varias fibras anielínicas intactas (puntas de flecha). El axón está notablemente distendido y contiene numerosas organelas en degeneración y cuerpos densos.

es relativamente frecuente, y puede producirse asociada a inactividad o utilización incorrecta del músculo. Este tipo de «atrofia por desuso» se puede producir tras la fractura de un miembro y la colocación de un molde de yeso, en la degeneración del sistema piramidal y en las enfermedades neurodegenerativas.

## Degeneración nerviosa y reinervación del músculo

Los muñones proximales de los axones degenerados pueden desarrollar nuevos conos de crecimiento a medida que crece de nuevo el axón. Estos conos de crecimiento utilizan como guía las células de Schwann que han quedado libres por la degeneración de los axones. La presencia de múltiples axones estrechamente agregados y finamente mielinizados es una prueba de regeneración (*cúmulo regenerativo*). Este nuevo crecimiento de los axones es un proceso lento, limitado aparentemente por la velocidad del componente lento del transporte axonal, el movimiento de la tubulina, actina y los filamentos intermedios, del orden de 2 mm/día<sup>13</sup>. A pesar de su ritmo lento, la regeneración axonal es responsable de parte del potencial de recuperación funcional tras las lesiones axonales periféricas.

La reinervación de las fibras musculares atroficas se produce cuando los axones supervivientes de la vecindad de los miocitos desnervados envían brotes que reinervan el músculo desnervado e incorporan esas fibras a su unidad motora sana. Por tanto, aumenta el número de fibras musculares en el interior de la unidad motora que lleva a cabo la reinervación. Además, debido a que el tipo de la fibra muscular lo determina la

neurona que la inerva, las fibras reinervadas adoptan el tipo de la unidad motora que efectúa la reinervación. El resultado de la reinervación es la pérdida del patrón habitual en tablero de ajedrez y la aparición de grupos de miocitos contiguos que presentan el mismo tipo histoquímico (*agrupamiento de tipo*) (véase la Fig. 29-4B). La *atrofia de grupo* se produce cuando un grupo de fibras con el mismo tipo presenta desnervación en el curso de la evolución de la enfermedad (véase la Fig. 29-4C).

## Reacciones de la fibra muscular

Aunque existe una amplia gama de enfermedades que pueden afectar al músculo, los miocitos presentan un número relativamente limitado de reacciones patológicas. Las alteraciones patológicas que se exponen a continuación se pueden observar en las miopatías y en las enfermedades en las que la patogenia implica factores externos al músculo, afectando sólo de manera secundaria a las células musculares. Las formas más frecuentes de reacción son las siguientes:

- La *necrosis segmentaria*, o destrucción de sólo una porción de la longitud de un miocito, puede ir seguida de *miofagocitosis* cuando los macrófagos infiltran la región. Independiente de la causa, la pérdida de fibras musculares da lugar con el transcurso del tiempo a un depósito abundante de colágeno e infiltración grasa.
- La *vacuolización*, las alteraciones en las proteínas estructurales u organelas y las acumulaciones de depósitos intracitoplásmicos se pueden observar en una amplia gama de enfermedades.
- Se produce *regeneración* cuando las células satélite localizadas periféricamente proliferan y reconstituyen la porción destruida de la fibra. La célula en regeneración tiene grandes núcleos internalizados y nucléolos prominentes, y el citoplasma, cargado de RNA, se torna basófilo.
- Aparece *hipertrofia* de las fibras en respuesta a un aumento de la carga, bien en el contexto del ejercicio o bien en situaciones patológicas en las que se lesionan fibras musculares. Las fibras grandes pueden dividirse a lo largo de un segmento (*división de fibras musculares*), de forma que, en el corte transversal, una fibra grande contiene una membrana que atraviesa su diámetro, con frecuencia con núcleos adyacentes.

## ENFERMEDADES DEL NERVIOS PERIFÉRICO

El nervio periférico está sometido a la misma variedad de categorías de enfermedad (inflamatoria, traumática, metabólica, tóxica, genética, neoplásica) que el resto de los tejidos. Sin embargo, el patrón de enfermedad refleja la estructura y la función características de los nervios.

### Neuropatías inflamatorias

Estas enfermedades se caracterizan por la presencia de infiltrados de células inflamatorias en nervios periféricos, raíces

nerviosas, y ganglios sensitivos y autónomos. En algunas de ellas, un agente infeccioso inicia las respuestas inflamatorias; en otras, se supone que un mecanismo autoinmunitario causa la inflamación.

## NEUROPATÍAS MEDIADAS POR MECANISMOS INMUNITARIOS

### *Síndrome de Guillain-Barré (polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda)*

El síndrome de Guillain-Barré es una de las enfermedades de riesgo vital del sistema nervioso periférico más comunes. La incidencia anual en Estados Unidos es de 1 a 3 casos por 100 000 personas<sup>14,15</sup>. La enfermedad se caracteriza clínicamente por debilidad de comienzo en partes distales de los miembros con avance rápido hasta afectar a las funciones musculares más próximas (parálisis ascendente) y, desde el punto de vista histológico, por inflamación y desmielinización de los nervios periféricos y de las raíces espinales (radiculoneuropatía).

**Patogenia.** Aproximadamente dos tercios de los casos van precedidos de una enfermedad aguda, de tipo gripal y de origen habitualmente viral, de la que el paciente se suele haber recuperado en el momento en que la neuropatía se vuelve sintomática. No se ha demostrado de forma constante ningún agente infeccioso en los nervios periféricos de estos pacientes, y en la actualidad tiende hacia la posibilidad de que se trate de un trastorno mediado inmunológicamente<sup>16,17</sup>. En animales de experimentación, puede inducirse una enfermedad similar de los nervios periféricos por sensibilización a la mielina de los nervios periféricos o a sus componentes. Esto va seguido de una respuesta mediada por células T, acompañada de desmielinización segmentaria con reacción macrofágica. La transferencia de estas células T a un animal no sensibilizado causa lesiones comparables<sup>18</sup>. Además, se ha demostrado que los linfocitos de los pacientes con síndrome de Guillain-Barré producen desmielinización en cultivos de tejidos de fibras nerviosas mielínicas. Los anticuerpos circulantes también pueden desempeñar algún papel<sup>19</sup>, y se ha señalado que la plasmaféresis es un tratamiento eficaz.

se extienden entre las laminillas de mielina, separando la vaina de mielina del axón. Finalmente, los restos de la vaina de mielina son fagocitados por los macrófagos. La desmielinización va seguida de remielinización.

Los focos inflamatorios y la desmielinización están ampliamente distribuidos por todo el sistema nervioso periférico, aunque su intensidad es tan variable que en un caso determinado pueden ser difíciles de identificar. La reacción inflamatoria más intensa se localiza con frecuencia en las raíces motoras espinales y craneales, y en las partes contiguas de los nervios espinales y craneales.

**Evolución clínica.** La enfermedad se caracteriza por una parálisis ascendente. Los reflejos tendinosos profundos desaparecen precozmente en la evolución, y aunque con frecuencia puede detectarse una afectación sensitiva, causa menos problemas que la debilidad. La velocidad de conducción nerviosa está disminuida debido a la destrucción multifocal de los segmentos de mielina en muchos axones de un nervio; se produce una elevación de las proteínas en el LCR debido a la inflamación y a la alteración de la permeabilidad de la microcirculación en las raíces espinales cuando atraviesan el espacio subaracnoideo. Sin embargo, las células inflamatorias aparecen en las propias raíces y existe poca o nula pleocitosis en el LCR. Muchos pacientes pasan semanas en unidades hospitalarias de cuidados intensivos antes de recuperar su función normal. Con la mejora del soporte y de los cuidados respiratorios, la mortalidad ha bajado respecto al 25 % que se registraba anteriormente, pero todavía es considerable, y entre el 2 y el 5 % de los pacientes muere por parálisis respiratoria, inestabilidad autónoma y las complicaciones de la traqueostomía<sup>14</sup>.

### *Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica*

En algunos pacientes, la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria, en lugar de presentarse como una enfermedad aguda, como en el caso del síndrome de Guillain-Barré, sigue un curso subagudo o crónico, habitualmente con exacerbaciones y remisiones, en algunos casos durante varios años<sup>17</sup>. Con frecuencia existe una polineuropatía mixta sensitivo-motora simétrica, aunque algunos pacientes tienen afectación sensitiva o motora predominante. Se han obtenido remisiones clínicas mediante el tratamiento con esteroides y plasmaféresis. La biopsia del nervio sural muestra datos de desmielinización y remielinización recurrente, con estructuras de bulbo de cebolla bien desarrolladas<sup>20</sup>.

## Polineuropatías infecciosas

Muchos procesos infecciosos pueden afectar al nervio periférico. En este capítulo se expondrán brevemente los cuadros causados por la lepra, la difteria y el virus varicela-zóster, debido a que se acompañan de alteraciones anatomopatológicas específicas en los nervios. Se comentan más ampliamente en el Capítulo 9.

**MORFOLOGÍA.** El hallazgo histopatológico dominante es la **inflamación del nervio periférico**, que se manifiesta por un infiltrado perivenular y endoneural con linfocitos, macrófagos y escasas células plasmáticas. El número de células inflamatorias es variable, desde una presencia escasa en los espacios perivenosos hasta grandes colecciones de células mononucleares diseminadas por todo el nervio. Aunque se considera que la lesión primaria del síndrome de Guillain-Barré es la desmielinización segmentaria<sup>16</sup>, también es característica la lesión de los axones, especialmente en los casos más graves. La microscopía electrónica ha puesto de manifiesto un efecto precoz sobre las vainas de mielina. Las prolongaciones citoplásmicas de los macrófagos atraviesan la membrana basal de las células de Schwann, especialmente en la vecindad de los anillos de Ranvier, y

## LEPRA

Existe afectación del nervio periférico tanto en la lepra lepromatosa como en la tuberculoide (Capítulo 9). En la lepra lepromatosa, las células de Schwann suelen estar invadidas por *Mycobacterium leprae*, que prolifera y finalmente infecta otras células. Se observan desmielinización segmentaria y remielinización, así como pérdida de axones miélnicos y amielínicos. A medida que avanza la infección, se produce fibrosis endoneural y un engrosamiento en múltiples capas de las vainas perineurales. Clínicamente, estos pacientes sufren una polineuropatía simétrica que afecta de manera importante a las fibras del dolor; la pérdida de sensibilidad resultante contribuye a la lesión tisular de la enfermedad. En la lepra tuberculoide, se observa evidencia de respuesta inmunitaria activa mediada por células frente a *M. leprae*, con inflamación granulomatosa nodular en la dermis. La inflamación afecta a los nervios cutáneos de la vecindad; desaparecen los axones, las células de Schwann y la mielina, y se produce fibrosis del perineurio y del endoneurio. En esta forma de lepra, los pacientes muestran una afectación neural mucho más localizada, pero desarrollan zonas de sensibilidad anómala debido a la lesión.

## DIFTERIA

La afectación de los nervios periféricos se debe a los efectos de la exotoxina diftérica, y comienza con parestesias y debilidad; es frecuente la pérdida precoz de la sensibilidad propioceptiva y vibratoria. Las alteraciones más precoces se observan en los ganglios sensitivos, donde la barrera hematoneurial incompleta permite la entrada de la toxina<sup>21</sup>. Existe desmielinización selectiva de axones que se extiende hasta las raíces anteriores y posteriores contiguas, así como a los nervios mixtos sensitivomotores.

## VIRUS DE LA VARICELA-ZÓSTER

Este virus es uno de los pocos que produce lesiones en el sistema nervioso periférico. La infección latente de las neuronas de los ganglios sensitivos de la médula espinal y del tronco del encéfalo es consecuencia de la varicela, y la reactivación determina una erupción dolorosa, vesiculosa, en el territorio de los dermatomas sensitivos (zóster), más frecuentemente en la zona torácica o del trigémino. El virus puede ser transportado a lo largo de los nervios sensitivos a la piel, donde da lugar a una infección activa de las células epidérmicas. En una pequeña proporción de pacientes, en el mismo territorio existe también debilidad. Aunque no se conocen bien los factores que determinan la reactivación, la disminución de la inmunidad celular tiene gran importancia en muchos casos<sup>22</sup>.

Los ganglios afectados muestran destrucción y pérdida de neuronas, habitualmente acompañada de infiltrados inflamatorios mononucleares profusos. También puede encontrarse necrosis regional con hemorragia. El nervio periférico muestra degeneración axonal tras la muerte de las neuronas sensitivas. En los niveles correspondientes, es posible observar destrucción de las grandes neuronas motoras de las astas anteriores o de los núcleos motores de los nervios craneales. En general, no se encuentran inclusiones intranucleares en el sistema nervioso periférico.

## Neuropatías hereditarias

Es un grupo de síndromes heterogéneos, de carácter progresivo y con frecuencia debilitantes que afectan a los nervios periféricos. La base genética y molecular de muchas de las neuropatías periféricas hereditarias se está empezando a conocer ahora, y a medida que se definen cabe esperar que se produzcan modificaciones del esquema de clasificación<sup>23</sup>. Se pueden dividir en los siguientes grupos:

- La mayor parte de las neuropatías hereditarias afectan tanto a la fuerza como a la sensibilidad y se han denominado neuropatías motoras y sensitivas hereditarias (NMSH).
- En otras, los síntomas se reducen a disestesia, dolor y disfunción autónoma, como hipotensión ortostática, o sus combinaciones; estas enfermedades han sido denominadas neuropatías sensitivas y autónomas hereditarias (NSAH) (Tabla 29-2).
- Algunas neuropatías hereditarias se caracterizan por el depósito de amiloide en el interior del nervio. Estas polineuropatías amiloideas familiares tienen una presentación clínica similar a las NSAH, pero la mayor parte de los grupos familiares que las padecen muestran mutaciones del gen de la transtiretina, localizado en el cromosoma 18q11.2-q12.1, con depósito en el nervio de fibrillas de amiloide compuestas por proteína transtiretina, una proteína implicada en la fijación y transporte sérico de la hormona tiroidea.
- Otras enfermedades hereditarias pueden causar neuropatía; las características de algunas de las asociadas a alteraciones bioquímicas conocidas se recogen en la Tabla 29-3<sup>24</sup>.

Las características anatomopatológicas de muchas neuropatías hereditarias son las de una neuropatía axonal. El hallazgo más notable es la pérdida de fibras.

**Tabla 29-2. NEUROPATÍAS SENSITIVAS Y AUTÓNOMAS HEREDITARIAS**

Enfermedad	Hallazgos clínicos y anatomopatológicos
NSAH I: autosómica dominante	Neuropatía predominantemente sensitiva que afecta a adultos jóvenes Degeneración axonal (principalmente, fibras miélnicas)
NSAH II: autosómica recesiva (algunos casos son esporádicos)	Neuropatía predominantemente sensitiva que se inicia durante la lactancia Degeneración axonal (principalmente, fibras miélnicas)
NSAH III (síndrome de Riley-Day; disautonomía familiar); autosómica recesiva (más frecuente en niños judíos; locus en el cromosoma 9q31-q33)	Neuropatía predominantemente autónoma que se inicia durante la lactancia Degeneración axonal (principalmente, fibras amielínicas); atrofia y pérdida de células de los ganglios sensitivos y autónomas

Tabla 29-3. NEUROPATÍAS HEREDITARIAS DE CAUSA METABÓLICA CONOCIDA

Enfermedad	Defecto metabólico	Herencia	Hallazgos clínicos	Hallazgos anatomopatológicos
Adrenoleucodistrofia	Enzima de transporte de peroxisomas; gen ALD	Ligada a X; el 4 % de las portadoras están sintomáticas	Neuropatía mixta sensitivo-motora, insuficiencia suprarrenal, paraplejía espástica; comienzo entre los 10 y 20 años en los varones (leucodistrofia); entre los 20 y los 40 en las mujeres (mieloneuropatía)	Degeneración axonal (mielinizados y amielínicos); desmielinización segmentaria con bulbos de cebolla; microscopía electrónica: inclusiones lineales en las células de Schwann
Polineuropatías amiloides familiares	Mutaciones puntuales de la transtiretina; rara vez se afectan otras moléculas	Autosómica dominante	Disfunción sensitiva y autónoma; la edad de comienzo varía con el lugar de la mutación	Depósitos amiloides en las paredes vasculares y tejido conjuntivo con degeneración axonal
Porfiria (aguda intermitente, coproporfiria, variegate)	Enzimas implicados en la síntesis de hem (déficit agudo intermitente de porfobilinógeno desaminasa)	Autosómica dominante	Episodios agudos de disfunción neurológica, trastornos psiquiátricos, dolor abdominal, convulsiones, debilidad proximal, disfunción autónoma; los ataques pueden ser desencadenados por fármacos	Degeneración axonal aguda y crónica; cúmulos en regeneración
Enfermedad de Refsum	Fitanilo CoA $\alpha$ -hidroxilasa (enzima de los peroxisomas)	Autosómica recesiva	Neuropatía mixta sensitivo-motora con nervios palpables; ataxia, ceguera nocturna, retinitis pigmentosa, ictiosis; comienzo antes de los 20 años (existe una forma infantil distinta genéticamente)	Intensa formación de bulbos de cebolla

## NEUROPATÍA MOTORA Y SENSITIVA HEREDITARIA TIPO I (NMSH I, CMT 1)

La neuropatía periférica hereditaria más frecuente, la *enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT)*, en su forma *hipertrofica (NMSH I)*, se inicia habitualmente durante la niñez o en los primeros años de la vida adulta. La característica atrofia muscular progresiva que presentan estos pacientes en la pantorrilla da lugar al término clínico común de *atrofia muscular peroneal*. Los pacientes pueden estar asintomáticos, pero cuando acuden al médico suelen presentar síntomas como debilidad muscular distal, atrofia de la pantorrilla o problemas ortopédicos secundarios del pie (como *pes cavus*).

**Genética molecular.** Esta enfermedad es genéticamente heterogénea. En la mayoría de los grupos familiares, conocidos como NMSH IA o CMT1A), se observa la duplicación de una gran región del cromosoma 17p11.2-p12, que da lugar a una «trisomía segmentaria» de la región duplicada. En este segmento duplicado se incluye el gen que regula la proteína 22 de la mielina periférica (PMP22), aunque no se sabe si la enfermedad se debe a una expresión excesiva de PMP22, por un efecto de dosificación genética<sup>25,26</sup>, o al efecto de algún otro gen adyacente duplicado. Un locus genético distinto con el mismo fenotipo clínico (NMSH IB) en el cromosoma 1 codifica la proteína mielínica cero (MPZ)<sup>27</sup>. Un tercer grupo de árboles genealógicos no muestra ninguna relación con estos loci (tipo IC). Además, algunos grupos familiares presentan un locus genético en el cromosoma X, con mutaciones en el gen de la proteína de la unión intercelular laxa *conexina-32*<sup>28</sup>.

**MORFOLOGÍA.** La CMT 1 es una neuropatía desmielinizante, tanto en los estudios de la velocidad de conducción nerviosa, como en las características anatomopatológicas. El examen histológico muestra las consecuencias de la desmielinización y remielinización repetidas, con múltiples lesiones en bulbo de cebolla, más llamativas en nervios distales que en los proximales (Fig. 29-5). El axón está presente con frecuencia en el centro de los bulbos de cebolla, y la vaina de mielina puede ser fina o faltar. Las capas redundantes de hiperplasia de células de Schwann que rodean a los axones individuales producen un aumento de tamaño de los nervios periféricos individuales, que pueden palparse; esto es lo que ha dado lugar al término de «neuropatía hipertrofica». En el plano longitudinal, los segmentos individuales del axón pueden presentar signos de desmielinización segmentaria. Los estudios que se han llevado a cabo en necropsias de pacientes fallecidas han demostrado la degeneración de los cordones posteriores de la medula espinal.

**Evolución clínica.** El trastorno suelen ser autosómico dominante y, aunque es lentamente progresivo, la incapacidad a que dan lugar los déficit sensitivomotores y los problemas ortopédicos asociados, como el *pes cavus*, tienen normalmente una gravedad limitada y permiten una esperanza de vida normal. La relación entre las alteraciones moleculares y las características anatomopatológicas del nervio periférico no se conoce bien.

## OTRAS NEUROPATÍAS MOTORAS Y SENSITIVAS HEREDITARIAS

### NMSH II

Es una forma neuronal de la enfermedad autosómica dominante de Charcot-Marie-Tooth que se presenta con signos y síntomas similares a los de la NMSH I, aunque no da lugar a engrosamiento de los nervios y afecta a pacientes con edades algo más tardías. Esta forma es menos frecuente que la NMSH I, y en algunas familias (denominadas CMT2A) aparece relacionada con el cromosoma 1p35-p36<sup>29</sup>. Las biopsias de nervio en este trastorno revelan, como hallazgo predominante, una pérdida de axones mielinizados. Además, es infrecuente la desmielinización segmentaria de los internodos. Estos hallazgos sugieren que la disfunción celular primaria radica en el axón o la neurona.

### Enfermedad de Dejerine-Sottas (NMSH III)

La enfermedad de Dejerine-Sottas es un trastorno autosómico recesivo de evolución lenta que se inicia en la primera infancia y que se manifiesta por el retraso en la adquisición de las habilidades motoras. Al contrario que la NMSH I y la NMSH II, en las que la atrofia se limita a la musculatura de los miembros inferiores, da lugar a afectación de los músculos del tronco y los miembros. En la exploración física, se puede detectar un *aumento de tamaño de los nervios periféricos* mediante inspección y palpación. Los reflejos tendinosos profundos están deprimidos o abolidos, y la velocidad de conducción nerviosa disminuida. Se han identificado algunas familias con mutaciones de los mismos genes, *PMP22* y *MPZ*, que se afectan en las formas hipertróficas de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (NMSH I)<sup>30</sup>. El tamaño de los fascículos del nervio periférico está aumentado, con frecuencia de forma espectacular, con formación de abundantes bulbos de cebolla así como desmielinización segmentaria. Habitualmente, se observa pérdida axonal y los axones que permanecen suelen presentar un calibre disminuido. Estos hallazgos son más intensos en las porciones distales del sistema nervioso periférico; sin embargo, en estudios de necropsia se ha demostrado que existen alteraciones similares en las raíces espinales.

Otras formas menos frecuentes de NMSH se caracterizan por alteraciones neurológicas y oftalmológicas adicionales, como retinitis pigmentosa y sordera.

## Neuropatías metabólicas y tóxicas adquiridas

En respuesta a diversas alteraciones metabólicas (bien por trastornos endógenos, bien por agentes exógenos), se producen cambios estructurales y funcionales de los nervios periféricos. Se comentarán aquí los más frecuentes.

### NEUROPATÍA PERIFÉRICA EN LA DIABETES MELLITUS DE COMIENZO EN LA EDAD ADULTA

Se han identificado varios patrones diferentes de alteraciones de los nervios periféricos relacionados con la diabetes (Capítulo 20), que se pueden clasificar de un modo global en

*neuropatía sensitiva o sensitivomotora distal simétrica, neuropatía autónoma y neuropatía asimétrica focal o multifocal*. Los pacientes pueden desarrollar cualquier combinación de ellas y, de hecho, es frecuente encontrar las dos primeras (sensitivomotora y autónoma) juntas. El patrón más frecuente es la neuropatía simétrica que afecta a los nervios motores y sensitivos distales. Estos pacientes presentan una disminución de la sensibilidad en la parte distal de las extremidades, con alteraciones motoras comparativamente menos acusadas. La pérdida de sensibilidad dolorosa puede dar lugar al desarrollo de úlceras que, debido a la lesión microvascular difusa de la diabetes, se curan mal y son una causa importante de morbilidad.

**MORFOLOGÍA.** El patrón anatomopatológico predominante es una neuropatía axonal y, como ocurre en otras neuropatías axonales crónicas, existe también cierto grado de desmielinización segmentaria. Se observa una pérdida relativa de fibras mielinicas pequeñas y de fibras amielinicas, pero también se afectan las fibras grandes. Las arteriolas endoneurales muestran engrosamiento, hialinización y positividad intensa con el PAS en sus paredes, así como reduplicación intensa de su membrana basal<sup>31,32</sup> (Fig. 29-7). No está claro si las lesiones se deben a isquemia<sup>33</sup> o a disfunción metabólica.

**Evolución clínica.** La prevalencia de la neuropatía periférica en los pacientes con diabetes mellitus depende de la duración de la enfermedad, de manera que hasta el 50 % de los pacientes diabéticos presenta neuropatía periférica clínica después de 25 años de evolución con la enfermedad, y el 100 % presenta alteraciones de la conducción desde el punto de vista electrofisiológico. Otra manifestación de la neuropatía diabética es la *disfunción de sistema nervioso autónomo*; afecta al 20 a 40 % de los diabéticos, casi siempre asociada a neuropatía sensitivomotora distal<sup>34</sup>. Sigue siendo ambiguo el sustrato de esta disfunción autónoma. En algunos pacientes, especialmente en adultos ancianos con una historia prolongada de dia-

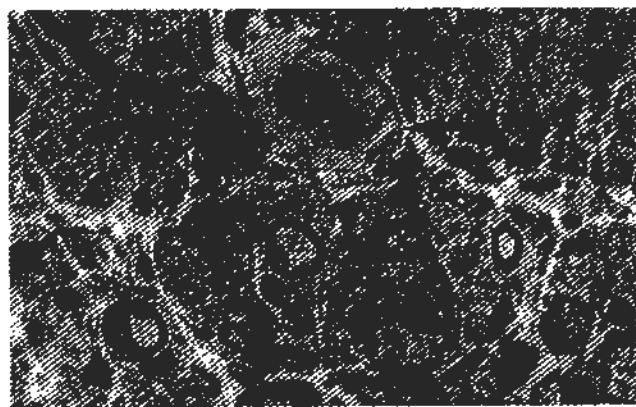


Figura 29-7

Neuropatía diabética con pérdida acusada de fibras mielinizadas, una fibra finamente mielinizada y engrosamiento de la pared de un vaso endoneural (flecha).

betes, la neuropatía se manifiesta como un trastorno de nervios periféricos o craneales aislados (*mononeuropatía*), o de varios nervios aislados con distribución asimétrica (*mononeuropatía múltiple*).

## NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS METABÓLICAS Y NUTRICIONALES

Hasta el 65 % de los pacientes con insuficiencia renal presenta datos clínicos de neuropatía periférica (*neuropatía urémica*) antes de la diálisis<sup>35</sup>. Típicamente, es una neuropatía distal, simétrica, que puede ser asintomática o se puede asociar a calambres musculares, disestesias distales y disminución de los reflejos tendinosos profundos. En estos pacientes, parece que la degeneración axonal es el acontecimiento primario, con degeneración y pérdida de fibras; en ocasiones, se observa desmielinización secundaria. Tras la diálisis es frecuente la regeneración y la recuperación.

En pacientes con hepatopatía crónica, insuficiencia respiratoria crónica<sup>35</sup> y disfunción tiroidea, puede desarrollarse también una neuropatía periférica. El déficit de *tiamina* se caracteriza por neuropatía axonal, un cuadro clínico denominado *beriberi* neuropático. También aparecen neuropatías axonales en los déficit de vitamina B<sub>12</sub> (cobalamina), B<sub>6</sub> (piridoxina) y E ( $\alpha$ -tocoferol).

## NEUROPATÍAS ASOCIADAS A TUMORES MALIGNOS

La infiltración directa o la compresión de los nervios periféricos por un tumor es una causa común de mononeuropatía y puede ser el síntoma de presentación de un cáncer. Entre estas neuropatías se encuentran la *plexopatía braquial* por neoplasias del vértice pulmonar, la *parálisis del obitador* por neoplasias malignas de la pelvis, y la *parálisis de pares craneales* por tumores intracraniales y tumores de la base del cráneo. Cuando la cola de caballo resulta afectada por carcinomatosis meníngea, puede desarrollarse una *polirradiculoneuropatía* que afecta a la extremidad inferior.

Puede aparecer una neuropatía periférica simétrica y difusa en pacientes con un carcinoma distante, y se considera un efecto remoto o *paraneoplásico* (Capítulos 8 y 30). La neuropatía paraneoplásica más frecuente es una lesión sensitivo-motora, caracterizada por debilidad y déficit sensitivos que con frecuencia son más acusados en las extremidades inferiores y que progresan a lo largo de meses o años. La neuropatía se asocia con mayor frecuencia al carcinoma de células pequeñas de pulmón; hasta el 2 al 5 % de los pacientes con cáncer de pulmón pueden mostrar rasgos clínicos de neuropatía periférica. Los pacientes con la forma de neuropatía sensitiva pura, menos frecuente, acuden con acorchamiento y parestesias, síntomas que pueden preceder a la identificación del tumor maligno entre 6 y 15 meses<sup>36</sup>. Se ha sugerido un mecanismo inmunológico para explicar la neuropatía teniendo en cuenta la presencia de infiltrados inflamatorios en los ganglios de las raíces dorsales, así como la identificación de un anticuerpo policlonal circulante de tipo inmunoglobulina G (anti-Hu) en estos pacientes; este anticuerpo fija una proteína que se une al RNA, tiene 35 a 38 kD y es expresado por las neuronas y por el tumor<sup>37</sup>.

La neuropatía paraneoplásica también puede aparecer en pacientes con discrasias de células plasmáticas, a través de dos mecanismos. El primero es el depósito de amiloide de cadena ligera en los nervios periféricos, especialmente amiloide de tipo AL (Capítulo 6). El segundo es independiente de la presencia o el depósito de amiloide y puede estar relacionado con la unión de anticuerpos monoclonales de tipo inmunoglobulina M a la glucoproteína asociada a la mielina<sup>38</sup>.

## NEUROPATÍAS TÓXICAS

Las neuropatías periféricas pueden aparecer tras la exposición a productos químicos industriales o ambientales, a toxinas biológicas o a fármacos<sup>39</sup>. Entre los productos químicos ambientales que causan neuropatía destacan los metales pesados, entre ellos el plomo y el arsénico (Capítulo 10). Además, muchos compuestos orgánicos son neurotóxicos conocidos.

## Neuropatías traumáticas

Los nervios periféricos se lesionan frecuentemente con los traumatismos. Se producen *laceraciones* en heridas incisas y pueden complicar a las fracturas cuando un fragmento óseo afilado lacera el nervio. Las *avulsiones* o arrancamientos se producen cuando se aplica tensión a un nervio periférico, con frecuencia como consecuencia de que se ejerce fuerza sobre una de las extremidades. La interrupción mecánica directa de la integridad del nervio se asocia a hemorragia, y existe una sección de los planos de tejido conjuntivo. La regeneración de los axones del nervio periférico, aunque lenta, ocurre de hecho. El nuevo crecimiento puede complicarse por la discontinuidad entre las porciones proximal y distal de la vaina nerviosa, así como por la falta de alineamiento de cada fascículo. Los axones, incluso en ausencia de segmentos distales en posición correcta, pueden continuar creciendo, dando lugar a una masa de axones enmarañados que se conoce como *neuroma traumático* (*pseudoneuroma* o *neuroma de amputación*). En el interior de estas masas, aparecen pequeños haces de axones orientados al azar: sin embargo, cada uno de ellos está rodeado de capas organizadas que contienen células de Schwann, fibroblastos y células perineurales (Fig. 29-8).

La *neuropatía por compresión* (*neuropatía por atrapamiento*) se produce cuando se comprime un nervio periférico, frecuentemente en un compartimiento anatómico. El *síndrome del túnel carpiano* es la neuropatía por atrapamiento más común, y es consecuencia de la compresión del nervio mediano en la muñeca, en el compartimiento delimitado por el ligamento transversal del carpo. Las mujeres lo padecen con más frecuencia que los hombres y a menudo es bilateral. El trastorno puede aparecer en cualquier situación en la que disminuya el espacio en el interior del túnel carpiano, como el edema tisular, pero son factores predisponentes el embarazo, la enfermedad articular degenerativa, el hipotiroidismo, la amiloidosis (especialmente la relacionada con depósito de  $\beta_2$ -microglobulina en nefrópatas dializados) y el uso excesivo de la muñeca<sup>40,41</sup>. Los síntomas se limitan a una disfunción del nervio mediano, y consisten en acorchamiento y disestesias de las puntas del pulgar y de los dedos índice y medio. Otras neuropatías por compresión son la afectación del nervio cubital en el codo,

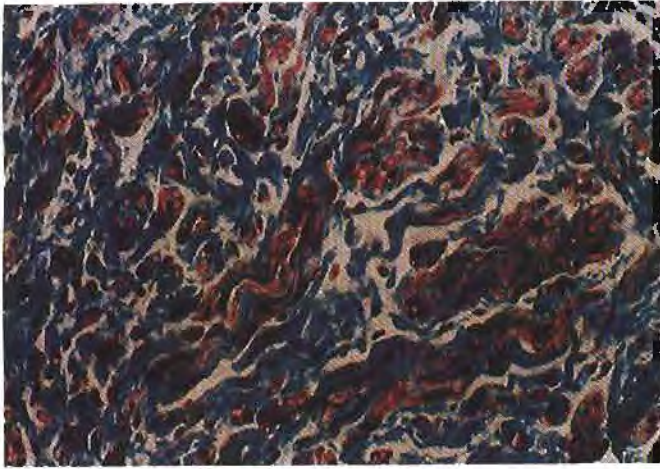


Figura 29-8

Neuroma traumático que muestra una alteración en la orientación de los haces de fibras nerviosas (púrpura), mezcladas con tejido conjuntivo (azul).

del nervio peroneo en la rodilla y del nervio radial en la parte superior del brazo, como la que se observa tras dormir en una posición inapropiada para el brazo («parálisis de la noche del sábado»). Otra forma de neuropatía por compresión se encuentra en el pie, y afecta al nervio interdigital en localizaciones intermetatarsianas. Este problema, que aparece casi exclusivamente en mujeres, causa dolor de pie (metatarsalgia). Los hallazgos histológicos de la lesión (*neuroma de Morton*) son los de una lesión por compresión crónica.

## Tumores del nervio periférico

En los elementos de la vaina nerviosa pueden originarse tumores benignos y malignos. Se exponen junto a los tumores del sistema nervioso central (SNC) (Capítulo 30).

## ENFERMEDADES DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO

### Atrofia por desnervación

La atrofia neurogénica del músculo se debe a cualquier proceso patológico que afecte a las neuronas motoras del asta anterior o a su axón en el sistema nervioso periférico. La respuesta tisular de la desnervación y las alteraciones histológicas que acompañan a la reinervación se describen a continuación.

### ATROFIA MUSCULAR ESPINAL (ENFERMEDAD DE LA NEURONA MOTORA INFANTIL)

Las enfermedades de la neurona motora son procesos neurológicos progresivos que cursan, además del espectro de degeneración neuronal en todo el sistema nervioso central, con lesión de las neuronas motoras del asta anterior en la médula espinal. Las enfermedades de la neurona motora en el adulto

se exponen en el Capítulo 30. La atrofia muscular espinal (SMA, *spinal muscular atrophy*) constituye un grupo característico de enfermedades de la neurona motora de carácter autosómico recesivo que se inician durante la niñez o la adolescencia y que se incluyen en este capítulo debido a que los cuadros de debilidad en el niño se suelen considerar miopatías infantiles y debido también a que las alteraciones anatomopatológicas que presenta el músculo esquelético son muy características.

**Genética.** Todas las formas de SMA son singénicas y están en relación con un locus en el cromosoma 5, en el que se localiza el gen de la supervivencia de la neurona motora (*SMN*) muy relacionado con el fenotipo de la enfermedad. La delección del gen *SMN* se observa en el 98 % de los pacientes con el fenotipo SMA, y la delección contigua del gen adyacente de la proteína inhibidora de la apoptosis neuronal (*NAIP*) se asocia al fenotipo clínico más grave (Capítulo 1)<sup>42</sup>.

**MORFOLOGÍA.** El hallazgo histológico típico en el músculo es la presencia de un gran número de fibras atroficas, cuyo diámetro suele ser de sólo unos pocos  $\mu\text{m}$  (Fig. 29-9). Esta imagen contrasta con los grupos de fibras atroficas y anguladas que se observan en la atrofia por desnervación del músculo en el adulto. Estas fibras atroficas suelen afectar a todo un fascículo; es lo que se denomina **atrofia panfascicular**. También se observan fibras hipertróficas dispersas cuyo tamaño es de dos a cuatro veces el normal.

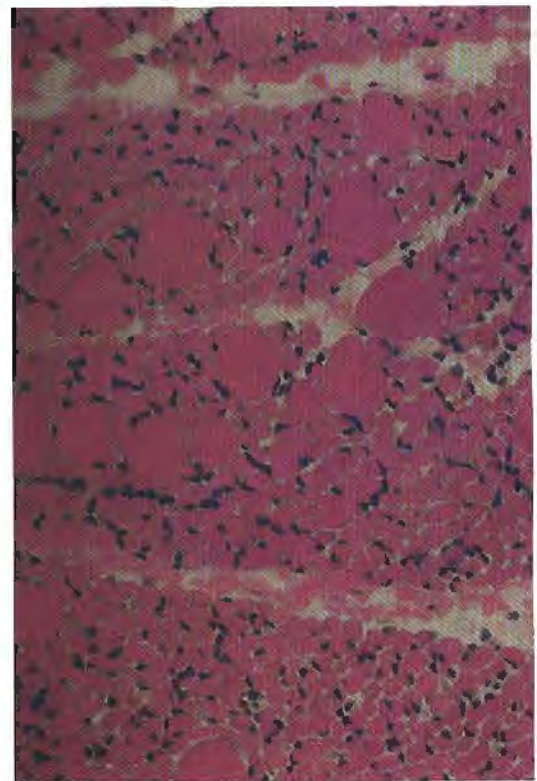


Figura 29-9

Atrofia muscular espinal con grupos de fibras musculares atroficas debido a atrofia por desnervación del músculo en las primeras fases de la niñez.



**Evolución clínica.** La forma más común de atrofia muscular espinal, la enfermedad de Werdnig-Hoffmann (SMA tipo 1) se inicia inmediatamente después del parto o durante los cuatro primeros meses de vida, y habitualmente da lugar al fallecimiento del paciente durante sus primeros tres años. Las otras dos formas (SMA 2 y SMA 3) aparecen en edades más tardías, durante los primeros meses de la niñez (entre los 3 y los 15 meses en la SMA 2) o en la niñez avanzada (después de los 2 años en la SMA 3). La evolución clínica está en relación con el subtipo, de manera que la supervivencia es menor (más de 4 años) en la forma de inicio más temprano (SMA 2) que en los pacientes con SMA 3, que a menudo sobreviven hasta la edad adulta.

## Distrofias musculares

Las distrofias musculares son un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios que se caracterizan clínicamente por debilidad y atrofia musculares graves progresivas, de comienzo frecuente en la niñez.

### DISTROFIA MUSCULAR LIGADA AL CROMOSOMA X (DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE Y DISTROFIA MUSCULAR DE BECKER)

Las dos formas más comunes de distrofia muscular están ligadas al cromosoma X: la *distrofia muscular de Duchenne* (DMD) y la *distrofia muscular de Becker* (DMB). La DMD es la más grave y la más frecuente de las distrofias, con una incidencia de 1 por cada 10 000 varones, aproximadamente<sup>43</sup>.

**Evolución clínica.** La DMD se manifiesta clínicamente hacia los 5 años de edad; la debilidad hace depender al paciente de una silla de ruedas hacia los 10 a 12 años de edad, y el trastorno progresa irremisiblemente hasta la muerte en los primeros años del tercer decenio. Los niños con DMD son normales al nacer, y los primeros hitos del desarrollo motor se alcanzan a tiempo. Sin embargo, la marcha frecuentemente se retrasa, y los primeros indicios de debilidad muscular son la torpeza y la incapacidad de seguir el ritmo de los compañeros. La debilidad comienza en los músculos de la pelvis y se extiende después a la cintura escapular. Un hallazgo clínico importante es el aumento de tamaño de los músculos de la pantorrilla, asociado a debilidad, fenómeno denominado *pseudohipertrofia*. El aumento de la masa muscular es causado inicialmente por el aumento del tamaño de las fibras musculares y después, a medida que el músculo se atrofia, por un aumento de la grasa y del tejido conjuntivo. También se observan alteraciones anatomopatológicas en el corazón, y los pacientes pueden presentar insuficiencia cardíaca o arritmias. Aunque no existen alteraciones estructurales bien determinadas en el sistema nervioso central, el deterioro cognitivo parece formar parte de la enfermedad, y en algunos pacientes es lo suficientemente grave como para considerar que existe retraso mental<sup>44</sup>. Los niveles de creatina cinasa están elevados en el primer decenio de vida, pero se normalizan en fases posteriores de la enfermedad. La muerte se debe a insuficiencia respiratoria, infección pulmonar y descompensación cardíaca.

Aunque la DMB afecta al mismo locus genético, es menos frecuente y mucho menos grave que la distrofia muscular de

Duchenne. El comienzo suele estar en las últimas etapas de la niñez o en la adolescencia, y se acompaña de un índice de progresión más lento y variable, aunque existe considerable variabilidad según las familias afectadas. Muchos pacientes alcanzan una supervivencia casi normal. En estos pacientes, es mucho más rara la cardiopatía.

**Patogenia y genética.** El gen de la DMD y de la DMB está localizado en la región Xp21 y codifica una proteína de 427 kD denominada *distrofina*<sup>45</sup>. Las deleciones parecen representar una gran proporción de las mutaciones, mientras que las mutaciones estructurales y puntuales constituyen el resto. Aproximadamente, la tercera parte de los casos de DMD representan mutaciones nuevas<sup>43</sup>; en las familias restantes, las portadoras obligadas están clínicamente asintomáticas, aunque con frecuencia presentan elevación del nivel sérico de creatina cinasa y mínimas alteraciones histológicas de carácter miopático en la biopsia muscular.

La distrofina se localiza normalmente adyacente a la membrana del sarcolema en los mioцитos. Las biopsias musculares de los pacientes con DMD muestran cantidades mínimas de distrofina tanto en la tinción inmunohistoquímica como en la medición directa (técnica Western)<sup>46</sup>. Los pacientes con DMB, que también presentan mutaciones en el gen que la distrofina, muestran cantidades disminuidas de esta proteína, que generalmente presenta un peso molecular anómalo, lo que refleja la presencia de mutaciones que permiten la síntesis de distrofina (Fig. 29-10B). Esta molécula se ha localizado además en las bandas I y M, y se ha sugerido que desempeña un papel en el mantenimiento de la integridad de la membrana de los mioцитos durante las modificaciones en la forma de los mismos que se producen en la contracción. En la patogenia de otras enfermedades musculares se han implicado diversas proteínas que presentan interacción con la distrofina (véase más adelante).

**MORFOLOGÍA.** Las alteraciones histopatológicas comunes a la DMD y a la DMB son: 1) **variación en el tamaño de la fibra** (del diámetro) (debida a la presencia tanto de fibras pequeñas como de fibras hipertróficas, a veces con división de fibras); 2) **aumento del número de núcleos internucleares** (superior al 3 % normal); 3) **degeneración, necrosis y fagocitosis de fibras musculares**; 4) **regeneración de fibras musculares**; y 5) **proliferación del tejido conjuntivo endomisial** (Fig. 29-10A). Los casos de DMD muestran con frecuencia también fibras aumentadas de tamaño, redondeadas, hialinas, que han perdido sus estriaciones transversales normales y que se cree que son fibras hipercontráctas; este hallazgo es raro en la DMB. Están afectadas tanto las fibras de tipo 1 como las de tipo 2, y no se observan alteraciones en la proporción o distribución de los tipos de fibras. Las reacciones histoquímicas con frecuencia son incapaces de identificar tipos diferentes de fibras en la DMD. En etapas tardías, los músculos terminan por aparecer casi totalmente sustituidos por grasa y tejido conjuntivo, un aspecto indistinguible de la fase final de otras enfermedades graves del músculo. La afectación cardíaca, cuando existe, consiste en una fibrosis intersticial inespecífica, más llamativa en las capas subendocárdicas. A pesar de los datos clínicos de disfunción del sistema nervioso central en la DMD, no se han descrito alteraciones neuropatológicas de manera constante.

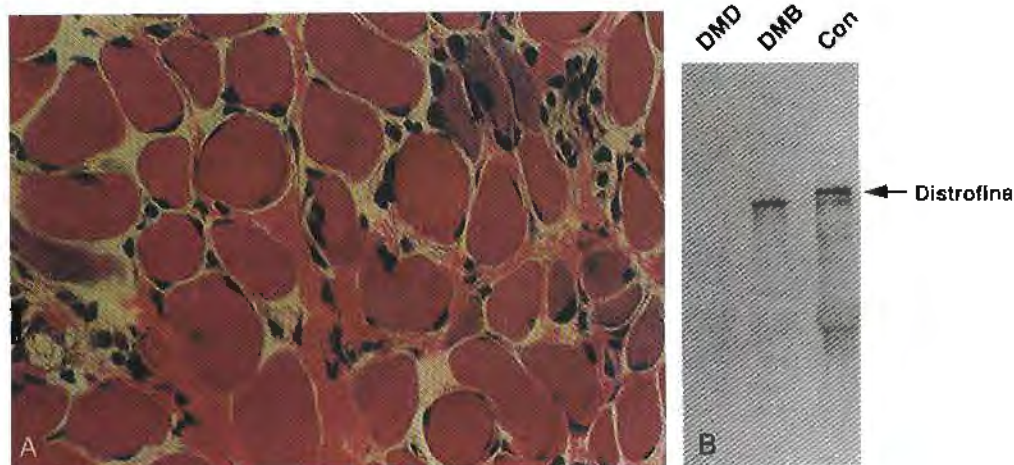


Figura 29-10

A. Distrofia muscular de Duchenne (DMD) que muestra variabilidad del tamaño de las fibras musculares, aumento del tejido conjuntivo del endomisio y fibras en regeneración (tono azul). B. Técnica Western que muestra ausencia de distrofina en la distrofia muscular de Becker (DMB) y alteración del tamaño de la distrofina en la DMD con respecto al control (Con). (Cortesía del Dr. L. Kunkel. Children's Hospital, Boston.)

### DISTROFIAS MUSCULARES DE TRANSMISIÓN AUTOSÓMICA

Otras formas de distrofia muscular comparten muchas de las características histológicas de la DMD y la DMB, pero presentan hallazgos clínicos y anatomopatológicos de carácter distintivo. Algunas de estas distrofias musculares afectan a grupos musculares específicos, y su diagnóstico se realiza fundamentalmente por el patrón de debilidad muscular (Tabla 29-4). Sin embargo, un grupo de distrofias musculares de carácter autosómico afecta a la musculatura proximal del tronco y los miembros de manera similar a las distrofias musculares liga-

das al cromosoma X y se denominan *distrofias musculares de las cinturas*.

Las distrofias musculares de cinturas se heredan de manera autosómica dominante (tipo 1) o recesiva (tipo 2). Se han identificado tres subtipos de distrofias autosómicas dominantes (1A, 1B, 1C) y siete subtipos de distrofias de cinturas recesivas (2A a 2G). En cuatro de las distrofias musculares de cinturas (2C, 2D, 2E y 2F) se han identificado mutaciones del *complejo de proteínas de sarcoglucano* (Tabla 29-5). Estas proteínas de membrana interactúan con la distrofina a través de otra proteína transmembrana, la  $\beta$ -distroglucano (Fig. 29-11).

Tabla 29-4. OTRAS DISTROFIAS MUSCULARES

Enfermedad	Herencia	Hallazgos clínicos	Hallazgos anatomopatológicos
Distrofia muscular facioescapulohumeral	Autosómica dominante (tipo 1A: gen localizado en 4q35-qter)	Edad de inicio variable (más frecuente entre los 10 y 30 años) Debilidad en los músculos de la cara, el cuello y la cintura escapular	Miopatía distrófica, a menudo incluyendo infiltrados inflamatorios en el músculo
Distrofia muscular oculofaríngea	Autosómica dominante (gen localizado en 14q11-q13)	Inicio hacia la mitad de la vida adulta Ptosis y debilidad de los músculos extraoculares Dificultad en la deglución	Miopatía distrófica, a menudo con vacuolas ribeteadas en las fibras de tipo I
Distrofia muscular de Emery-Dreifuss	Ligada al cromosoma X (gen Xq28 EMD)	Inicio variable (más frecuente entre 10 y 20 años) Contracturas prominentes, especialmente en codos y tobillos	Alteraciones miopáticas leves Ausencia de emerina en técnicas de inmunohistoquímica
Distrofia muscular congénita	Autosómica recesiva Dos subtipos: con negatividad para merosina (mutaciones en el gen $\alpha$ II merosina/laminina) y con positividad para merosina	Hipotonía neonatal, insuficiencia respiratoria, retraso en la adquisición de los hitos motores	Variabilidad en el diámetro de las fibras con fibrosis endomisial extensa

Tabla 29-5. DISTROFIAS MUSCULARES DE LAS CINTURAS

Tipo	Herencia	Locus	Gen	Hallazgos clínico-anatomopatológicos
1A	Autosómica dominante	5q22.3-q31.3	Desconocido	■ Inicio en la vida adulta con progresión lenta de debilidad en los miembros, sin afectación de los músculos faciales
1B	Autosómica dominante	1q11-q21	Desconocido	■ Inicio antes de los 20 años de edad en los miembros inferiores, evolución durante muchos años con afectación cardíaca
1C	Autosómica dominante	3p25	Caveolina-3	■ Inicio antes de los 20 años de edad, clínicamente similar al tipo 1B
2A	Autosómica recesiva	15q15.1-21.1	Calpaina 3	■ Inicio al final de la niñez o en mediana edad; evolución lenta durante 20 a 30 años
2B	Autosómica recesiva	2p13	Desconocido	■ Evolución clínica leve con inicio en los primeros años de la vida adulta
2C	Autosómica recesiva	13q12	$\gamma$ -Sarcoglucano	■ Debilidad grave durante la niñez, evolución rápida; miopatía distrófica en la biopsia muscular
2D	Autosómica recesiva	17q21	$\alpha$ -Sarcoglucano	■ Debilidad grave durante la niñez, evolución rápida; miopatía distrófica en la biopsia muscular
2E	Autosómica recesiva	4q12	$\beta$ -Sarcoglucano	■ Inicio al principio de la niñez, con una evolución clínica similar al Duchenne
2F	Autosómica recesiva	5q33-34	$\delta$ -Sarcoglucano	■ Inicio precoz y miopatía grave; miopatía distrófica en la biopsia muscular
2G	Autosómica recesiva	17q11-q12	Desconocido	■ Debilidad distal con afectación de cinturas al final de la niñez o la vida adulta; vacuolas ribeteadas en las células musculares

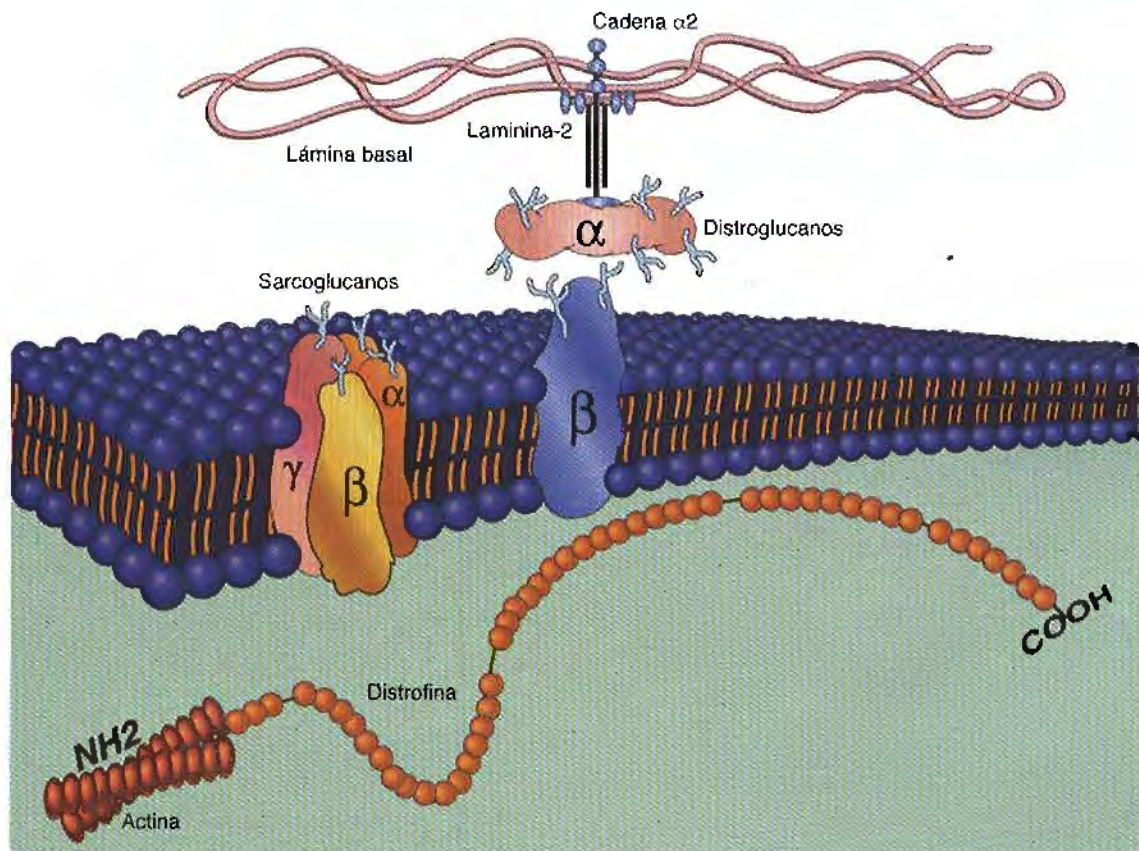


Figura 29-11

Esquema que muestra la relación entre la membrana celular (sarcolema) y las proteínas asociadas al sarcolema. La distrofina, una proteína intracelular, forma una interfaz entre las proteínas del citoesqueleto y grupos de proteínas transmembrana, los distroglicanos y los sarcoglucanos. Estas proteínas transmembrana presentan interacciones con la matriz extracelular, incluyendo las proteínas de laminina. Las mutaciones en la distrofina se observan en las distrofias musculares ligadas al cromosoma X, las mutaciones en los genes que codifican las proteínas sarcoglucanos se asocian a las distrofias musculares de cinturas de carácter autosómico, y las mutaciones en la  $\alpha$ 2-laminina (merosina) se asocian a una forma de distrofia muscular congénita.

## DISTROFIA MIOTÓNICA

La *miotonía*, la contracción sostenida involuntaria de un grupo de músculos, es el síntoma neuromuscular cardinal de esta enfermedad<sup>47</sup>. Los pacientes se quejan con frecuencia de «rigidez», y tienen dificultad para aflojar la mano después de darla. La miotonía con frecuencia puede ponerse de manifiesto percutiendo la eminencia tenar.

**Patogenia.** Se hereda como un rasgo autosómico dominante, y la enfermedad tiende a aumentar la gravedad y aparecer a una edad más precoz en generaciones sucesivas, un fenómeno denominado *anticipación*. El gen de la distrofia miotónica, que se localiza en 19q13.2-13.3, codifica una proteína cinasa denominada *miotónica proteína cinasa*<sup>48</sup>. En el extremo 3' de la región no traducida del gen existe una repetición de 3 nucleótidos formada por (CTG)<sub>n</sub>. (Véase también el Capítulo 6.) El fenotipo de la enfermedad se asocia con la expansión de esta región: en personas normales, existen menos de treinta repeticiones; en los pacientes con afectación grave, pueden existir varios miles<sup>49</sup>. La mutación no es estable en un árbol familiar; con cada generación se acumulan más repeticiones, lo que se corresponde con la característica clínica de anticipación. La expansión de las repeticiones de los tres nucleótidos influye en el nivel final del producto proteico.

**MORFOLOGÍA.** Desde el punto de vista anatomopatológico, el músculo esquelético puede mostrar características de una distrofia similar a la distrofia muscular de Duchenne. Además, existe un aumento notable del número de núcleos internos, que en el corte longitudinal pueden formar llamativas cadenas. Otra alteración bien conocida es la **fibra en anillo** o **anular** con una banda subsarcolemal de citoplasma que es diferente del centro de la fibra. El anillo contiene miofibrillas orientadas circunferencialmente con respecto a las fibrillas orientadas longitudinalmente del resto de la fibra. La fibra en anillo puede asociarse a una masa irregular de sarcoplasma (**masa sarcoplásmica**), que se extiende hacia fuera desde el anillo. Estas se tiñen de azul con HE, de rojo con el tricrómico de Gomori, y de un azul intenso con la reacción histoquímica de nicotinamida adenina dinucleótido-tetrazolio reductasa (NADH-TR). No se conoce la relación de la fibra en anillo con la miotonía clínica. Las técnicas histoquímicas han demostrado en algunos casos una atrofia relativa de fibras de tipo 1 al principio del curso de la enfermedad. De todas las distrofias, sólo la distrofia miotónica muestra alteraciones de las fibras intrafasciales de los husos musculares, con desdoblamiento de fibras, necrosis y regeneración.

**Evolución clínica.** La enfermedad comienza a menudo al final de la niñez, en forma de alteraciones de la marcha, secundarias a la debilidad de los músculos dorsiflexores de los pies; después progresa a una debilidad de los músculos intrínsecos de la mano y de los extensores de la muñeca. Esto va seguido de atrofia de los músculos de la cara y ptosis, que dan lugar a la facies típica. Las cataratas, que existen en prácticamente todos los pacientes, pueden detectarse precozmente en el curso de la enfermedad mediante un examen con lámpara de hendidura. Otras alteraciones asociadas son: la calcicie

frontal, la atrofia gonadal, la miocardiopatía, la afectación de músculo liso, el descenso de la IgG plasmática y una curva de sobrecarga de glucosa anormal. En algunos casos, se ha comunicado la existencia de demencia. La enfermedad puede presentarse como debilidad congénita, y en ese caso se asocia a herencia materna. En estos casos, los síntomas son graves, con debilidad muscular facial (diplejía), dificultades para la alimentación e insuficiencia respiratoria.

## Miopatías por alteración de canales iónicos

Las miopatías por alteración de canales iónicos constituyen un grupo de enfermedades familiares de carácter autosómico dominante, que cursan clínicamente con miotonía, episodios recidivantes de parálisis hipotónica (inducidos por ejercicio intenso, frío o comida con gran cantidad de carbohidratos) o ambos. Las variantes de hipotonía se asocian a elevación, disminución o normalidad de los niveles de potasio en el momento del ataque: *parálisis periódica hiperpotasémica*, *hipopotasémica* y *normopotasémica*. Los trastornos caracterizados por miotonía son la forma autosómica dominante, o *miotonía congénita* (enfermedad de Thomsen), y la rara variante recesiva (miotonía de Becker). La *paramiotonía congénita* es un trastorno de la infancia en el que aparecen períodos de miotonía e hipotonía durante el ejercicio físico, especialmente si también existe exposición al frío.

**Patogenia.** Diferentes defectos del mismo gen en el cromosoma 17 causan parálisis periódica hiperpotasémica y paramiotonía congénita. El gen controla la producción de una proteína de canal para el sodio, que regula la entrada de este ion en el músculo durante la contracción. El gen de la parálisis periódica hipopotasémica codifica un canal para el calcio dependiente del voltaje<sup>50</sup>. Las formas dominante y recesiva de la miotonía congénita son miopatías por alteración de canales iónicos relacionadas con el canal del músculo esquelético para el cloro codificado en el cromosoma 7<sup>50</sup>.

**MORFOLOGÍA.** El principal hallazgo histológico en las parálisis periódicas, especialmente en la forma hipopotasémica, es la presencia de vacuolas PAS positivas intermiofibrilares, especialmente evidentes durante los episodios de debilidad aguda. El estudio ultraestructural muestra dilatación del retículo sarcoplásmico. También son característicos los agregados tubulares que aparecen en forma de depósitos débilmente basófilos en el interior y la periferia de las fibras musculares, y que se pueden demostrar mediante la tinción de NADH-TR pero no con la succínico deshidrogenasa: con microscopía electrónica, aparecen en forma de tramas fasciculares de túbulos paralelos de doble pared, de 60 a 90 nm, con una configuración característicamente hexagonal en los cortes transversales.

La *hiperpirexia maligna* (*hipertermia maligna*) es un síndrome clínico infrecuente que se caracteriza por un estado hipermetabólico espectacular (taquicardia, taquipnea, espasmos musculares y finalmente hiperpirexia), desencadenado por la inducción de la anestesia, habitualmente agentes halogenados

mediante inhalación y succinilcolina. El síndrome clínico también se puede observar en personas predispuestas con enfermedades musculares hereditarias, como miopatías congénitas, distrofinopatías y miopatías metabólicas. El único método fiable para el diagnóstico es la biopsia muscular con demostración *in vitro* de contractura tras exposición al anestésico. Se han identificado diferentes genes en familias con susceptibilidad frente a la hipertermia maligna, entre ellos genes que codifican un canal para el calcio dependiente del voltaje (1q32) y un canal de tipo L para el calcio dependiente del voltaje (7q21-q22), así como un receptor rianodina (19q13).

## Miopatías congénitas

Las miopatías congénitas son un grupo de trastornos definidos en gran parte por los hallazgos anatomopatológicos en el músculo. La mayor parte de estos trastornos comparten características clínicas comunes, entre ellas un comienzo en fases precoces de la vida, un curso no progresivo o lentamente progresivo, debilidad muscular proximal o generalizada e hipotonía. Los afectados al nacer y en la primera infancia pueden presentarse como «niños flojos» debido a la hipotonía, o pueden tener graves contracturas articulares (*artroriposis*); sin embargo, tanto la hipotonía como la artroriposis pueden estar causadas por otras disfunciones neuromusculares.

Las miopatías congénitas mejor caracterizadas se recogen en la Tabla 29-6. La Figura 29-12 muestra las características estructurales de la miopatía nemalínica, uno de los tipos más característicos.

## Miopatías asociadas a errores congénitos del metabolismo

Muchas de las miopatías asociadas a enfermedad metabólica se encuentran en el contexto de los trastornos de la síntesis

y degradación del glucógeno (Capítulo 6). Las miopatías pueden ser también consecuencia de trastornos de la función mitocondrial.

## MIOPATÍAS LIPÍDICAS

Con el fin de experimentar la  $\beta$ -oxidación, los ésteres grasos de acil-CoA citoplasmáticos son conjugados con carnitina por la acción de la carnitina palmitoil transferasa (CPT), transportados a través de la membrana mitocondrial interna, y después reesterificados a ésteres acil-CoA, que son catabolizados a unidades de acetil-CoA por acción de las acil-CoA deshidrogenasas. Los déficits que afectan al sistema de transporte de la carnitina o los déficits de los sistemas de enzimas deshidrogenasas mitocondriales pueden dar lugar a la acumulación de gotitas de lípidos en el interior del músculo (miopatías lipídicas) y pueden deberse a un déficit de carnitina, de acil-CoA deshidrogenasa o de CPT<sup>51</sup>.

El déficit de carnitina puede limitarse al músculo (déficit de carnitina miopático) o puede ser secundario a una disminución de los niveles sistémicos (déficit sistémico de carnitina). El síntoma cardinal de la forma denominada miopática es la debilidad; la edad de comienzo es variable. El déficit sistémico de carnitina puede ser debido a una alteración en la reabsorción renal de carnitina, pero con mayor frecuencia es secundario únicamente a los trastornos de la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos, sobre todo al déficit de la acil-CoA deshidrogenasa de cadena media<sup>51</sup>.

Por el contrario, el déficit de CPT aparece con frecuencia como una mioglobinuria recurrente<sup>52</sup>. La forma más común (déficit de CPT II) aparece en adolescentes y adultos jóvenes con episodios de mionecrosis aguda (rabdomiólisis) tras un ejercicio prolongado, que causan la liberación de mioglobina al plasma, que al ser excretada tiñe la orina de un alarmante color oscuro (mioglobinuria). Puede aparecer insuficiencia renal tras episodios de rabdomiólisis masiva, y es una grave complicación del déficit de CPT II. Una forma infantil más

Tabla 29-6. MIOPATÍAS CONGÉNITAS

Enfermedad	Herencia	Hallazgos clínicos	Hallazgos anatomopatológicos
Enfermedad de los núcleos centrales	Autosómica dominante (gen del receptor de la rianodina-1; 19q13.1) Esporádica	Hipotonía de inicio precoz y debilidad no progresiva Deformidades esqueléticas asociadas Puede aparecer hipertermia maligna	Centros citoplásmicos ligeramente eosinófilos y diferentes del sarcoplasma circundante; sólo en fibras tipo I, que habitualmente predominan
Miopatía nemalínica	Autosómica recesiva (gen desconocido) Autosómica dominante (tropomiosina 3)	Debilidad, hipotonía y retraso del desarrollo motor en la niñez; también puede aparecer en adultos Habitualmente, no progresiva Afecta más gravemente a la musculatura proximal de los miembros Pueden existir alteraciones esqueléticas	Grupos de partículas fusiformes subsarcoplásmicas ( <i>bastones de nemalina</i> ); afecta predominantemente a fibras de tipo I; estas partículas proceden del material de la banda Z ( $\alpha$ -actinina)
Miopatía centronuclear	Autosómica recesiva (gen desconocido) Ligada al cromosoma X (Xq28) Esporádica	Se inicia durante la lactancia o al principio de la niñez con afectación prominente de los músculos extraoculares y faciales, hipotonía y debilidad lentamente progresiva de los músculos de los miembros	Abundancia de núcleos de localización central en la mayor parte de las fibras musculares Habitualmente, los núcleos centrales se observan en las fibras de tipo I, que tienen un diámetro pequeño, pero pueden afectar a ambos tipos de fibra

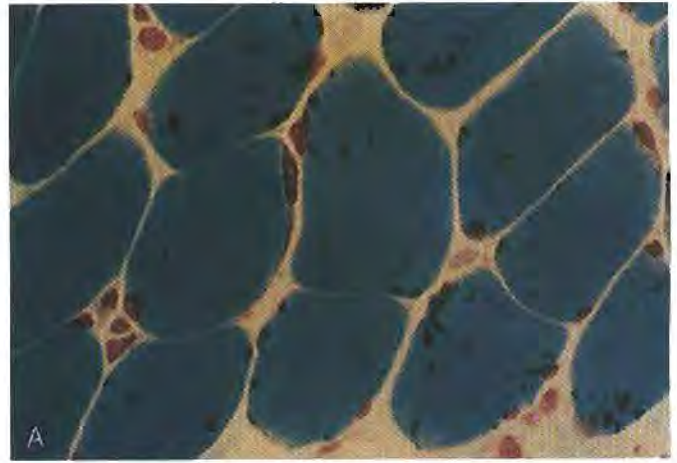
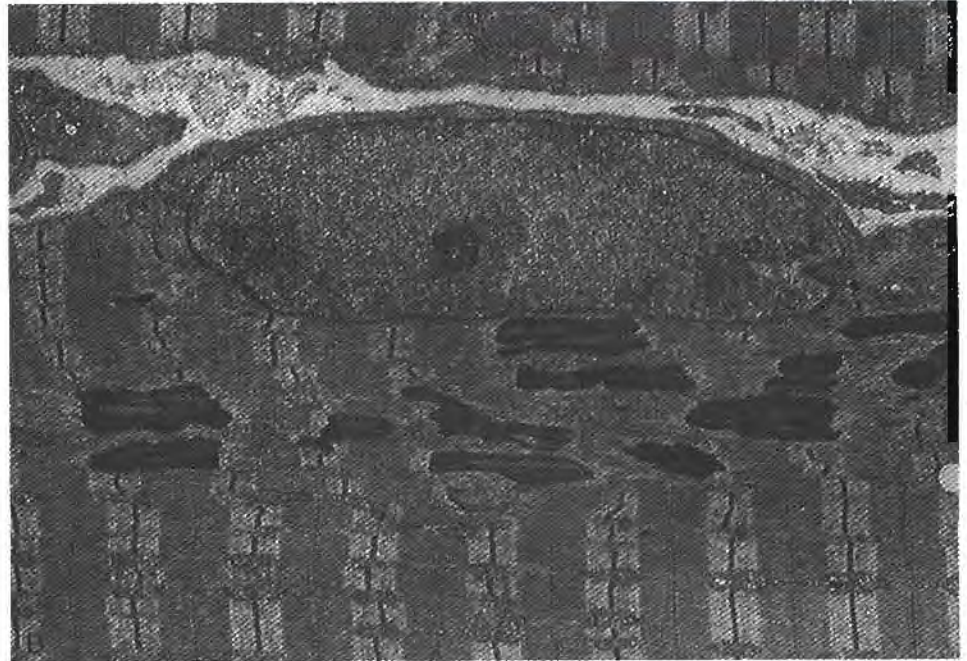


Figura 29-12 ■

A. Miopatía nemalínica con numerosas inclusiones intracitoplásmicas en forma de bastón (estructuras púrpura oscuras). B. Micrografía electrónica de los cuerpos nemalínicos subsarcolemales, que muestran material de la densidad de las bandas Z.



grave de déficit de CPT (déficit de CPT I) está relacionada con un producto génico distinto<sup>51</sup>.

En todas las miopatías lipídicas, la principal característica morfológica es la acumulación de lípidos en los miocitos. Las miofibrillas están separadas por vacuolas que se tiñen con Sudán negro, y tienen el aspecto típico de los lípidos con el microscopio electrónico. Las vacuolas aparecen predominantemente en las fibras de tipo I y están dispersas de forma difusa por toda la fibra.

### MIOPATÍAS MITOCONDRIALES (ENFERMEDADES POR ALTERACIÓN DE LA FOSFORILACIÓN OXIDATIVA)

Aproximadamente, una quinta parte de las proteínas implicadas en la fosforilación oxidativa mitocondrial son codificadas por el genoma mitocondrial (mtDNA); además, este genoma circular codifica especies de tRNA y rRNA especí-

ficas de las mitocondrias<sup>51</sup>. El resto de los complejos enzimáticos mitocondriales son codificados por el genoma nuclear. Las mutaciones en los genes nucleares y mitocondriales causan las denominadas *miopatías mitocondriales*. Las enfermedades que afectan al mtDNA muestran una herencia materna, debido a que es el oocito el que aporta las mitocondrias al embrión. El mtDNA presenta una elevada tasa de mutaciones en comparación con el DNA nuclear. Los defectos metabólicos mitocondriales identificados hasta la fecha son defectos en los complejos proteicos de la cadena respiratoria I, III y IV<sup>54</sup>. Estas enfermedades se presentan típicamente al principio de la etapa adulta y se manifiestan en forma de debilidad muscular proximal, a veces con afectación grave de los músculos que mueven los ojos (oftalmoplejía externa). La debilidad puede estar acompañada de otros síntomas neurológicos, acidosis láctica y miocardiopatía, de forma que este grupo de trastornos puede clasificarse también como encefalomiopatías mitocondriales (Capítulo 30).

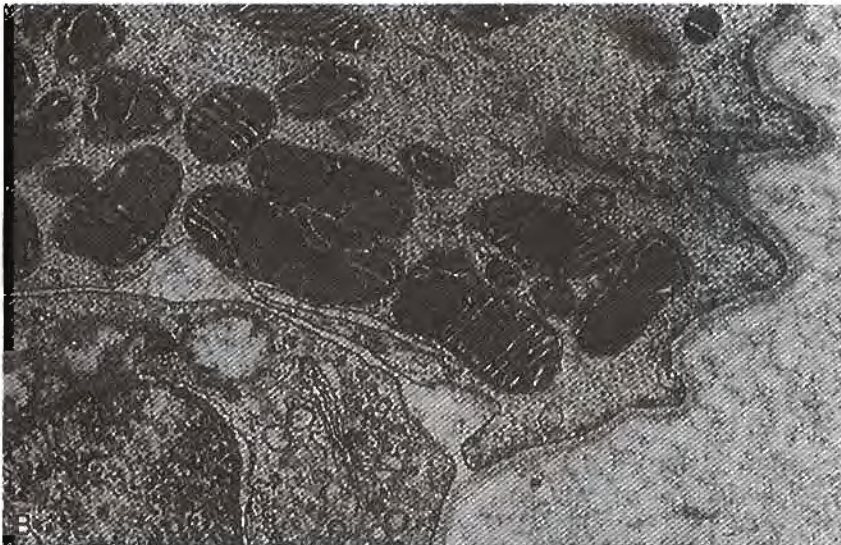
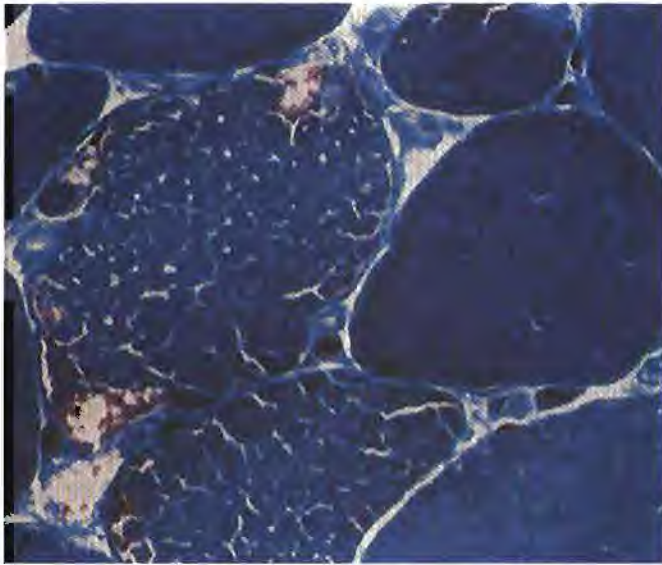


Figura 29-13

A. Miopatía mitocondrial que muestra una fibra irregular con colecciones subsarcolemas de mitocondrias que se tiñen de rojo con el tricrómico modificado de Gomori (fibra roja rota). B. Micrografía electrónica de las mitocondrias de la muestra de biopsia de A, que muestran inclusiones en «aparcamiento».

**MORFOLOGÍA.** El hallazgo anatomopatológico más constante es la presencia de agregados de mitocondrias anormales que sólo se pueden demostrar mediante técnicas especiales. Aparecen bajo el sarcolema en las fases iniciales, pero en los cuadros de afectación grave pueden extenderse a toda la fibra. Los mitocondrias anormales confieren a la fibra muscular un aspecto de manchas rojas en la tinción con tricrómico de Gomori. Debido o que también se asocian a una deformación de las miofibrillas, el contorno de la fibra muscular se vuelve irregular en el corte transversal, por lo que se les ha aplicado el término descriptivo de **fibras rojas rotas** (Fig. 29-13A)<sup>58</sup>. El aspecto en el microscopio electrónico es con frecuencia característico: existe un aumento del número y alteraciones de la forma y tamaño de las mitocondrias, algunas de las cuales contienen **inclusiones en «aparcamiento»** o alteraciones en la estructura de las crestas (Fig. 29-13B).

**Evolución clínica y características genéticas.** La relación entre la evolución clínica de las enfermedades mitocondriales y sus alteraciones genéticas no ha sido completamente aclarada; sin embargo, se han definido tres categorías generales<sup>57</sup>. Las *mutaciones de clase I* implican a genes codificados por DNA nuclear y muestran un patrón de herencia autosómico dominante o recesivo. Algunos casos de encefalopatía necrotizante subaguda (síndrome de Leigh), la mioglobinuria por ejercicio físico y la miopatía cardiosquelética ligada al cromosoma X (síndrome de Barth) se deben a mutaciones en el DNA nuclear. Las *mutaciones de clase II* representan mutaciones puntuales en el mtDNA y algunos ejemplos son la epilepsia mioclónica con fibras rojas rotas (MERFF), la neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON) y la encefalomiopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios de tipo ictus (MELAS)<sup>58, 59</sup>. Las *mutaciones de clase III* son deleciones o duplicaciones del mtDNA. La *oftalmoplejía externa progresiva crónica (CPEO)* se caracteriza por una miopatía con debilidad prominente de la musculatura ocular externa. El *síndrome de Kearns-Sayre (KSS)* («oftalmoplejía

plus») también se caracteriza por oftalmoplejía pero, además, cursa con degeneración pigmentaria de la retina y bloqueo cardíaco completo. Otros hallazgos son estatura corta y ataxia cerebelosa<sup>60</sup>. Tanto la CPEO como el KSS que se asocian a delecciones de clase III.

## Miopatías inflamatorias

Existen tres subgrupos de enfermedades musculares inflamatorias, y las entidades incluidas en los mismos han sido expuestas en otros capítulos de este texto: miositis infecciosa (Capítulo 9), miopatía inflamatoria no infecciosa (polimiositis, dermatomiositis y miositis con cuerpos de inclusión; Capítulo 7) y enfermedades sistémicas inflamatorias que afectan al músculo además de otros órganos (Capítulo 7).

## Miopatías tóxicas

### MIOPATÍA TIROTÓXICA

La presentación más frecuente de la miopatía tirotóxica es en forma de debilidad muscular aguda o crónica que puede preceder a la aparición de otros signos de disfunción tiroidea. La *oftalmoplejía exoftálmica* se caracteriza por edema palpebral, edema conjuntival y diplopía. En el *hipotiroidismo* pueden existir calambres o dolores musculares, y los movimientos y reflejos presentan una velocidad disminuida. Entre los hallazgos histológicos se incluyen: atrofia de fibras, aumento en el número de núcleos internos, agregados de glucógeno y, a veces, depósito de mucopolisacáridos en el tejido conjuntivo.

Otra enfermedad muscular asociada a disfunción tiroidea es la *parálisis periódica tirotóxica*, que se caracteriza por debilidad episódica frecuentemente acompañada de hipopotasemia. La frecuencia de afectación de los varones es cuatro veces superior a la de las mujeres, y la incidencia es elevada en personas de origen japonés. En la miopatía tirotóxica, existe necrosis de fibras, regeneración y linfocitosis intersticial. En la miopatía tirotóxica crónica puede haber sólo una ligera variabilidad del diámetro de las fibras, hipertrofia mitocondrial y degeneración focal de miofibrillas; en casos muy graves, se ve una infiltración grasa del músculo. La oftalmoplejía exoftálmica se limita a los músculos extraoculares del ojo, que pueden estar edematosos y aumentados de tamaño.

### MIOPATÍA POR ETANOL

Se sabe que los grandes excesos alcohólicos producen un síndrome tóxico agudo de rabdomiólisis con mioglobinuria asociada, que puede dar lugar a una insuficiencia renal. Clínicamente, el paciente puede desarrollar dolor agudo generalizado o limitado a un solo grupo muscular. Algunos pacientes tienen un síndrome clínico-patológico complicado, que consiste en debilidad muscular proximal con datos electrofisiológicos de miopatía superpuesta a una neuropatía alcohólica. En el estudio histológico, se observan tumefacción de los miocitos con necrosis de fibras, miofagocitosis y regeneración. También puede haber signos de desnervación.

## MIOPATÍAS INDUCIDAS POR FÁRMACOS

La debilidad y atrofia muscular proximal como consecuencia de los efectos deletéreos de los esteroides sobre el músculo, ya sea en el síndrome de Cushing o en el contexto de la administración terapéutica de esteroides, es un cuadro que se denomina *miopatía esteroidea*. La gravedad de la discapacidad clínica es variable y no está en relación directa con el nivel de esteroides ni con la pauta terapéutica. La miopatía esteroidea se caracteriza por una atrofia de los fibras musculares, que afecta predominantemente a fibras de tipo 2<sup>3</sup>. Cuando la miopatía es grave, puede haber una distribución bimodal de los diámetros de las fibras, con fibras de tipo 1 de calibre casi normal y fibras de tipo 2 llamativamente atroficas. La microscopía electrónica pone de manifiesto una dilatación del retículo sarcoplásmico y un engrosamiento de las láminas basales.

La *cloroquina*, utilizada en un principio en el tratamiento del paludismo, pero utilizada posteriormente en otras situaciones, puede producir una miopatía proximal en los seres humanos. El hallazgo más llamativo de la miopatía por cloroquina es la presencia de vacuolas en el interior de los miocitos<sup>61</sup>. Se han descrito dos tipos de vacuolas: vacuolas autofágicas limitadas por membrana, que contienen restos membranosos, y cuerpos curvilíneos con estructuras membranosas incurvadas con zonas claras y oscuras alternantes. Se pueden ver vacuolas en hasta el 50 % de los miocitos, más frecuentemente en las fibras de tipo 1 y, con la progresión, puede aparecer necrosis de los miocitos.

## Enfermedades de la unión neuromuscular

### MIASTENIA GRAVE

Considerada en la actualidad como una de las formas de enfermedad autoinmunitaria mejor definidas, la *miastenia grave* es una enfermedad del músculo causada por una pérdida de receptores de acetilcolina mediada inmunológicamente y con unos patrones temporales y anatómicos, así como respuestas a fármacos, característicos. Esta enfermedad tiene una incidencia de unos 3 casos por 100 000 personas<sup>62</sup>. Cuando aparece antes de los 40 años es más frecuente en las mujeres, pero en pacientes de más edad la frecuencia es igual en ambos sexos. La hiperplasia tímica se encuentra en el 65 % de los pacientes, y aparece un timoma en el 15 % de los casos. El análisis de la transmisión neuromuscular en la miastenia grave muestra una disminución en el número de receptores musculares para la acetilcolina (RAC), y en casi todos los pacientes con miastenia grave se detectan anticuerpos circulantes frente a los RAC<sup>63</sup>. Esta enfermedad se puede transferir de forma pasiva a animales de experimentación utilizando el suero de los pacientes.

**MORFOLOGÍA.** Con el microscopio óptico, las biopsias musculares de pacientes miasténicos no suelen aportar datos. En casos graves, hay alteraciones por desuso, con atrofia de fibras de tipo 2. La membrana postsináptica está simplificada, con pérdida de RAC de la región de la sinapsis. A lo largo de la membrana postsináptica, puede encontrarse también inmunocomplejos y el complejo de ataque de membrana de la cascada del complemento (C5-Cq).



**Patogenia.** Los estudios electrofisiológicos se caracterizan por detectar una disminución de las respuestas motoras tras la estimulación repetida; los hallazgos del estudio de la conducción nerviosa son normales. No están alteradas las funciones sensitiva ni autónoma. Aparentemente, los anticuerpos anti-RAC circulan y aumentan la tasa de degradación de los RAC<sup>64</sup>, dando lugar a una disminución del número de receptores, y también parecen fijar el complemento y determinar una lesión directa de la membrana postsináptica. A pesar de las pruebas de que estos anticuerpos desempeñan un papel patogénico clave en esta enfermedad, no siempre existe correlación entre los niveles de anticuerpos y el déficit neurológico. Teniendo en cuenta la etiología mediada por mecanismos inmunitarios que presenta esta enfermedad, es interesante el hecho de que sean frecuentes las alteraciones tímicas en estos pacientes, aunque no se ha aclarado la relación precisa de la autoinmunidad con los RAC. Cualquiera que sea el patrón de afectación tímica, la mayor parte de los pacientes presenta mejoría tras la timectomía.

**Evolución clínica.** Característicamente, la debilidad se inicia en los músculos extraoculares: la caída de los párpados (ptosis) y la visión doble (diplopía) hacen que el paciente acuda al médico. Sin embargo, el síntoma inicial puede ser un cuadro de debilidad generalizada. La debilidad fluctúa, y se producen alteraciones a lo largo de los días, las horas e incluso los minutos; las enfermedades médicas intercurrentes pueden determinar exacerbaciones de la debilidad. Los pacientes experimentan una mejoría de su fuerza tras la administración de agentes anticolinérgicos; esto continúa siendo la prueba de mayor valor diagnóstico de la exploración clínica<sup>65</sup>. El compromiso respiratorio era una causa importante de mortalidad en épocas anteriores; el 95 % de los pacientes sobrevive más de 5 años debido a las mejorías en los métodos de tratamiento y en los sistemas de apoyo ventilatorio. Las formas eficaces de tratamiento son los fármacos anticolinérgicos, prednisona, plasmaféresis y resección del timoma, en caso de que esté presente.

## SÍNDROME MIASTÉNICO DE LAMBERT-EATON

El síndrome miasténico de Lambert-Eaton es una enfermedad de la unión neuromuscular diferente de la miastenia grave. Habitualmente, se desarrolla como un proceso paraneoplásico, más frecuentemente asociado a carcinoma broncogénico pulmonar (60 % de los casos), aunque puede aparecer en ausencia de tumor maligno subyacente<sup>65</sup>. Los pacientes desarrollan debilidad muscular proximal junto a signos de disfunción autónoma. No existe mejoría clínica con la prueba del Tensilon y los estudios electrofisiológicos muestran datos de facilitación de la neurotransmisión con la estimulación repetitiva. Estos hallazgos permiten diferenciarlo de la miastenia grave.

El contenido de acetilcolinesterasa en las vesículas sinápticas de la unión neuromuscular es normal y la membrana postsináptica responde normalmente a la acetilcolinesterasa, pero en respuesta a cada potencial de acción presináptico se liberan menos vesículas. Algunos pacientes presentan anticuerpos que reconocen canales para el calcio presinápticos, y la transferencia de estos anticuerpos a animales de experimentación induce la aparición de una enfermedad similar<sup>66</sup>. Este hecho sugiere que la causa de la enfermedad puede ser la autoinmunidad frente a los canales del calcio.

## Tumores del músculo esquelético

Los tumores del músculo esquelético se exponen junto con el resto de tumores de tejidos blandos (Capítulo 28).

## REFERENCIAS

- Adams RD, et al: Principles of Neurology, 6th ed. New York, McGraw-Hill, 1997, p 1387.
- Dyck PJ, et al: The morphometric composition of myelinated fibers by nerve, level, and species related to nerve micro-environment and ischaemia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 36:39-55, 1982.
- Smith KJ, et al: Internodal myelin volume and axon surface area. *J Neurol Sci* 55:231-246, 1982.
- Trapp BD, et al: Molecular pathogenesis of peripheral neuropathy. *Rev Neurol* 152:314-319, 1996.
- Walker RA, Sheetz MP: Cytoplasmic microtubule associated motors. *Annu Rev Biochem* 62:249-451, 1993.
- Grafstein B, Forman DS: Intracellular transport in neurons. *Physiol Rev* 60:1167-1283, 1980.
- Rechtshand E, Rapoport SI: Regulation of the microenvironment of peripheral nerve: role of the blood-nerve barrier. *Prog Neurobiol* 28:303-343, 1987.
- Dubowitz V: *Muscle Biopsy: A Practical Approach*, 2nd ed. London, Baillière Tindall, 1985, p 720.
- DeVries GH: Schwann cell proliferation. In Dyck PJ, et al (eds): *Peripheral Neuropathy*. Philadelphia, WB Saunders, 1993, pp 290-298.
- Brück W, et al: Mechanisms of macrophage recruitment in Wallerian degeneration. *Acta Neuropathol* 89:363-367, 1995.
- Stoll G, et al: Wallerian degeneration in the peripheral nervous system: participation of both Schwann cells and macrophages in myelin degradation. *J Neurocytol* 18:671-683, 1989.
- Tischler ME, et al: Different mechanisms of increased proteolysis in atrophy induced by denervation or unweighting of rat soleus muscle. *Metabolism* 39:756-763, 1990.
- Wujek JR, Lasek RJ: Correlation of axonal regeneration and slow component B in two branches of a single axon. *J Neurosci* 3:243-251, 1983.
- Rees JH, et al: Epidemiological study of Guillain-Barré syndrome in southeast England. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 64:74-77, 1998.
- Prevots DR, Sutter RW: Assessment of Guillain-Barré syndrome mortality and morbidity in the United States: implications for acute flaccid paralysis surveillance. *J Infect Dis* 175(Suppl 1):S151-S155, 1997.
- Hartung HP, Toyka KV: T-cell and macrophage activation in experimental autoimmune neuritis and Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 27:S57-S63, 1990.
- van der Meche FG, van Doorn PA: Guillain-Barré syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: immune mechanisms and update on current therapies. *Ann Neurol* 37(Suppl 1):S14-S31, 1995.
- Linnington C, et al: Cell adhesion molecules of the immunoglobulin supergene family as tissue-specific autoantigens: induction of experimental allergic neuritis (EAN) by PO protein-specific T cell lines. *Eur J Immunol* 22:1813-1817, 1992.
- Ilyas A, et al: Anti-GM1 IgA antibodies in Guillain-Barré syndrome. *J Neuroimmunol* 36:69-76, 1992.
- Barohn RJ, et al: Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Clinical characteristics, course, and recommendations for diagnostic criteria. *Arch Neurol* 46:878-884, 1989.
- Waksman BH: Experimental study of diphtheritic polyneuritis in the rabbit and guinea pig. II. The blood-nerve barrier in the rabbit. *J Neuropathol Exp Neurol* 20:35-77, 1961.
- Wilson A, et al: Subclinical varicella-zoster virus viremia, herpes zoster, and T lymphocyte immunity to varicella-zoster viral antigens after bone marrow transplantation. *J Infect Dis* 165:119-126, 1992.
- Suter U, Snipes GJ: Biology and genetics of hereditary motor and sensory neuropathies. *Annu Rev Neurosci* 18:45-75, 1995.
- Yamamoto K, et al: Familial amyloid polyneuropathy in Taiwan: identification of transthyretin variant (Leu->Pro). *Muscle Nerve* 17:637-641, 1994.
- Lupski JR, et al: Gene dosage is a mechanism for Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Nat Genet* 1:29-33, 1992.
- Chance PF, et al: Trisomy 17p associated with Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1A phenotype: evidence for gene dosage as a mechanism in CMT1A. *Neurology* 42:2295-2299, 1992.

27. Hayasaka K, et al: Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1B as associated with mutations of the myelin P0 gene. *Nat Genet* 5:31-34, 1993.
28. Bergoffen J, et al: Connexin mutations in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *Science* 262:2039-2042, 1993.
29. Ben Othmane K, et al: Localization of a gene (*CMT2A*) for autosomal dominant Charcot-Marie-Tooth disease type 2 to chromosome 1p and evidence of genetic heterogeneity. *Genomics* 17:370-375, 1993.
30. Roa BB, et al: Dejerine-Sottas syndrome associated with point mutation in the peripheral myelin protein 22 (*PMP22*) gene. *Nat Genet* 5:269-273, 1993.
31. Behse F, et al: Nerve biopsy and conduction studies in diabetic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 40:1072-1082, 1997.
32. Beggs J, et al: Innervation of the vasa nervorum: changes in human diabetes. *J Neuropathol Exp Neurol* 51:612-629, 1992.
33. Dyck PJ, Giannini C: Pathologic alterations in the diabetic neuropathies of humans: a review. *J Neuropathol Exp Neurol* 55:1181-1193, 1996.
34. Llewelyn JG, et al: Sural nerve morphometry in diabetic autonomic and painful sensory neuropathy. A clinicopathological study. *Brain* 114:867-892, 1991.
35. Asbury AK: Neuropathies with renal failure, hepatic disorders, chronic respiratory insufficiency, and critical illness. In Dyck PJ, et al (eds): *Peripheral Neuropathy*. Philadelphia, WB Saunders, 1993, pp 1251-1265.
36. Dayan AD, et al: Association of carcinomatous neuromyopathy with different histological types of carcinoma of the lung. *Brain* 88:435-448, 1965.
37. Hughes R, et al: Carcinoma and the peripheral nervous system. *J Neurol* 243:371-376, 1996.
38. Latov N, et al: Peripheral neuropathy and anti-MAG antibodies. *Crit Rev Neurobiol* 3:301-332, 1988.
39. Spencer PS, Schaumburg HH: *Experimental and Clinical Neurotoxicology*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1980, p 929.
40. Fuchs PC, et al: Synovial histology in carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg Am* 16:753-758, 1991.
41. Ullian ME, et al: Beta-2-microglobulin-associated amyloidosis in chronic hemodialysis patients with carpal tunnel syndrome. *Medicine (Baltimore)* 68:107-115, 1989.
42. Somerville MJ, et al: Clinical application of the molecular diagnosis of spinal muscular atrophy: deletions of neuronal apoptosis inhibitory protein and survival motor neuron genes. *Am J Med Genet* 69:159-165, 1997.
43. van Essen AJ, et al: Birth and population prevalence of Duchenne muscular dystrophy in The Netherlands. *Hum Genet* 88:258-266, 1992.
44. Hodgson SV, et al: Correlation of clinical and deletion data in Duchenne and Becker muscular dystrophy, with special reference to mental ability. *Neuromuscul Disord* 2:269-276, 1992.
45. Hoffman EP, et al: Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell* 51:919-928, 1987.
46. Gold R, et al: The use of monoclonal antibodies in diagnostic tests for Becker and Duchenne muscular dystrophy. *J Neurol* 240:21-24, 1993.
47. Ptacek LJ, et al: Genetics and physiology of the myotonic muscle diseases. *N Engl J Med* 328:482-489, 1993.
48. Shelbourne P, et al: Direct diagnosis of myotonic dystrophy with a disease-specific DNA marker. *N Engl J Med* 328:471-475, 1993.
49. Brook JD, et al: Molecular basis of myotonic dystrophy: expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3' end of a transcript encoding a protein kinase family member. *Cell* 68:799-808, 1992.
50. Ptacek LJ: Channelopathies: ion channel disorders as a paradigm for paroxysmal disorders of the nervous system. *Neuromuscul Disord* 7:250-255, 1997.
51. Roe CR, Coates PM: Mitochondrial fatty acid oxidation disorders. In Scriver CR, et al (eds): *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases*. New York, McGraw-Hill, 1995, pp 1501-1533.
52. Tonin P, et al: Metabolic causes of myoglobinuria. *Ann Neurol* 27:181-185, 1990.
53. Clayton DA: Structure and function of the mitochondrial genome. *J Inher Herit Metab Dis* 15:439-447, 1992.
54. Hammans SR, et al: A molecular genetic study of focal histochemical defects in mitochondrial encephalomyopathies. *Brain* 115:343-365, 1992.
55. Rowland LP, et al: Clinical syndromes associated with ragged red fibers. *Rev Neurol (Paris)*, 147:467-473, 1991.
56. Lindal S, et al: Mitochondrial diseases and myopathies: a series of muscle biopsy specimen with ultrastructural changes in the mitochondria. *Ultrastruct Pathol* 16:263-275, 1992.
57. Shoffner JM, Wallace DC: Oxidative phosphorylation diseases. In Scriver CR, et al (eds): *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases*. New York, McGraw-Hill, 1995, pp 1535-1609.
58. Moraes CT, et al: The mitochondrial tRNA(Leu(UUR)) mutation in mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS): genetic, biochemical, and morphological correlations in skeletal muscle. *Am J Hum Genet* 50:934-949, 1992.
59. Ciafaloni E, et al: MELAS: clinical features, biochemistry, and molecular genetics. *Ann Neurol* 31:391-398, 1992.
60. Sparaco M, et al: Neuropathology of mitochondrial encephalomyopathies due to mitochondrial DNA defects. *J Neuropathol Exp Neurol* 52:1-10, 1993.
61. Kumamoto T, et al: Experimental chloroquine myopathy: morphological and biochemical studies. *Eur Neurol* 29:202-207, 1989.
62. Phillips LH Jr, et al: The epidemiology of myasthenia gravis in central and western Virginia. *Neurology* 42:1888-1893, 1992.
63. Phillips LH, Jr, Melnick PA: Diagnosis of myasthenia gravis in the 1990s. *Semin Neurol* 10:62-69, 1990.
64. Tzartos SJ, et al: The main immunogenic region (MIR) of the nicotinic acetylcholine receptor and the anti-MIR antibodies. *Mol Neurobiol* 5:1-29, 1991.
65. Gutmann L, et al: Trends in the association of Lambert-Eaton myasthenic syndrome with carcinoma. *Neurology* 42:848-850, 1992.
66. Kim YJ, Neher E: IgG from patients with Lambert-Eaton syndrome blocks voltage-dependent calcium channels. *Science* 239:405-408, 1988.



# El sistema nervioso central

Umberto De Girolami, Douglas C. Anthony y Matthew R. Froesch

## CÉLULAS NORMALES Y PATOLOGÍA CELULAR

### NEURONAS

### GLÍA

- Astrocitos
- Oligodendrocitos
- Células ependimarias
- Microglia

## EDEMA CEREBRAL, HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL Y HERNIACIONES E HIDROCEFALIA

### EDEMA CEREBRAL

### HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL Y HERNIACIÓN

### HIDROCEFALIA

## MALFORMACIONES Y TRASTORNOS DEL DESARROLLO

### DEFECTOS DEL TUBO NEURAL

### ALTERACIONES PROSENCEFÁLICAS

### ALTERACIONES DE LA FOSA POSTERIOR

### SIRINGOMIELIA E HIDROMIELIA

## LESIONES CEREBRALES PERINATALES

### TRAUMATISMOS

### FRACTURAS CRANEALES

### LESIONES PARENQUIMATOSAS

- Concusión

### Lesión parenquimatosa directa

### Lesión axonal

## LESIÓN VASCULAR TRAUMÁTICA

- Hematoma epidural
- Hematoma subdural

## SECUELAS DE LOS TRAUMATISMOS CRANEOENCEFÁLICOS

## TRAUMATISMOS DE LA MEDULA ESPINAL

## ENFERMEDADES CEREBROVASCULARES

### CONSIDERACIONES FISIOPATOLÓGICAS: HIPOXIA, ISQUEMIA E INFARTO

- Hipotensión, hipoperfusión y estados de bajo flujo: Isquemia cerebral global

- Isquemia cerebral focal: infarto por obstrucción del aporte local de sangre

## HEMORRAGIA INTRACRANEAL

- Hemorragia intracerebral (Intraparenquimatosa)

- Hemorragia subaracnoidea y rotura de aneurismas saculares

- Malformaciones vasculares

## ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR HIPERTENSIVA

- Infartos lacunares

- Hemorragias en hendidura
- Encefalopatía hipertensiva

## INFECCIONES

### MENINGITIS AGUDA

- Meningitis plégena aguda (bacteriana)
- Meningitis aséptica (viral) aguda

### INFECCIONES PURULENTAS FOCALES AGUDAS

- Absceso cerebral
- Empiema subdural
- Absceso extradural

### MENINGOENCEFALITIS BACTERIANA CRÓNICA

- Tuberculosis y otras micobacteriosis

### Neurosífilis

- Neuroborreliosis (enfermedad de Lyme)

### MENINGOENCEFALITIS VIRAL

- Encefalitis viral transmitida por artrópodos (arbo)
- Virus herpes simple tipo 1
- Virus herpes simple tipo 2
- Virus de la varicela-zóster (herpes zóster)

### Citomegalovirus

- Poliomielitis
- Rabia

### Virus de la Inmunodeficiencia humana 1

### Meningoencefalitis por VIH-1 (encefalitis subaguda)

### Mielopatía vacuolar

### Miopatía y neuropatía periférica asociadas al SIDA

### \* SIDA en el niño

### Leucoencefalopatía multifocal progresiva

### Panencefalitis esclerosante subaguda

### MENINGOENCEFALITIS POR HONGOS

### OTRAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS DEL SISTEMA NERVIOSO

## ENCEFALOPATÍAS ESPONGIFORMES TRANSMISIBLES (ENFERMEDADES PRODUCIDAS POR PRIONES)

## ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES

### ESCLEROSIS MÚLTIPLE

### VARIANTES DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

### ENCEFALOMIELITIS DISEMINADA AGUDA Y ENCEFALOMIELITIS HEMORRÁGICA NECROTIZANTE AGUDA

### OTRAS ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES

## ENFERMEDADES DEGENERATIVAS

### ENFERMEDADES DEGENERATIVAS CON AFECTACIÓN DE LA CORTEZA CEREBRAL

Enfermedad de Alzheimer  
Enfermedad de Pick

### ENFERMEDADES DEGENERATIVAS DE LOS GANGLIOS BASALES Y DEL TRONCO ENCEFÁLICO

Parkinsonismo  
Enfermedad de Parkinson idiopática (parálisis agitante)  
Parálisis supranuclear progresiva  
Degeneración nigroestriada  
Atrofia multistémica  
*Degeneración estriado-nigral*  
*Síndrome de Shy-Drager*  
*Atrofia olivopontocerebelosa*  
Enfermedad de Huntington

### DEGENERACIONES ESPINOCEREBELOSAS

Ataxias espinocerebelosas  
*Ataxia de Friedrich*  
*Ataxia-telangiectasia*

### ENFERMEDADES DEGENERATIVAS CON AFECTACIÓN DE LAS NEURONAS MOTORAS

Esclerosis lateral amiotrófica (enfermedad de la neurona motora)

Atrofia bulboespinal (síndrome de Kennedy)  
Atrofia muscular espinal

## ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO

### LEUCODISTROFIAS

Enfermedad de Krabbe  
Leucodistrofia metacromática  
Adrenoleucodistrofia  
Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher  
Enfermedad de Canavan

### ENCEFALOMIOPATÍAS MITOCONDRIALES

Enfermedad de Leigh  
Otras encefalomiopatías mitocondriales

## ENFERMEDADES METABÓLICAS TÓXICAS Y ADQUIRIDAS

### DÉFICIT DE VITAMINAS

Déficit de tiamina (vitamina B<sub>1</sub>)  
Déficit de vitamina B<sub>12</sub>

## SECUELAS NEUROLÓGICAS DE LOS TRASTORNOS METABÓLICOS

Hipoglucemia  
Hiperglucemia  
Encefalopatía hepática

### CUADROS TÓXICOS

Monóxido de carbono  
Metanol  
Etanol  
Radiación  
*Lesión combinada inducida por metotrexato y radiación*

## TUMORES

### GLIOMAS

Astrocitoma  
*Astrocitoma fibrilar (difuso) y glioblastoma multiforme*  
*Astrocitoma pilocítico*  
*Xantastrocitoma pleomórfico*  
*Glioma del tronco encefálico*  
Oligodendroglioma  
Ependimomas y tumores paraventriculares relacionados

### TUMORES NEURONALES

### TUMORES POCO DIFERENCIADOS

Meduloblastoma

### OTROS TUMORES PARENQUIMATOSOS

Linfoma encefálico primario  
Tumores de células germinales  
Tumores de la glándula pineal

### MENINGIOMAS

### TUMORES METASTÁSICOS

### SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS

### TUMORES DE VAINAS NERVIOSAS DEL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

Schwannoma  
Neurofibroma  
Tumor maligno de vainas nerviosas del sistema periférico (schwannoma maligno)

### SÍNDROMES NEUROCUTÁNEOS (FACOMATOSIS)

Neurofibromatosis  
*Neurofibromatosis de tipo 1 (NF1)*  
*Neurofibromatosis de tipo 2 (NF2)*

### Esclerosis tuberosa

Enfermedad de von Hippel-Lindau

El sistema nervioso central (SNC) humano es un tejido enormemente complejo que actúa como un centro de procesamiento relacionando la información entre el organismo y el mundo exterior. Se ha estimado que el 50 % o más del genoma humano codifica genes que son específicos para el sistema nervioso. La principal unidad funcional del SNC es la neurona; las estimaciones mayores señalan que en el cerebro humano existen aproximadamente  $10^{11}$  neuronas<sup>1</sup>. Las neuronas, aunque en muchos aspectos son similares a otras células del organismo, son específicas por su capacidad para recibir, almacenar y transmitir la información. Las neuronas presentan grandes diferencias entre sí en lo que se refiere a muchos aspectos importantes: su papel funcional (sensitivo, motor, autónomo), la distribución de sus conexiones, los neurotransmisores que utilizan para la transmisión sináptica, sus necesidades metabólicas y sus niveles de actividad eléctrica en un momento dado. Un sistema de neuronas, que no necesariamente se localizan en una región cerebral concreta, puede de esta manera recibir un estímulo para su destrucción (*vulnerabilidad selectiva*) debido a que las neuronas que lo componen comparten una o más de estas propiedades. Además, y de importancia particular en medicina, después del desarrollo embrionario, las neuronas son células posmitóticas incapaces de presentar división celular, de manera que la destrucción de un número incluso relativamente pequeño de neuronas responsables de una función específica puede hacer que el paciente presente un déficit neurológico clínico grave. En comparación con otros órganos y sistemas del cuerpo, el sistema nervioso presenta varias caracte-

terísticas anatómicas y fisiológicas exclusivas: la cubierta ósea protectora del cráneo y la columna vertebral que lo contienen, un sistema especializado de *autorregulación* del flujo sanguíneo cerebral, los requerimientos de sustrato metabólico, la ausencia de un sistema linfático convencional, un sistema especial de circulación del líquido cefalorraquídeo (LCR), un sistema limitado de vigilancia inmunológica, y una serie de respuestas características frente a las lesiones y en el proceso de curación de las heridas. Debido a estas características especiales, el SNC es vulnerable frente a procesos patológicos específicos, y las reacciones del tejido neural frente a las lesiones pueden presentar diferencias considerables respecto a las que se observan en otros órganos<sup>2,3</sup>.

## CÉLULAS NORMALES Y PATOLOGÍA CELULAR

Las principales células del SNC son las neuronas, las células de la glía y las células que constituyen las meninges y los vasos sanguíneos.

### Neuronas

En el SNC, las neuronas se organizan topográficamente en grupos (núcleos, ganglios) o en forma de columnas alargadas

o capas (como la columna gris intermediolateral de la médula espinal o la corteza cerebral con sus seis capas)<sup>4</sup>. Se han asignado regiones funcionales a muchas de estas regiones anatómicamente definidas (como el núcleo hipogloso del bulbo raquídeo: fibras motoras del duodécimo par craneal; la corteza calcarina del lóbulo occipital: corteza visual). Además, como una mayor dimensión de la especificidad anatomofuncional, algunas neuronas corticales y subcorticales, junto con sus prolongaciones, se disponen de manera somatotópica (como las neuronas motoras que inervan el miembro inferior: en la cara medial interhemisférica de la circunvolución precentral del isocórtex)<sup>5</sup>. Las neuronas presentan variaciones considerables en cuanto a su estructura y tamaño en todo el sistema nervioso y también en cada región cerebral concreta. En las preparaciones histológicas convencionales, la neurona del asta anterior de la médula espinal presenta un cuerpo celular (pericarion) de 50  $\mu\text{m}$  de ancho, un núcleo grande y localizado de una manera relativamente excéntrica, un nucléolo prominente y abundante sustancia de Nissl; el núcleo de una neurona granular de la corteza cerebelosa tiene una anchura de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ , y no son fácilmente visibles su pericarion ni su nucléolo. La microscopía electrónica revela una variabilidad todavía mayor entre las neuronas en lo que se refiere al contenido del citoplasma y a la forma de estas células y de sus prolongaciones<sup>6</sup>. Entre las características ultraestructurales comunes a muchas neuronas se encuentran los neurotúbulos, los neurofilamentos, un prominente aparato de Golgi y retículo endoplásmico rugoso, y estructuras sinápticas. Los marcadores inmunohistoquímicos que se utilizan en tareas diagnósticas para detectar neuronas y sus prolongaciones son la proteína del neurofilamento, la enzima específica de neuronas y la sinaptofisina<sup>7</sup>.

Existen varias *reacciones neuronales básicas frente a la lesión* que han sido bien caracterizadas desde el punto de vista histopatológico; son las relacionadas con la degeneración neuronal y la muerte celular, así como las asociadas a procesos de tipo reparador. La degeneración neuronal se produce en el contexto de la muerte celular programada (apoptosis), como cuando ocurre la eliminación de grupos de neuronas en el curso del desarrollo cerebral fetal, o bien es el resultado de una lesión celular aguda o lentamente progresiva.

- La *lesión neuronal aguda (neurona roja)* representa un espectro de alteraciones que acompañan a las lesiones hipóxico/isquémicas, infecciosas o tóxicas en el SNC, y que finalmente conducen a la muerte de la célula. Las neuronas rojas se pueden observar en preparaciones teñidas con hematoxilina y eosina (HE) aproximadamente 12-24 horas después de producirse una lesión hipóxico/isquémica irreversible. Las características morfológicas consisten en una disminución de tamaño del cuerpo celular, pycnosis del núcleo, desaparición del nucléolo y pérdida de la sustancia de Nissl, con eosinofilia intensa del citoplasma. Con frecuencia, el núcleo adopta la forma angulada del pericarion disminuido de tamaño. En estudios experimentales se han definido alteraciones estructurales incluso más precoces (4 a 8 horas), que implican lesión neuronal irreversible y que consisten en la aparición de pequeñas vacuolas en el interior del cuerpo celular<sup>8</sup>; esta alteración es difícil de detectar en el tejido humano examinado postmortem.
- La *atrofia neuronal «simple» («degeneración»)* representa una serie de situaciones de muerte neuronal que se produ-

cen como resultado de un proceso patológico progresivo de larga duración, como ocurre en ciertas enfermedades neurológicas de evolución lenta (como la esclerosis lateral amiotrófica). La alteración histopatológica característica es la pérdida celular, a menudo con afectación selectiva de sistemas neuronales funcionalmente relacionados, y la gliosis reactiva. Cuando el proceso está en una fase precoz, esta pérdida celular es difícil de detectar; a menudo, las alteraciones gliales asociadas representan el mejor indicador del proceso patológico en esta fase. La *degeneración neuronal transináptica* se observa cuando existe un proceso destructivo que interrumpe la mayor parte de las conexiones aferentes de un grupo de neuronas, como ocurre en la degeneración de diversos grupos de neuronas en el cuerpo geniculado externo tras la enucleación ocular.

- *Reacción axonal*. Este concepto se refiere a la reacción que se produce en el cuerpo celular al tiempo que se lleva a cabo la *regeneración* del axón: se ha estudiado ampliamente en neuronas motoras de animales de experimentación<sup>9</sup>. En las neuronas motoras del asta anterior de la médula espinal, la reacción axonal se produce cuando los axones de estas neuronas motoras son seccionados o sufren una lesión intensa. Este proceso reparador se acompaña de un incremento en la síntesis de proteínas, y su efecto más importante es la aparición de brotes axonales. Las alteraciones morfológicas que son visibles inicialmente en el pericarion son el aumento de tamaño y la configuración redondeada del cuerpo celular, el desplazamiento del núcleo a la periferia, el aumento de tamaño del nucléolo y la dispersión de la sustancia de Nissl, especialmente en la parte central de la célula (*chromatolisis central*). Los cambios regenerativos y degenerativos que se producen con el paso del tiempo en la zona de axotomía (en los extremos proximal y distal, respectivamente) se exponen en el Capítulo 29.
- Existe una amplia gama de alteraciones subcelulares en las organelas neuronales y el citoesqueleto. Las *inclusiones neuronales* pueden aparecer como una manifestación del envejecimiento cuando se produce acumulación intracitoplásmica de lípidos complejos, proteínas y carbohidratos (*lipofuscina*), que se supone son cuerpos residuales procedentes de los lisosomas. El depósito intracitoplásmico anómalo de lípidos complejos y otras sustancias también se produce en trastornos del metabolismo genéticamente determinados en los que se acumula el sustrato o algún metabolito intermedio (Capítulo 6). En estas situaciones, el cuerpo celular neuronal aumenta inicialmente de tamaño en gran medida debido a la acumulación intracitoplásmica del metabolito anómalo que, a medida que transcurre el tiempo, causa la muerte de la célula. Las enfermedades virales pueden producir inclusiones intranucleares, como ocurre en la infección herpética (cuerpos de Cowdry), inclusiones intracitoplásmicas, como en la rabia (cuerpos de Negri), o ambas (citomegalovirus [CMV]).
- Algunas enfermedades del SNC se asocian a depósitos neuronales intracitoplásmicos, como los *ovillos de degeneración neurofibrilar* en la enfermedad de Alzheimer, y los *cuerpos de Lewy*, en la enfermedad de Parkinson; otras cursan con una vacuolización anómala del pericarion y las prolongaciones neuronales del neuropilo (enfermedad de Creutzfeldt-Jakob). Diversas enfermedades neurodegenera-

tivas (que se exponen más adelante) cursan con depósitos intra o extracelulares de proteínas agregadas o fibrilares, que son características histológicas típicas de la enfermedad (Tabla 30-1). Estos agregados son muy resistentes a la degradación, contienen proteínas con una configuración alterada, y se deben a mutaciones en las proteínas que alteran su plegamiento, la ubiquitización y el «tráfico» intracelular (véase exposición sobre plegamiento de las proteínas en el Capítulo 2). En ocasiones, se denominan *proteinopatías*.

## Glía

La glía procede del neuroectodermo (macroglia: astrocitos, oligodendrocitos, epéndimo) o de la médula ósea (microglia). Las células de la glía actúan como un sistema de sostén de las neuronas y sus extensiones celulares; desempeñan también un papel fundamental en una amplia gama de funciones normales y reacciones frente a la lesión, como la inflamación, la reparación, el equilibrio hídrico y el metabolismo energético. El tamaño y la forma de sus núcleos es lo que permite generalmente distinguir las células gliales entre sí, puesto que sus prolongaciones citoplásmicas no se observan en las preparaciones teñidas con HE y sólo se demuestran con impregnaciones metálicas, técnicas de inmunohistoquímica o estudio con microscopía electrónica. Los *astrocitos* tienen un núcleo redondo a ovalado (de 10  $\mu\text{m}$  de diámetro) con una cromatina pálida y dispersa de manera uniforme; los *oligodendrocitos* tienen una cromatina más densa y homogénea, en un núcleo más redondeado y pequeño (8  $\mu\text{m}$ ), y la *microglia* tiene núcleos alargados e irregulares (de 5 a 10  $\mu\text{m}$ ), con una cromatina agrupada. En cambio, las *células ependimarias* sí tienen un citoplasma visible; con HE, son células similares a las de un epitelio cilíndrico, con un borde ciliado/microvellositario enfrentado hacia la superficie ventricular, y con un núcleo pálido y vesiculado, de unos 8  $\mu\text{m}$ , en el extremo luminal de la célula.

## ASTROCITOS

Estas células se encuentran por todo el SNC, tanto en la sustancia gris como en la blanca. Los astrocitos *protoplásmi-*

*cos* se observan principalmente en la sustancia gris, mientras que los astrocitos *fibrilares* aparecen en la sustancia blanca y la sustancia gris. Reciben este nombre por el aspecto estrellado que les confieren sus múltiples extensiones citoplásmicas ramificadas, que son visibles con técnicas de impregnación metálica (p. ej., método de Golgi) (Fig. 30-1A) o con preparaciones de inmunohistoquímica, p. ej., para demostración la proteína glial fibrilar ácida (GFAP, *glial fibrillary acidic protein*) (Fig. 30-1B). El dato ultraestructural característico es la presencia de filamentos intermedios intracitoplásmicos, agrupados en fascículos (astrocito protoplásmico) o dispersos de manera difusa por el citoplasma (astrocito fibroso). Algunas de las prolongaciones de los astrocitos se dirigen hacia las neuronas y sus prolongaciones o sinapsis, en las que se cree que actúan como amortiguadores metabólicos o desintoxicantes, proveedores de nutrientes y aislantes eléctricos. Otras rodean a los capilares o se extienden hasta las zonas subpial y subependimaria, donde contribuyen a las funciones de barrera controlando el flujo de macromoléculas entre la sangre, el LCR y el cerebro. Finalmente, los astrocitos son las principales células responsables de la reparación y formación de cicatrices en el cerebro. Los fibroblastos, que desempeñan un papel importante en la curación de las heridas en otras localizaciones del cuerpo humano, se localizan principalmente alrededor de los grandes vasos del SNC y en el espacio subaracnoideo; participan en la curación de las heridas sólo de manera limitada.

La patología celular de los astrocitos se puede subdividir en las respuestas reactivas que acompañan a la proliferación celular (*gliosis*) y el conjunto de reacciones que se producen frente a la lesión y que dan lugar a muerte o degeneración celular.

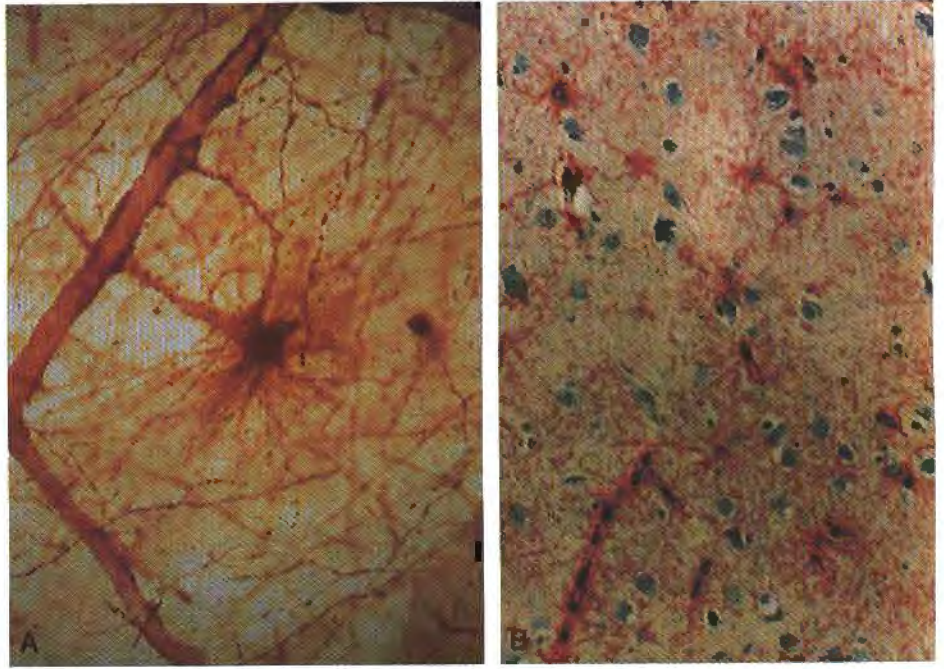
- La *gliosis* es el indicador histopatológico más importante de la lesión del SNC, con independencia de su etiología. Los astrocitos responden a la lesión mediante una hipertrofia e hiperplasia. El núcleo aumenta de tamaño y adquiere un aspecto vesiculado, y el nucléolo se hace prominente. El citoplasma, que antes era escaso, se expande, formando una envoltura de color rosa intenso, algo irregular, alrededor de un núcleo excéntrico, del que surgen, como por gemación, numerosas prolongaciones ramificadas (*astrocita gemistocítico*). La inmunohistoquímica para la GFAP pone espléndidamente de manifiesto la extraordinaria metamor-

Tabla 30-1. ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS ASOCIADAS A AGREGADOS DE PROTEÍNAS

Enfermedad	Proteína	Estructura normal	Agregado/inclusión	Localización
Encefalopatías espongiformes transmisibles (enfermedades producidas por priones)	Proteína priónica (PrP)	Hélice $\alpha$ y enrollamiento aleatorio	Láminas con plegamiento $\beta$ resistentes a la proteinasa K	Extracelular (véase la Fig. 30-35D)
Enfermedad de Alzheimer	Proteína precursora del amiloide (PPA)	Hélice $\alpha$ y enrollamiento aleatorio	Láminas con plegamiento $\beta$ , amiloide (fragmento de la PPA)	Extracelular (véase la Fig. 30-29C)
Enfermedad de Parkinson	$\alpha$ -Sinucleína	Enrollamiento aleatorio, repeticiones	Agregados, cuerpos de Lewy	Intracitoplásmica (véase la Fig. 30-31C)
Enfermedad de Huntington	Huntingtina	Repeticiones de trinucleótidos	Agregados insolubles	Nuclear
Ataxias espinocerebelosas	Ataxinas	Repeticiones de trinucleótidos	Agregados insolubles	Nuclear

Figura 30-1

A. Astrocitos y sus prolongaciones. Algunas de ellas van a parar a los vasos sanguíneos (Golgi)  
 B. La tinción de inmunoperoxidasa para la GFAP muestra el citoplasma astrocítico y las prolongaciones bien desarrolladas (en rojo).



fosis. En las lesiones de larga evolución, los núcleos son pequeños y oscuros, y están inmersos en una densa red de prolongaciones. Estas prolongaciones, o «fibrillas» *gliales*, no son fibras extracelulares verdaderas. La proliferación de los astrocitos entre las capas molecular y granular del cerebelo (*gliosis de Bergmann*) acompaña de manera regular a la lesión anóxica asociada a la muerte de las células de Purkinje.

- Las *fibras de Rosenthal* son unas estructuras gruesas, alargadas e intensamente eosinófilas, de contorno algo irregular, situadas en el interior de las prolongaciones de los astrocitos. Presentan una parte central densa constituida por una masa osmiofílica con dos proteínas de golpe de calor,  $\alpha\beta$ -cristalina y hsp27. Las fibras de Rosenthal se observan característicamente en zonas de gliosis de larga evolución; también son características del astrocitoma pilocítico cerebeloso (véase más adelante). En la *enfermedad de Alexander*, una leucodistrofia, se observan en grandes cantidades en zonas periventricular, perivascular y subpial.
- Los *cuerpos amiláceos*, o cuerpos de poliglucosano, son unas estructuras redondeadas, basófilas, positivas para el ácido periódico de Schiff (PAS) y formadas por láminas concéntricas, que miden entre 5 y 50  $\mu\text{m}$ , y que están situadas en cualquier lugar en el que existan prolongaciones terminales de los astrocitos, especialmente en las zonas subpiales y periventriculares. Aunque están formadas principalmente por polímeros de glucosa, también contienen proteínas de golpe de calor y ubiquitina. Representan una alteración degenerativa del astrocito, y su número se incrementa al avanzar la edad y en una enfermedad muy infrecuente denominada *enfermedad con cuerpos de poliglucosano del adulto*. Los *cuerpos de Lafora*, que se observan en el citoplasma de las neuronas (así como en el de los hepatocitos, miocitos y otras células) en la epilepsia mioclónica (mioclonos con cuerpos de Lafora con epilepsia), tienen una estructura y composición química similares.

- Las inclusiones citoplásmicas gliales constituidas por tramas de 20 a 40 nm de filamentos intermedios con positividad para las impregnaciones argentícas son características de diversas enfermedades degenerativas del SNC, como la atrofia de sistemas múltiples<sup>10</sup>.
- El *astrocito de Alzheimer tipo II* es un astrocito de la sustancia gris que presenta un gran núcleo (hasta dos o tres veces el tamaño habitual), una tinción pálida de la cromatina central, una gota de glucógeno intranuclear, y una membrana nuclear y un nucléolo prominentes. A pesar de su nombre, estas células no están relacionadas con la enfermedad de Alzheimer, sino que se observan especialmente en pacientes con hiperamonemia debida a una hepatopatía crónica, una enfermedad de Wilson o a trastornos metabólicos hereditarios del ciclo de la urea.
- *Tumefacción celular*. La hinchazón o tumefacción del citoplasma del astrocito se produce de manera regular en las lesiones agudas cuando se alteran los sistemas de bomba de la célula, como ocurre en la hipoxia, en la hipoglucemia y en las lesiones tóxicas; también se puede observar en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob<sup>11</sup>.

## OLIGODENDROCITOS

Las prolongaciones citoplásmicas oligodendrogiales se disponen alrededor de los axones de las neuronas para formar la mielina de una manera análoga a lo que ocurre con las células de Schwann en el sistema nervioso periférico. En los cortes histológicos habituales, la oligodendroglia se puede reconocer por su núcleo pequeño, redondeado y con aspecto de linfocito; a menudo, estas células se disponen de manera lineal. La lesión de las células oligodendrogiales es una característica de las enfermedades desmielinizantes adquiridas (p. ej., esclerosis múltiple) y también se observa en las leucodistrofias. Los núcleos de los oligodendrocitos pueden presentar inclusiones virales en ciertos procesos patológicos, como la leucoencefalopatía multifocal progresiva.



## CÉLULAS EPENDIMARIAS

Las células ependimarias revisten el sistema ventricular. Es-tán muy relacionadas con las células cuboideas que revisten el plexo coroideo. La alteración de las células ependimarias se suele asociar a proliferación local de astrocitos subependimarios con aparición de pequeñas irregularidades en las superficies ventriculares que se denominan *granulaciones ependimarias*. Ciertos agentes infecciosos, especialmente el CMV, pueden producir una lesión ependimaria intensa, y en estos casos se pueden observar inclusiones virales en este tipo celular.

## MICROGLIA

Las células de la microglia tienen un origen mesodérmico y su función principal es la de actuar como un sistema de macrófagos fijos. Expresan muchos marcadores antigénicos idénticos a los de los monocitos/macrófagos periféricos (como CR3 y CD4). Responden a la lesión mediante: 1) proliferación; 2) desarrollo de núcleos alargados (*células en bastón*) como en la neurosífilis; 3) formación de cúmulos alrededor de pequeños focos de necrosis tisular (*nodulillos microgliales*), o 4) agrupamiento alrededor de partes de neuronas muertas (*neuronofagia*). Además de la microglia, los macrófagos procedentes de la sangre periférica representan las principales células fagocíticas presentes en los focos de inflamación<sup>12-14</sup>.

## EDEMA CEREBRAL, HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL Y HERNIACIONES, E HIDROCEFALIA

El cerebro y la médula espinal se encuentran en el interior de un compartimiento rígido constituido por el cráneo, los cuerpos vertebrales y la duramadre. Es obvia la ventaja de encerrar con cubiertas protectoras una estructura de carácter tan vital y delicado como el SNC. Por otra parte, esta estructura tan rígida permite muy poca posibilidad de expansión del parénquima cerebral. Diversos trastornos pueden alterar el delicado equilibrio que existe entre el volumen del parénquima cerebral y los límites fijos de las cubiertas cerebrales. Entre ellos se incluyen el edema cerebral generalizado, la hidrocefalia y las lesiones ocupantes de espacio focales.

### Edema cerebral

El edema cerebral, más adecuadamente denominado edema parenquimatoso cerebral, se puede originar en el contexto de diversas enfermedades. En términos generales, se pueden clasificar como edema vasogénico y edema citotóxico.

El *edema vasogénico* aparece cuando se altera la integridad de la barrera hematoencefálica normal, con salida de líquido desde el interior de los vasos hacia el espacio intercelular del cerebro. La escasez de linfáticos en el cerebro dificulta en gran medida la reabsorción del exceso de líquido intercelular. El edema vasogénico puede ser localizado (cuando se debe a una permeabilidad excesiva de los vasos adyacentes a abscesos o tumores) o generalizado.

El *edema citotóxico*, por el contrario, implica un incremento del líquido intracelular secundario a lesión de la propia célula, como puede ocurrir en un paciente con una lesión hipóxi-ca/isquémica generalizada.

En la práctica, los procesos patológicos asociados a edema generalizado presentan elementos de edema vasogénico y de edema citotóxico.

El edema intersticial (edema hidrocefálico) se observa especialmente alrededor de los ventrículos laterales cuando existe un flujo anormal de líquido desde el LCR intraventricular hasta la sustancia blanca periventricular, en un contexto de hidrocefalia.

**MORFOLOGÍA.** El encéfalo edematoso es más blando que el normal y parece ocupar por completo la cavidad craneal. En el edema generalizado, las circunvoluciones están aplanadas, los surcos estrechados y las cavidades ventriculares comprimidas. A medida que se expande el cerebro, se puede producir una herniación.

## Hipertensión intracraneal y herniación

La hipertensión intracraneal representa un incremento de la presión media del LCR por encima de los 200 mm de agua mientras el paciente permanece en decúbito. Se produce cuando el volumen intracraneal aumenta por encima del límite permitido para que no exista compresión de las venas y desplazamiento del LCR. La mayor parte de los casos se deben a un efecto de masa, de manera difusa (como en el edema cerebral generalizado) o focal (como en los tumores, abscesos y hemorragias). Debido a que la cavidad craneal está subdividida por pliegues rígidos de la duramadre (hoz cerebral y tentorio cerebeloso), una expansión focal del cerebro hace que se desplace en relación con estos compartimientos. Cuando la expansión es lo suficientemente intensa, se produce una herniación cerebral (Fig. 30-2).

1. La *herniación subfalcina* (*circunvolución del cíngulo*) se produce cuando una expansión unilateral o asimétrica del hemisferio cerebral desplaza la circunvolución del cíngulo por debajo de la hoz cerebral. A menudo se asocia a la compresión de las ramas de la arteria cerebral anterior.
2. La *herniación transtentorial* (*uncal, mesial temporal*) se produce cuando la parte medial del lóbulo temporal es comprimida contra el borde libre del tentorio cerebeloso. A medida que se extiende el desplazamiento del lóbulo temporal, se comprime el tercer par craneal, produciéndose dilatación pupilar y alteración de los movimientos oculares en el lado de la lesión. La arteria cerebral posterior también suele estar comprimida, con lesión isquémica del territorio irrigado por este vaso, incluyendo la corteza visual primaria. La progresión de la herniación transtentorial se suele acompañar de lesiones hemorrágicas en el mesencéfalo y la protuberancia, que se denominan *hemorragias secundarias del tronco del encéfalo o hemorragias de Duret* (Fig. 30-3). Estas lesiones hemorrágicas lineales o en llama suelen aparecer en la línea media y en la región paramediana.

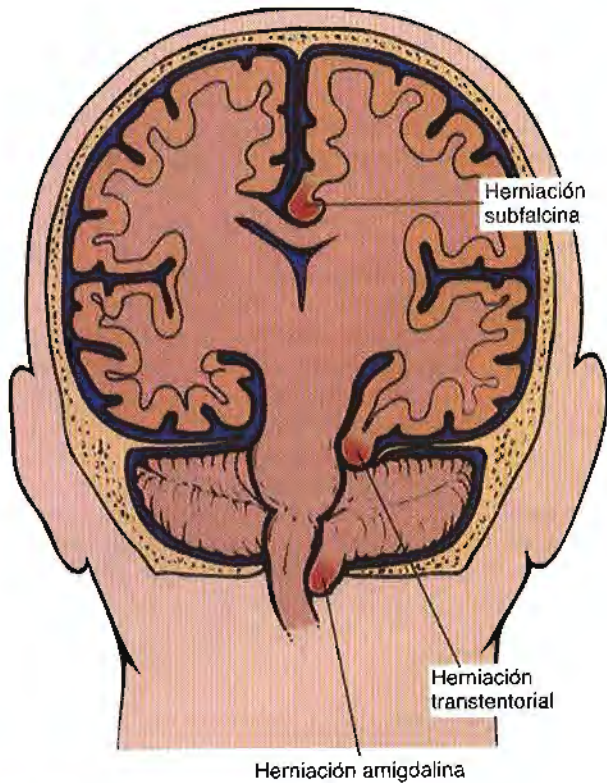


Figura 30-2

Herniaciones del cerebro: 1) subfalcina; 2) transtentorial y 3) amigdalina. (Tomado de Fishman, RA: Brain edema. N Engl J Med 293:706, 1975. Copyright © 1975, Massachusetts Medical Society. Reservados todos los derechos.)

3. La *herniación amigdalina* es el desplazamiento de las amígdalas cerebelosas a través del *foramen magnum*. Este patrón de herniación es potencialmente mortal de-



Figura 30-3

Hemorragia de Duret con afectación de la línea media en la unión de la protuberancia y el mesencéfalo.

bido a que da lugar a compresión del tronco encefálico con compromiso de los centros respiratorios vitales en el bulbo raquídeo.

## Hidrocefalia

En el cerebro normal, el LCR es producido por el plexo coroideo en los ventrículos laterales y el IV ventrículo. Normalmente, el LCR circula a través del sistema ventricular y alcanza la cisterna magna en la base del tronco encefálico a través de los orificios de Luschka y Magendie. El LCR que permanece en el espacio subaracnoideo baña las convexidades cerebrales superiores y es absorbido en las granulaciones aracnoideas<sup>15</sup>. La *hidrocefalia* representa la acumulación de una cantidad excesiva de LCR en el interior del sistema ventricular cerebral. La mayor parte de los casos se deben a la disminución de la reabsorción del LCR, aunque en casos infrecuentes (p. ej., tumores del plexo coroideo) la causa puede ser una producción excesiva de LCR. Cualquiera que sea su origen, el aumento del LCR en el interior de los ventrículos hace que éstos aumenten de tamaño y da lugar a una elevación de la presión intracraneal.

Cuando aparece hidrocefalia antes del cierre de las suturas craneales, se produce un aumento de tamaño de la cabeza, que se manifiesta por un incremento de la circunferencia craneal. Por el contrario, la hidrocefalia que se inicia tras la fusión de las suturas se asocia a una expansión de los ventrículos con incremento de la presión intracraneal y sin modificaciones de la circunferencia craneal (Fig. 30-4).

El término *hidrocefalia ex vacuo* hace referencia a la dilatación del sistema ventricular con aumento compensador del volumen del LCR secundario a una pérdida de parénquima cerebral.

## MALFORMACIONES Y TRASTORNOS DEL DESARROLLO

La importancia de la neuropatología del desarrollo humano queda subrayada por las estimaciones recientes en las que se sugiere que hasta el 17 % de los recién nacidos presenta alguna forma de trastorno del desarrollo<sup>16</sup>. Las lesiones prenatales o perinatales pueden causar alteración en el desarrollo normal del SNC o bien producir destrucción tisular. El patrón anatómico de la malformación refleja la fase de formación del cerebro en el momento en el que se produjo la lesión<sup>17, 18</sup>. Aunque la patogenia y la etiología de las malformaciones del SNC son casi desconocidas, los factores genéticos y ambientales desempeñan claramente un papel y han sido objeto de una investigación intensiva durante los últimos años, como se detalla en el Capítulo 11. Las moléculas de señalización y los genes homeóticos y de otros tipos controlan el patrón corporal, y estos genes se expresan de manera regulada durante el desarrollo segmentario del SNC<sup>19-21</sup>. Finalmente, muchos compuestos tóxicos y agentes infecciosos pueden producir efectos teratógenos en el ser humano y en animales de experimentación (Capítulo 10).

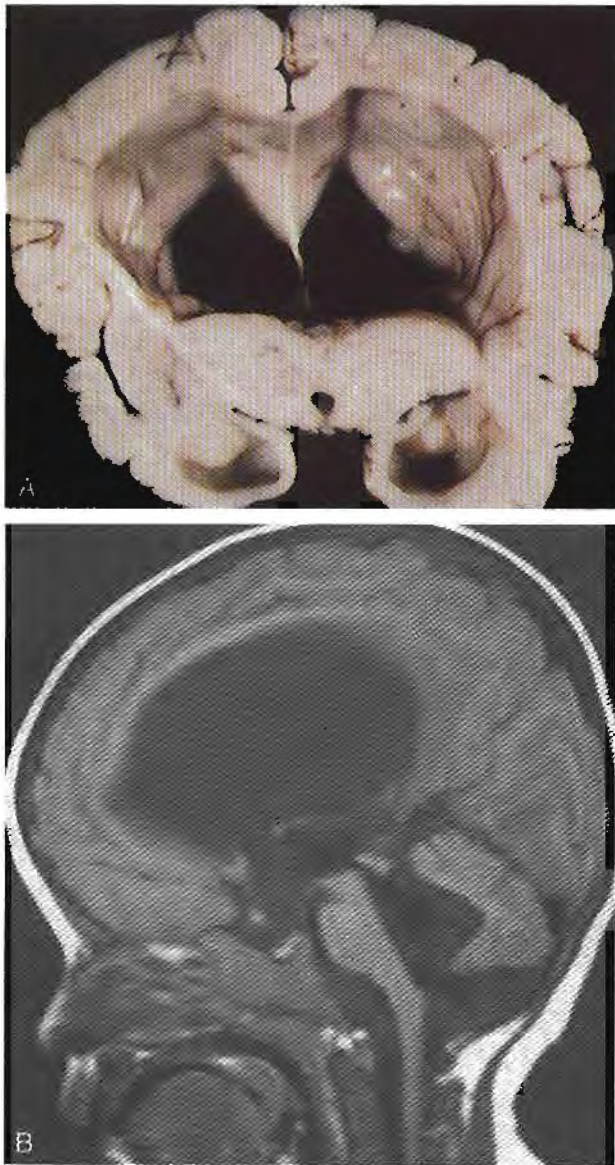


Figura 30-4

A. Hidrocefalia. Ventriculos laterales dilatados vistos en un corte coronal a través de la parte media del tálamo. B. Imagen de resonancia magnética ponderada en T1 en un plano mediosagital correspondiente a un niño con una hidrocefalia comunicante, que afecta a todos los ventriculos. (B, cortesía del Dr. P. Barnes, Children's Hospital, Boston, MA.)

## Defectos del tubo neural

La falta de cierre de una parte del tubo neural, o bien la reapertura de una región del tubo neural tras su cierre adecuado, puede dar lugar a diversas malformaciones. Todas ellas se caracterizan por alteraciones en el tejido neural y en las estructuras óseas o de tejidos blandos que lo rodean. En conjunto, son las malformaciones más frecuentes del SNC.

La *anencefalia* es una malformación del extremo anterior del tubo neural y cursa con la ausencia del encéfalo y las cubiertas craneales. Se observa en 1 a 5 de cada 1000 recién nacidos vivos, afecta con mayor frecuencia al sexo femenino y

parece que se inicia aproximadamente a los 28 días de gestación. Se altera el desarrollo del prosencéfalo y todo lo que queda en su lugar es la denominada *área cerebrovasculosa*, un resto aplanado de tejido cerebral desorganizado con mezcla de epéndimo, plexo coroideo y células meningoeliales. Con frecuencia, las estructuras de la fosa posterior permanecen respetadas.

El *encefalocele* es un divertículo de tejido malformado del SNC que se extiende a través de un defecto en el cráneo. Se observa con mayor frecuencia en la región occipital o en la fosa posterior.

Las formas más frecuentes de defectos del tubo neural en los recién nacidos afectan a la médula espinal y se deben a la falta de cierre o a la reapertura de las porciones caudales del tubo neural. El *disrafismo espinal* o *espinia bífida* puede constituir un defecto óseo asintomático (espinia bífida oculta) o una malformación grave con aplanamiento y desorganización de la médula espinal en el interior de una evaginación meníngea. El *mielomeningocele* (o *meningomielocele*) es una extensión de tejido del SNC a través de un defecto en la columna vertebral; el término *meningocele* se aplica cuando sólo se extruye la menínge. La disfunción neurológica clínica suele estar relacionada con la alteración estructural de la médula espinal y con la infección secundaria que se disemina desde la piel suprayacente. Los mielomeningoceles son más frecuentes en la región lumbosacra, y el paciente presenta déficit clínicos con alteraciones motoras y sensitivas en las extremidades inferiores, así como trastornos en el control intestinal y vesical.

La etiología de los defectos del tubo neural es desconocida; su frecuencia presenta grandes variaciones entre los distintos grupos étnicos. El diagnóstico prenatal ha mejorado mucho con la introducción de nuevos métodos de imagen y con el estudio de muestras de sangre materna para detectar niveles elevados de  $\alpha$ -fetoproteína. Se ha estimado que la tasa de recidiva global de un defecto del tubo neural en embarazos posteriores oscila entre el 4 y el 5%. El déficit de ácido fólico durante las semanas iniciales de la gestación ha sido considerado como un factor de riesgo<sup>22</sup>.

## Alteraciones prosencefálicas

La *polimicrogiria* se caracteriza por pérdida del contorno externo normal de las circunvoluciones, que en el estudio macroscópico presentan un tamaño pequeño, no suelen ser numerosas y muestran una forma irregular. La sustancia gris está constituida por cuatro capas (o menos), con atrapamiento de tejido aparentemente meníngeo en los puntos de fusión de lo que debería ser la superficie cortical. Los estudios efectuados en animales de experimentación sugieren que la polimicrogiria puede ser inducida mediante lesión tisular localizada durante las fases de migración neuronal<sup>20</sup>. Se han descrito más de 25 síndromes genéticos humanos asociados a malformaciones del desarrollo cortical, entre ellos la polimicrogiria<sup>21</sup>.

El volumen del encéfalo puede ser excesivamente grande (*megalecefalia*) o pequeño (*microencefalia*). La microencefalia, que es con mucho la forma más frecuente de las dos, puede aparecer en una amplia gama de contextos clínicos, entre ellos: anomalías cromosómicas, síndrome alcohólico fetal e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana 1

(VIH-1) adquirida *in utero*. Se ha postulado una disminución en el número de neuronas que alcanzan el neocórtex, lo que daría lugar a una simplificación del patrón de las circunvoluciones. Esta simplificación oscila entre una disminución aparente del número de circunvoluciones y la ausencia total de las mismas con aparición de una corteza cerebral lisa o *lisencefalia* (*agiria*). En el síndrome de Miller-Dieker (convulsiones, retraso mental y lisencefalia), aproximadamente el 90 % de los pacientes presenta una delección en el cromosoma 17p13.3; el gen delecionado clonado ha sido denominado *LIS1* y normalmente se localiza en el SNC aunque está ausente en esta enfermedad<sup>23, 24</sup>. También se pueden encontrar patrones circunvolucionales anómalos en las condrodisplasias; el *enanismo tanatofórico* es una forma mortal caracterizada por unos lóbulos temporales excesivamente grandes y con abundantes circunvoluciones, y alteraciones esqueléticas (micromelia, deformidades torácicas y craneales).

La migración de las neuronas desde la matriz germinal (la región periventricular de proliferación neuronal y glial) hasta las estructuras profundas para alcanzar su destino final en la corteza cerebral es un proceso complicado que se puede alterar<sup>5</sup>. En estos casos, se pueden observar grupos de neuronas (*heterotopias neuronales*) a lo largo de las vías de migración, en forma de grandes conglomerados o como pequeños cúmulos en la sustancia blanca.

La *holoprosencefalia* constituye un espectro de malformaciones que se caracterizan por la separación incompleta de los hemisferios cerebrales en la línea media (Fig. 30-5). Las formas extremas cursan con alteraciones faciales en la línea media, entre ellas ciclopia; las variantes menos graves (arriencefalia) cursan con ausencia de los nervios olfatorios y las estructuras relacionadas con los mismos. El diagnóstico intrauterino de las formas graves es posible en la actualidad mediante exploración ecográfica. La holoprosencefalia se asocia con trisomía 13 (en algunos casos, con trisomía 18) y se ha observado una mayor incidencia en los hijos de madres diabéticas. En animales de experimentación se han inducido malformaciones comparables mediante la administración de una planta alcaloide. Las mutaciones en el gen *Sonic* humano (miembro de una familia de proteínas secretadas sintetizadas por la notocorda y por la placa neural durante la inducción) se han demostrado en algunos casos de holoprosencefalia<sup>25</sup>.

En la *agenesia del cuerpo calloso*, que representa una malformación relativamente frecuente, existe ausencia de los haces de sustancia blanca que constituyen las proyecciones corticales entre ambos hemisferios (Fig. 30-6). En los estudios radiológicos de imagen se observa que los ventrículos laterales muestran una configuración especial (deformidad en «alas de murciélago»); en los cortes coronales del encéfalo, se pueden demostrar haces de sustancia blanca con orientación anteroposterior. La agenesia del cuerpo calloso se puede observar en pacientes con retraso mental y también en personas clínicamente normales. A diferencia de los pacientes con sección del cuerpo calloso inducida quirúrgicamente, que muestran evidencia clínica de desconexión hemisférica, los pacientes con agenesia del cuerpo calloso pueden presentar sólo déficit mínimos incluso en las pruebas neuropsicológicas. La malformación puede ser completa o parcial; en el último caso, está ausente la porción caudal del cuerpo calloso y, en ocasiones, un lipoma ocupa el defecto.

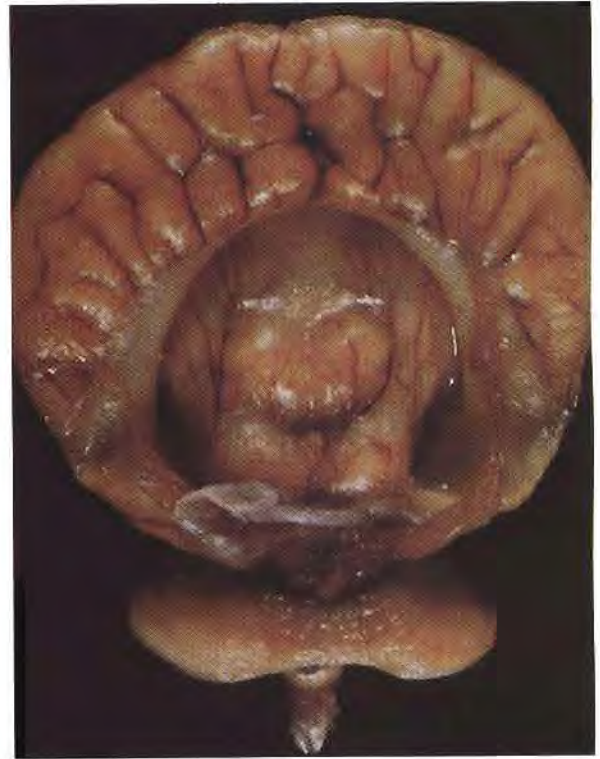


Figura 30-5

Holoprosencefalia. Imagen de la superficie dorsal que muestra una falta de separación de los hemisferios cerebrales, un ventrículo único y unos ganglios basales fusionados.

## Alteraciones de la fosa posterior

La *malformación de Arnold-Chiari* (malformación de Chiari tipo II) consta de una fosa posterior de pequeño tamaño, una alteración en la configuración de la línea media cere-



Figura 30-6

Agenesia del cuerpo calloso. El corte sagital muestra la ausencia de cuerpo calloso por encima del tercer ventrículo.

belosa con extensión inferior del *vermis* a través del *foramen magnum* (Fig. 30-7) y, casi de manera invariable, hidrocefalia y mielomeningocele lumbar. Otras alteraciones asociadas son el desplazamiento caudal del bulbo, la malformación del *tectum*, la estenosis del acueducto, las heterotopias cerebrales y la hidromielia (véase más adelante). En la malformación de Chiari tipo I, las *amígdalas cerebelosas* se extienden en dirección inferior hasta el canal vertebral y pueden dar lugar a síntomas por obstrucción del flujo del LCR y por compresión bulbar que requieren intervención neuroquirúrgica.

Por el contrario, la *malformación de Dandy-Walker* se caracteriza por una fosa posterior *aumentada* de tamaño. El *vermis* cerebeloso está ausente o aparece sólo de manera rudimentaria en su porción anterior. En su lugar existe un gran quiste en la línea media revestida por epéndimo y en contigüidad con las leptomeninges en su superficie externa. El quiste representa la expansión del cuarto ventrículo en ausencia de un *dermis* normal. Las displasias de los núcleos del tronco encefálico se observan con frecuencia en asociación con la malformación de Dandy-Walker.

## Siringomielia e hidromielia

Son trastornos caracterizados por la expansión discontinua, multisegmentaria o confluyente del canal ependimario central de la médula espinal (*hidromielia*) o por la formación de una cavidad con forma de hendidura y rellena de líquido en la porción interna de la medula (*siringomielia*). Estas lesiones se acompañan de la destrucción de la sustancia gris y blanca adyacente, y aparecen rodeadas por una densa trama de gliosis



Figura 30-7

Malformación de Arnold-Chiari. Corte sagital medio en el que se observa el contenido de una fosa posterior pequeña, un desplazamiento hacia abajo del *vermis* cerebeloso y una deformidad del bulbo raquídeo (las flechas indican la altura aproximada del *foramen magnum*).

reactiva. La médula espinal cervical se afecta con mayor frecuencia, y la cavidad con forma de hendidura se puede extender hasta el tronco encefálico (*siringobulbia*). Son frecuentes las anomalías asociadas de la columna vertebral (fusiones vertebrales, escoliosis, platibasia).

Hasta el 90 % de los casos de siringomielia presentan la malformación de Chiari I; una pequeña parte se asocia a tumores intramedulares o se produce a consecuencia de una lesión traumática. En general, el aspecto histológico de las lesiones es comparable. La enfermedad se manifiesta generalmente en el segundo o tercer decenios de la vida. Los síntomas clínicos iniciales más característicos y los signos de la siringomielia presentan una evolución progresiva de pérdida sensitiva disociada de la temperatura y el dolor en las extremidades superiores, retención del sentido posicional y ausencia de déficit motores por afectación precoz de las fibras comisurales anteriores medulares.

## LESIONES CEREBRALES PERINATALES

Diversos factores exógenos pueden alterar el desarrollo del cerebro. Las lesiones que se producen en las fases iniciales de la gestación pueden destruir el encéfalo sin dar lugar a las habituales alteraciones «reactivas» del parénquima, y pueden ser difíciles de distinguir de las malformaciones. La lesión cerebral que se produce en el período perinatal constituye una causa importante de discapacidad neurológica infantil.

El amplio concepto clínico de *parálisis cerebral* se refiere a un déficit neurológico motor no progresivo que se caracteriza por espasticidad, distonía, ataxia/atetosis y parestia, atribuible a lesiones que se producen en los períodos prenatal y perinatal<sup>2,26</sup>. Los signos y síntomas pueden pasar desapercibidos al nacer y se hacen evidentes en fases posteriores a medida que evoluciona el desarrollo. En la necropsia de los niños con este síndrome se puede demostrar una amplia gama de hallazgos neuropatológicos, entre ellos hemorragias e infarto<sup>27</sup>.

En los lactantes prematuros, existe un riesgo aumentado de *hemorragia intraparenquimatosa* en la matriz germinal, en las cercanías de la unión entre el tálamo y el núcleo caudado. Las hemorragias pueden permanecer localizadas o pueden extenderse hasta el sistema ventricular y, por tanto, al espacio subaracnoideo, lo que en ocasiones causa hidrocefalia.

Pueden aparecer infartos en la sustancia blanca periventricular supratentorial (*leucomalacia periventricular*), especialmente en los lactantes prematuros. Estas lesiones son placas amarillentas que corresponden a zonas de necrosis y mineralización de la sustancia blanca (Fig. 30-8). En los casos en los que se ha producido una lesión isquémica intensa se puede formar un quiste; cuando están afectadas la sustancia gris y la sustancia blanca, pueden aparecer grandes lesiones destructivas en los hemisferios; esta afección se denomina *encefalopatía multiquística*.

En las lesiones isquémicas perinatales de la corteza cerebral, la mayor intensidad de las lesiones se observa en las profundidades de los surcos, lo que da lugar a que las circunvoluciones aparezcan adelgazadas y con gliosis (*ulegria*). Los ganglios basales y el tálamo también pueden presentar lesión isquémica, con focos de pérdida neuronal y gliosis reactiva.



Figura 30-8

Leucomalacia periventricular. Foco central de necrosis de la sustancia blanca con un reborde periférico de prolongaciones axonales mineralizadas (que se tiñen de azul).

Más adelante, con el inicio de la malignización hacia los 6 meses de edad, la formación aberrante e irregular de la mielina hace que los núcleos profundos presenten un aspecto mármoleo (*status marmoratus*). Desde el punto de vista clínico, y debido a que las lesiones se localizan en el caudado, el putamen y el tálamo, aparecen coreoatetosis y trastornos del movimiento relacionados como secuelas importantes.

## TRAUMATISMOS

La localización anatómica de la lesión y la capacidad limitada de reparación funcional del encéfalo son dos factores de gran trascendencia en los traumatismos del SNC. La necrosis de algunos centímetros cúbicos de parénquima cerebral puede ser clínicamente silente (lóbulo frontal), gravemente incapacitante (médula espinal) o mortal (tronco encefálico).

La magnitud y distribución de una lesión cerebral traumática dependen de la forma del objeto que ha producido el traumatismo, de la fuerza del impacto y de si la cabeza estaba o no en movimiento en el momento de la lesión. Un traumatismo craneal puede ser *penetrante* o *contuso* y puede causar una *lesión abierta* o *cerrada*. Puede producirse una lesión cerebral grave sin que existan signos externos de traumatismo craneal y, a la inversa, las laceraciones importantes e incluso las fracturas del cráneo no indican necesariamente que se haya producido una lesión del cerebro subyacente. Pueden identificarse tres tipos de lesión a través de los cuales las fuerzas físicas causan sus efectos: *fracturas de cráneo*, *lesiones parenquimatosas* y *lesiones vasculares*; a menudo aparecen de forma combinada<sup>28-30</sup>.

## Fracturas craneales

En general, la energía cinética que causa una fractura se disipa en la zona de fusión de una sutura; las fracturas que atra-

viesan suturas se denominan *diastásicas*. Cuando hay múltiples puntos de impacto o golpes repetidos en el cráneo, las líneas de fractura de los traumatismos posteriores no se extienden a través de líneas de fractura de traumatismos previos. Una fractura en la que el hueso se desplaza hacia la cavidad craneal en una distancia superior al grosor del propio hueso se denomina *fractura craneal desplazada*. El grosor de los huesos craneales es diverso y, por tanto, su resistencia a la fractura difiere ampliamente. Además, la incidencia relativa de las fracturas en los distintos huesos craneales está en relación con el patrón con el que se producen las caídas. Una caída cuando el individuo está consciente, como la que podría producirse en una escalera, provoca a menudo un impacto occipital; en cambio, una caída que se produce tras una pérdida de conocimiento, como la debida a un síncope, puede causar un impacto frontal. Las fracturas de la base del cráneo, que se producen a menudo tras un impacto en la zona occipital o en los lados del cráneo más que en el vértice, pueden ser difíciles de detectar en el estudio postmortem, y requieren la disección cuidadosa de la duramadre, normalmente muy adherida a la base del cráneo. Los síntomas atribuibles a los pares craneales inferiores o a la región cervicobulbar, o los hematomas orbitarios o mastoideos a distancia del punto de impacto, pueden sugerir este tipo de fractura; a continuación puede producirse una pérdida de LCR por la nariz o el oído e infecciones (meningitis).

## Lesiones parenquimatosas

### CONCUSIÓN

La concusión es un síndrome *clínico* de alteración de la consciencia secundario a un traumatismo craneal y desencadenado característicamente por una modificación en el momento de la cabeza (el movimiento de la cabeza es detenido súbitamente por una superficie rígida). El cuadro neurológico típico consiste en el inicio instantáneo de una disfunción neurológica transitoria, con pérdida de consciencia, parada respiratoria temporal y abolición de los reflejos<sup>1</sup>. Aunque la recuperación neurológica es completa, el paciente sufre amnesia respecto al episodio traumático, y se han descrito muchos síndromes neuropsiquiátricos posconcusión. La patogenia de la interrupción súbita de la actividad nerviosa se desconoce; no obstante, existen alteraciones bioquímicas y fisiológicas, como la despolarización debida al flujo de iones excitador mediado por aminoácidos a través de las membranas celulares, el agotamiento de la adenosina trifosfato (ATP) mitocondrial y las alteraciones en la permeabilidad vascular. Algunos pacientes que fallecen tras un síndrome posconcusión pueden presentar signos de lesión parenquimatosa directa, aunque en otros no existen estos signos.

### LESIÓN PARENQUIMATOSA DIRECTA

La *contusión* y la *laceración* son trastornos en los que se ha producido una lesión parenquimatosa directa del cerebro, ya sea a través de la transmisión de energía cinética al mismo y la formación de hematomas análogos a los que se observan en los tejidos blandos (contusión), ya por la penetración de un objeto y el desgarramiento producido por éste en el tejido (ladera-

ción). Al igual que en cualquier otro órgano, un golpe en la superficie del cerebro, transmitido a través del cráneo, da lugar a un rápido desplazamiento del tejido, a la ruptura de los conductos vasculares y a la consiguiente hemorragia, lesión hística y edema (Figs. 30-9 y 30-10). Las crestas de las circunvoluciones son las zonas más vulnerables, mientras que los surcos están relativamente poco afectados. Las contusiones se producen en la mayoría de las veces en la superficie del cerebro en zonas en las que éste está en contacto con superficies óseas rugosas, como los lóbulos frontales, los lóbulos temporales y las circunvoluciones orbitarias. Son menos frecuentes en la superficie de los lóbulos occipitales, en el tronco del encéfalo y en el cerebelo, salvo que estas zonas estén junto a una fractura craneal (*contusiones por fractura*).

Un paciente que sufre un golpe en la cabeza puede presentar tan sólo una lesión mínima en la zona situada bajo el punto de contacto (una lesión de *golpe*), mientras que las áreas cerebrales de la zona opuesta a ella pueden presentar una lesión extensa (una lesión de *contragolpe*). Tanto la lesión de golpe como la de contragolpe son contusiones. Debido a que su aspecto macroscópico y microscópico es indistinguible, la distinción entre ambas suele ser objeto de identificación forense del punto de impacto y de las circunstancias que concurren con el incidente. En general, si la cabeza permanece inmóvil cuando se produce en traumatismo, sólo se observa una contusión por fractura. Cuando la cabeza está en movimiento, pueden existir lesiones de golpe bajo el punto de impacto, y lesiones de contragolpe. Mientras que la lesión de golpe es causada por un impacto directo, se cree que la contusión de contragolpe se produce por un impacto del cerebro contra la superficie interna opuesta del cráneo tras una desaceleración brusca.



Figura 30-9

Contusiones múltiples con afectación del cerebelo, superficie inferior de los lóbulos frontales y polos temporales.



Figura 30-10

Hematoma epidural que cubre una parte de la duramadre. En el lóbulo temporal se observan múltiples contusiones de pequeño tamaño. (Cortesía del Dr. Raymond D. Adams, Massachusetts General Hospital, Boston, MA.)

**MORFOLOGÍA.** Cuando se observan en los cortes transversales, las contusiones son lesiones con forma de cuña cuya amplia base se sitúa hacia la superficie y cuyo vértice central señala el punto de impacto. El aspecto histológico de las contusiones es independiente del tipo de traumatismo. En las fases iniciales, hay signos de edema y hemorragia, que a menudo presenta un patrón pericapilar. A lo largo de las horas siguientes, la hemorragia se extiende por todo el tejido afectado, con afectación de toda la corteza cerebral, la sustancia blanca y el espacio subaracnoideo. Los signos morfológicos de lesión neuronal (picnosis del núcleo, eosinofilia del citoplasma, desintegración de la célula) tardan unas 24 horas en aparecer, aunque la lesión funcional se ha producido mucho antes. Se observan imágenes de tumefacción axonal en la vecindad de las neuronas lesionadas y también en zonas alejadas de las mismas. La respuesta inflamatoria a la lesión hística sigue su curso habitual, con neutrófilos que preceden a la aparición de los macrófagos. Las lesiones traumáticas antiguas de la superficie del encéfalo tienen un aspecto macroscópico característico: son unas zonas dispersas, deprimidas, retraídas, de color marrón amarillento, que se encuentran en las crestas de las circunvoluciones y se sitúan la mayoría de las veces en las zonas de lesiones de contragolpe (corteza frontal inferior, polos temporales y occipitales). Se utiliza el término **placa amarilla (plaque jaune)** para designar estas lesiones, que pueden ser focos de descargas epilépticas. Las zonas hemorrágicas más extensas de un traumatismo cerebral dan lugar a lesiones cavitadas más grandes, que pueden parecer infartos antiguos. En las zonas de contusiones antiguas predominan la gliosis y los macrófagos residuales cargados de hemosiderina.

Los impactos súbitos que dan lugar a una hiperextensión posterior o lateral del cuello de carácter violento (como ocurre cuando un peatón es golpeado por detrás por un vehículo) pueden dar lugar a un arrancamiento con separación de la protuberancia y el bulbo, o bien del bulbo y la médula espinal, causando la muerte inmediata.

## LESIÓN AXONAL

La superficie cerebral no es la única región que presenta lesiones en los traumatismos, aunque a menudo es la que las presenta con mayor intensidad. También se pueden afectar las regiones centrales profundas de sustancia blanca, en el compartimiento supratentorial, especialmente el cuerpo calloso y las zonas paraventriculares y del hipocampo, así como el tronco encefálico a nivel de los pedúnculos cerebrales, el *brachium conjunctivum*, los tubérculos cuadrigéminos superiores y la formación reticular profunda. Las características microscópicas consisten en la aparición de tumefacciones axonales indicativas de *lesión axonal difusa* y de lesiones hemorrágicas focales. Por sí sola, y en ausencia de impacto, la aceleración angular puede causar lesión axonal difusa y hemorragia. Se cree que hasta el 50 % de los pacientes que presentan coma tras un traumatismo, incluso sin contusión cerebral, sufren lesiones de la sustancia blanca con lesión axonal difusa. La explicación más aceptada para la lesión axonal difusa es el hecho de que las fuerzas mecánicas alteran la integridad del axón en los nodos de Ranvier, con las consiguientes alteraciones en el flujo axoplásmico<sup>31</sup>.

**MORFOLOGÍA.** El cuadro histopatológico de la lesión axonal difusa se caracteriza por la distribución amplia y asimétrica de las imágenes de tumefacción axonal que aparecen al cabo de varias horas de la lesión y que pueden persistir durante mucho más tiempo. Se pueden demostrar con técnicas de impregnación argéntica o con técnicas de inmunoperoxidasa para axones. En fases posteriores, se observa una proliferación de la microglia en las zonas corticales relacionadas y, más tarde, degeneración de los tractos afectados.

## Lesión vascular traumática

La lesión vascular es un elemento frecuente de los traumatismos del SNC y se debe a un traumatismo directo y una rotura de la pared del vaso, que causan una hemorragia. Dependiendo de la localización anatómica del vaso roto, la hemorragia afectará a uno de estos diversos compartimientos (a veces, a varios de forma combinada): *epidural*, *subdural*, *subaracnoideo* e *intraparenquimatoso* (Fig. 30-11). En el seno cavernoso, un desgarramiento traumático de la arteria carótida da lugar a la formación de una fístula arteriovenosa.

### HEMATOMA EPIDURAL

El espacio epidural es un espacio potencial (la duramadre está en posición directa con la superficie interna del cráneo y

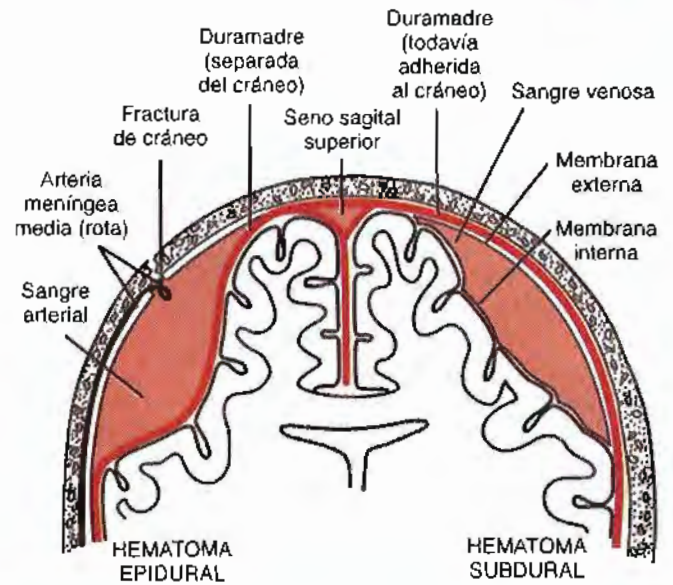


Figura 30-11

Hematoma epidural (*izquierda*), en el que la rotura de la arteria meníngica, asociada generalmente a una fractura de cráneo, da lugar a una acumulación de sangre arterial entre la duramadre y el cráneo. En un hematoma subdural (*derecha*), la lesión de las venas comunicantes que transcurren entre el cerebro y el seno sagital superior da lugar a una acumulación de sangre entre la duramadre y la aracnoidea.

fusionada con el periostio). Los vasos que transcurren por el interior de la duramadre (el más importante de los cuales es la arteria meníngica media) pueden dañarse, en especial con las fracturas de cráneo. Los traumatismos craneales, en especial en la región del hueso temporal, pueden provocar una laceración de esta arteria si las líneas de fractura pasan por el trayecto del vaso. En los niños, en los que el cráneo es deformable, puede producirse un desplazamiento temporal de los huesos craneales que dé lugar a una laceración de un vaso sin que se produzca una fractura del cráneo.

Una vez desgarrado el vaso, la acumulación de sangre, motivada por la presión arterial, puede provocar la separación de la duramadre de la superficie interna del cráneo. El hematoma expansivo tendrá un contorno interno liso que comprimirá la superficie cortical. Clínicamente, los pacientes presentan un intervalo lúcido de varias horas entre el momento del traumatismo y la aparición de los signos neurológicos. Un hematoma epidural puede expandirse rápidamente y constituir una urgencia neuroquirúrgica extrema que requiere un drenaje inmediato.

### HEMATOMA SUBDURAL

El espacio situado por debajo de la superficie interna de la duramadre y sobre la capa aracnoidea de las leptomeninges es también un espacio potencial. Las *venas comunicantes* parten de la superficie de las convexidades de los hemisferios cerebrales, atraviesan el espacio subaracnoideo y el espacio subdural para desembocar con los vasos de la duramadre en el seno sagital superior. Existen unas relaciones anatómicas similares con otros senos de la duramadre. Estos vasos son



especialmente propensos al desgarro en su trayecto a través del espacio subdural y constituyen el origen de la hemorragia en la mayor parte de los casos de hematoma subdural. El mecanismo de lesión más aceptado plantea que el cerebro, que flota libremente en el interior del cráneo en su «baño» de LCR, puede moverse dentro del cráneo, mientras que los senos venosos son fijos. El desplazamiento del cerebro que se produce en los traumatismos puede desgarrar las venas en el punto en el que atraviesan la duramadre. En los pacientes ancianos con atrofia cerebral, las venas comunicantes están distendidas y el cerebro tiene más espacio para el movimiento. Ello hace que la incidencia de los hematomas subdurales sea más alta en estos pacientes, incluso después de un traumatismo craneal relativamente menor.

Los hematomas subdurales se manifiestan clínicamente la mayoría de las veces en las primeras 48 horas siguientes al traumatismo. Son más frecuentes en las caras laterales de los hemisferios cerebrales y son bilaterales en alrededor del 10 % de los casos. Los signos neurológicos habitualmente observados son atribuibles a la presión ejercida sobre el cerebro adyacente. Puede haber signos focales, pero es frecuente que las manifestaciones clínicas no sean localizadas (p. ej., cefalea, confusión). Con el paso del tiempo, puede haber un deterioro neurológico lentamente progresivo, pero rara vez se produce una descompensación aguda.

**MORFOLOGÍA.** En el examen macroscópico, el hematoma subdural agudo constituye una colección de sangre recién coagulada, situada en aposición

con el contorno de la superficie cerebral, sin extenderse en las profundidades de los surcos (Fig. 30-12). El cerebro subyacente está aplanado, y es frecuente que el espacio subaracnoideo esté libre. Es característico que la hemorragia venosa se resuelva espontáneamente; con el tiempo, se produce una degradación y organización del hematoma. La evolución de la organización de los hematomas subdurales puede ser la siguiente, aunque es extremadamente difícil fechar los hematomas subdurales con la precisión que se requiere en los casos de procesos judiciales:

- Lisis del coágulo (aproximadamente 1 semana).
- Crecimiento de fibroblastos procedentes de la superficie de la duramadre en el hematoma (2 semanas).
- Aparición precoz de tejido conjuntivo hialinizado (1 a 3 meses).

Una característica macroscópica notable de un hematoma organizado es que la lesión está firmemente adherida por tejido fibroso únicamente a la superficie interna de la duramadre y no presenta adherencia alguna con la aracnoides lisa subyacente, que no contribuye a formarlo. Finalmente, la lesión puede retraerse cuando madura el tejido de granulación. Las lesiones que evolucionan hasta esta fase de la curación se denominan **hematomas subdurales crónicos**. Sin embargo, una observación frecuente en los hematomas subdurales es la aparición de episodios múltiples de recidiva hemorrágica, debido

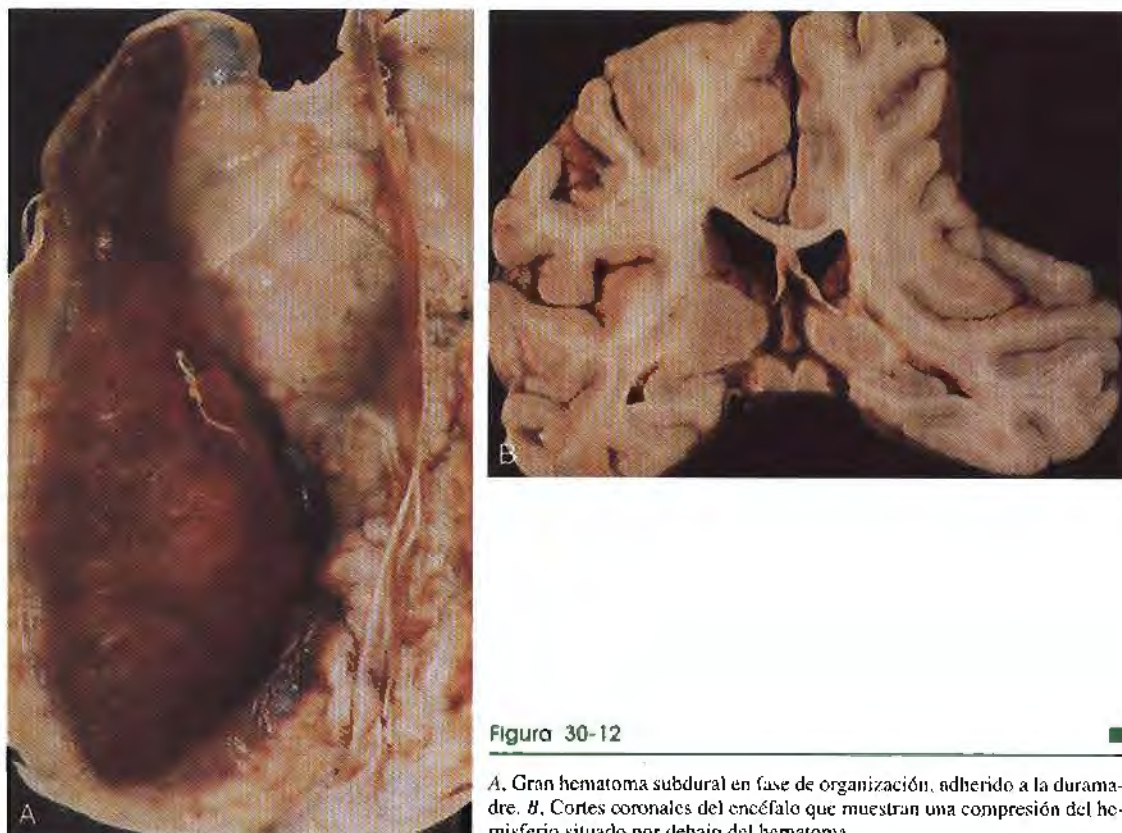


Figura 30-12 ■

A. Gran hematoma subdural en fase de organización, adherido a la duramadre. B. Cortes coronales del encéfalo que muestran una compresión del hemisferio situado por debajo del hematoma.

probablemente a los vasos de paredes finas del tejido de granulación. El riesgo de recidiva hemorrágica parece ser máximo en los primeros meses siguientes a la hemorragia inicial. El tratamiento de los hematomas subdurales consiste en extraer la sangre organizada y el tejido conjuntivo reactivo que la rodea («membranas subdurales»).

Las **hemorragias subaracnoidea e intraparenquimatosa** se producen con mayor frecuencia simultáneamente en el contexto del traumatismo encefálico con contusiones y laceraciones superficiales. La **hemorragia postraumática retardada** (*spät-apoplexie*) es un síndrome de hemorragia intracerebral súbita y profunda que aparece incluso tras un traumatismo craneal leve después de un intervalo de 1 a 2 semanas.

## Secuelas de los traumatismos craneoencefálicos

La amplia gama de síndromes neurológicos que se manifiestan meses o años después de un traumatismo encefálico de cualquier causa tiene una importancia cada vez mayor en el contexto de la medicina legal y en los procesos judiciales relativos a la compensación de las víctimas que sufren traumatismos en su puesto de trabajo o en el servicio militar. La **hidrocefalia postraumática** se debe principalmente a la obstrucción de la reabsorción del LCR por la hemorragia en el espacio subaracnoideo. La **demenia postraumática** y el **síndrome del noqueo** (dementia pugilística) aparecen tras traumatismos craneales repetidos durante un período de tiempo prolongado; las alteraciones neuropatológicas son la hidrocefalia, el adelgazamiento del cuerpo calloso, la lesión axonal difusa, la aparición de ovillos de degeneración neurofibrilar (principalmente en las zonas temporales mediales) y la presencia de placas difusas con positividad para  $A\beta$  (véase la enfermedad de Alzheimer). Otras secuelas importantes del traumatismo craneal son la epilepsia postraumática, los tumores cerebrales (meningioma), las enfermedades infecciosas y los trastornos psiquiátricos<sup>2</sup>.

## Traumatismos de la médula espinal

La médula espinal, que normalmente está protegida en el interior del conducto vertebral óseo, puede sufrir traumatismos causados por su envoltura ósea. La mayoría de las lesiones que dañan la médula se asocian a un desplazamiento de la columna vertebral, que puede ser rápido y temporal o permanente. El nivel en el que se produce la lesión de la médula determina la intensidad de las manifestaciones neurológicas: las lesiones que afectan a las vértebras dorsales o que están por debajo de ellas pueden producir una paraplejía, mientras que las lesiones cervicales dan lugar a una tetraplejía, y las situadas por encima de C4 pueden causar, además, un compromiso respiratorio por parálisis del diafragma. La lesión segmentaria de las vías ascendentes y descendentes de sustancia blanca aísla la médula espinal distal de sus conexiones con el cerebro y el tronco encefálico. Es esta interrupción de las vías de sus-

tancia blanca la que causa los principales déficit clínicos de la lesión de la médula espinal, en mayor medida que la lesión segmentaria de la sustancia gris. Además de la alteración tisular de origen traumático, la progresión y extensión de la lesión se producen de manera secundaria a lesión vascular/isquemia y a la excitotoxicidad<sup>12, 13</sup>.

**MORFOLOGÍA.** Las alteraciones histológicas que se producen en la lesión traumática de la médula espinal son similares a las observadas en otros lugares del SNC. En la zona de la lesión, la fase aguda consiste en una hemorragia y necrosis, rodeadas por una tumefacción axonal en la sustancia blanca circundante. La lesión se va reduciendo progresivamente por encima y por debajo de la altura del lugar en el que se ha producido el traumatismo. Con el paso del tiempo, la lesión necrótica central pasa a ser quística y gliótica; los cortes efectuados por encima y por debajo de la lesión muestran, respectivamente, degeneración walleriana secundaria ascendente y descendente con afectación de los tractos de sustancia blanca implicados en la zona del traumatismo.

## ENFERMEDADES CEREBROVASCULARES

La enfermedad cerebrovascular constituye la tercera causa de muerte (tras las cardiopatías y el cáncer) en Estados Unidos; también constituye el trastorno neurológico de mayor prevalencia en términos de morbilidad y mortalidad. El término enfermedad cerebrovascular se refiere a cualquier alteración cerebral causada por algún proceso patológico de los vasos sanguíneos; el término «ictus» constituye la denominación clínica que se aplica a estos procesos, especialmente cuando la sintomatología se inicia de manera aguda<sup>2, 14</sup>. Desde el punto de vista clínico, las enfermedades cerebrovasculares se clasifican en tres categorías principales: trombosis, embolia y hemorragia; esta clasificación operacional es útil debido especialmente a que el tratamiento de los pacientes es muy diferente en cada grupo. Desde el punto de vista de la fisiopatología y de la anatomía patológica, es conveniente considerar dos procesos en la enfermedad cerebrovascular:

- Hipoxia, isquemia e infarto debidos a la disminución del aporte sanguíneo y de la oxigenación en el tejido del SNC
- Hemorragia debida a la rotura de los vasos del SNC

Algunas formas de enfermedad cerebrovascular hipertensiva combinan aspectos de ambos procesos y se exponen de manera separada.

### Consideraciones fisiopatológicas: hipoxia, isquemia e infarto

El encéfalo requiere el aporte constante de glucosa y oxígeno a través de la circulación, lo que representa el 15 % del gasto cardíaco en reposo y el 20 % del consumo corporal total de oxígeno. El flujo sanguíneo cerebral, que normalmente es de unos 50 mL por minuto y por cada 100 g de tejido (con va-

riaciones regionales considerables entre la sustancia blanca y la sustancia gris, y también entre las distintas zonas de la sustancia gris), permanece constante para una amplia gama de presiones arteriales y de presiones intracraneales debido a la autorregulación de la resistencia vascular. El encéfalo es un tejido intensamente aerobio en el que la sustancia limitante es el oxígeno más que el sustrato metabólico. Puede sufrir una privación de oxígeno por alguno de los siguientes mecanismos: *hipoxia funcional* en el contexto de una presión parcial de oxígeno inspirado baja ( $PO_2$ ), disminución de la capacidad de transporte del oxígeno o inhibición de la utilización del oxígeno por parte del tejido; o bien, *isquemia, transitoria o permanente*, tras la interrupción del flujo circulatorio normal. La interrupción del flujo sanguíneo puede deberse a una reducción en la presión de perfusión, como ocurre en la hipotensión, o puede ser secundaria a una obstrucción de vasos de pequeño o gran calibre.

Cuando disminuye el flujo sanguíneo en una parte del encéfalo, la supervivencia del tejido en riesgo depende de diversos factores de modificación: la disponibilidad de la circulación colateral, la duración de la isquemia, y la intensidad y rapidez de disminución del flujo sanguíneo. A su vez, estos factores van a determinar la localización anatómica y el tamaño preciso de la lesión y, en consecuencia, el déficit clínico. Se reconocen dos tipos principales de lesión isquémica aguda:

- La *isquemia cerebral global* (encefalopatía isquémica/hipóxica) se produce cuando existe una disminución generalizada de la perfusión cerebral, como en la parada cardíaca, el shock y la hipotensión grave.
- La *isquemia cerebral focal* se produce por la disminución o interrupción del flujo sanguíneo en una zona cerebral localizada debido a una afectación de vasos de gran calibre (como en la oclusión arterial embólica o trombótica) o de pequeño calibre (como en las vasculitis).

## HIPOTENSIÓN, HIPOPERFUSIÓN Y ESTADOS DE BAJO FLUJO: ISQUEMIA CEREBRAL GLOBAL

La evolución de un episodio hipertensivo grave que da lugar a *isquemia cerebral global* (encefalopatía hipóxica/isquémica difusa) varía con la gravedad del factor desencadenante. En los casos leves, puede aparecer solamente un estado confusional postisquémico transitorio, con recuperación completa final y sin lesión tisular irreversible. Por otra parte, en algunos pacientes que sufren trastornos isquémicos globales de carácter leve o transitorio se puede producir una lesión irreversible en el tejido del SNC. Las células del SNC presentan una jerarquía con susceptibilidad preferencial (*vulnerabilidad selectiva*). Las neuronas son las células más sensibles, aunque las células gliales (oligodendrocitos y astrocitos) también son vulnerables. Además, existe también una gran variabilidad en la susceptibilidad de las diferentes poblaciones neuronales en las distintas regiones del SNC; esta característica se debe en parte a las diferencias en el flujo sanguíneo cerebral regional y a los distintos requerimientos metabólicos celulares. En la isquemia cerebral global grave, se produce infarto cerebral extenso, con independencia de la vulnerabilidad regional. Los pacientes que sobreviven en este estado suelen presentar secuelas neurológicas graves y coma profundo (estado vegetativo persistente). Otros pacientes presentan los criterios clínicos

de la «muerte cerebral», incluyendo características persistentes de lesión cortical difusa (electroencefalograma isoelectríco, «plano») así como lesión del tronco encefálico, con ausencia de reflejos y de estímulo respiratorio, y también ausencia de perfusión. Cuando los pacientes con esta forma grave de lesión se mantienen con ventilación mecánica, el cerebro sufre un proceso autolítico gradual, dando lugar a un tejido blando desintegrado que no se fija de forma adecuada con formol y dificulta la tinción para estudio histológico.

**MORFOLOGÍA.** Macroscópicamente, el encéfalo está tumefacto, los circunvoluciones están ensanchadas y los surcos estrechados. La superficie de corte muestra una mala demarcación entre la sustancia gris y la blanca. Las alteraciones histopatológicas que se producen en la lesión isquémica irreversible (infarto) pueden agruparse en tres categorías. Las **alteraciones iniciales**, que se producen entre 12 y 24 horas después de la lesión, consisten en una modificación aguda de las células neuronales (neuronas rojas), caracterizada primero por una microvacuolización, luego por una eosinofilia del citoplasma neuronal, y posteriormente por una picnosis nuclear y cariórrexis. Se producen cambios agudos similares algo más tarde en los astrocitos y la oligodendroglia. Las células piramidales del sector de Sommer (CA1) del hipocampo, las células de Purkinje del cerebelo y las neuronas piramidales del neocórtex son las más vulnerables a la lesión irreversible. Las **alteraciones subagudas**, que se producen entre las 24 horas y las dos semanas, consisten en una necrosis del tejido, una entrada de macrófagos, una proliferación vascular y una gliosis reactiva. La **reparación**, que se observa a partir de las dos semanas, se caracteriza por la eliminación de todo el tejido necrótico, la pérdida de la estructura del SNC y la gliosis. En la corteza cerebral, la pérdida neuronal y la gliosis dan lugar a una destrucción desigual del neocórtex, con preservación de algunas capas y afectación de otras, en un patrón al que se da el nombre de necrosis pseudolaminar.

Los **infartos de zona limítrofe** o **de línea divisoria** son áreas cuneiformes de infarto que aparecen en las zonas del encéfalo y la médula espinal situadas en los lugares más distales de la irrigación arterial. En los hemisferios cerebrales, la zona limítrofe entre el territorio de la arteria cerebral anterior y la arteria cerebral media parece ser la de mayor riesgo. La lesión de esta región da lugar a la aparición de una banda de necrosis con forma curva sobre la convexidad cerebral, unos pocos centímetros lateralmente a la cisura interhemisférica. Los infartos de zonas limítrofes se observan habitualmente tras episodios de hipotensión.

## ISQUEMIA CEREBRAL FOCAL: INFARTO POR OBSTRUCCIÓN DEL APORTE LOCAL DE SANGRE

La oclusión arterial cerebral puede producir isquemia focal y, finalmente y si es mantenida, a infarto de una región específica de tejido del SNC en el territorio de distribución del vaso comprometido. La zona encefálica afectada determina que el paciente esté asintomático o presente una hemiplejía, un déficit sensitivo, una ceguera, una afasia o algún

otro déficit. El déficit evoluciona a lo largo del tiempo, y el resultado final puede ser la muerte del paciente o puede caracterizarse por un cierto grado de mejoría lenta a lo largo de un período de varios meses.

El tamaño, la localización y la forma del infarto, y la extensión de la lesión hística a que da lugar una isquemia cerebral local causada por la oclusión de un vaso sanguíneo vienen dados por los factores de modificación antes mencionados, de los que el más importante es la suficiencia del flujo sanguíneo a través de la circulación colateral. La principal vía de flujo colateral es la del polígono de Willis (complementado por la vía carótida externa-oftálmica). Existe, además, un refuerzo parcial e inconstante por la superficie del cerebro mediante las ramas distales de las arterias cerebrales anterior, media y posterior a través de anastomosis corticolectoméngeas. En cambio, el flujo colateral es escaso o nulo respecto a los vasos penetrantes profundos que irrigan estructuras como el tálamo, los ganglios basales y la sustancia blanca profunda.

Una enfermedad vascular oclusiva de intensidad suficiente para producir un infarto cerebral puede deberse, bien a una *trombosis in situ*, bien a una *embolia* procedente de un foco distante; las características anatomopatológicas de ambos procesos se exponen en los Capítulos 5 y 12.

La mayoría de las oclusiones trombóticas se deben a *aterosclerosis*; los lugares de afectación más frecuentes son la bifurcación carotídea, el origen de la arteria cerebral media y ambos extremos de la arteria basilar<sup>35</sup>. La evolución de la estenosis arterial varía desde la reducción progresiva de la luz y trombosis, que puede acompañarse de una extensión anterógrada, y la fragmentación y embolización distal. Otro aspecto importante de la enfermedad cerebrovascular oclusiva es su frecuente asociación con enfermedades generales, como la hipertensión y la diabetes.

La *arteritis* de vasos pequeños y grandes, que se asocia a la sífilis y la tuberculosis, suponía anteriormente un elevado porcentaje de los infartos cerebrales; en la actualidad, la vasculitis infecciosa se observa con mayor frecuencia en la inmunodepresión y la infección por microorganismos oportunistas (como toxoplasmosis, aspergilosis y encefalitis por CMV). La poliarteritis nudosa y otras enfermedades del colágeno vascular pueden afectar a los vasos cerebrales y causar uno o múltiples infartos diseminados por todo en cerebro. La *angitis granulomatosa del sistema nervioso* (GANS, *granulomatous angiitis of the nervous system*) es un proceso inflamatorio que afecta a múltiples vasos parenquimatosos y subaracnoideos de pequeño o mediano calibre, y que se caracteriza por la presencia de inflamación crónica, células gigantes multinucleadas y destrucción de la pared vascular. Los pacientes presentan un cuadro clínico multifocal o encefalopático difuso, a menudo con disfunción cognitiva; los pacientes mejoran con tratamiento esteroideo o inmunosupresor. Otros procesos que pueden causar trombosis e infarto (y hemorragia intracraneal) son las enfermedades hematológicas con estados de hipercoagulabilidad, los aneurismas disecantes de las arterias extracraneales del cuello que irrigan el cerebro, y la drogadicción (anfetaminas, heroína, cocaína).

La *arteriopatía autosómica dominante cerebral con infartos subcorticales y leucoencefalopatía* (CADASIL) es una causa hereditaria infrecuente de accidentes cerebrovasculares descrita inicialmente en Suecia y Francia; actualmente, el gen ha sido localizado en el cromosoma 19q12 y puede afectar al

gen *Notch3*<sup>36, 37</sup>. La enfermedad se caracteriza clínicamente por ictus recurrentes (habitualmente infartos y con menos frecuencia hemorragias) y demencia. El estudio histopatológico demuestra alteraciones de la sustancia blanca y de las arterias subaracnoideas (también afecta a vasos fuera del SNC) consistentes en un engrosamiento concéntrico de la capa media y la adventicia. En las células musculares lisas de los vasos afectados se ha detectado de manera constante la presencia de gránulos basófilos y PAS positivos que aparecen como gránulos osmíófilos compactos en el microscopio electrónico.

La *embolia cerebral* se produce a partir de una amplia gama de orígenes. Los trombos murales cardíacos son la causa principal; el infarto de miocardio, las valvulopatías y la fibrilación auricular son factores predisponentes importantes. A continuación, en orden de importancia, se encuentran los fragmentos de material trombótico desprendidos de placas ateromatosas de las carótidas. Otras fuentes de émbolos son: las embolias paradójicas, en especial en niños con alteraciones cardíacas; las embolias asociadas a la cirugía cardíaca, y las embolias de otros materiales (tumoraes, grasas o gaseosas). El área encefálica afectada con mayor frecuencia por las embolias es el territorio irrigado por la arteria cerebral media; la incidencia es, aproximadamente, igual en los dos hemisferios. Los émbolos tienden a alojarse en los lugares en los que los vasos sanguíneos se ramifican o en zonas de estenosis luminal preexistente. En muchos casos, no es posible identificar la localización de la oclusión en el examen de necropsia, debido posiblemente a que en el momento en que se estudia el tejido ya se ha lisado el émbolo. La «embolización en ducha», como la que produce la embolia grasa, puede producirse después de una fractura; el paciente presenta una disfunción cerebral generalizada con alteraciones de la función cortical superior y del nivel de consciencia, a menudo sin signos de localización.

Los infartos se subdividen en dos grandes grupos según su aspecto macroscópico y las correspondientes características radiológicas (Fig. 30-13). El *infarto hemorrágico (rojo)*, que se caracteriza macroscópicamente por la presencia de múltiples hemorragias petequiales, a veces confluentes, se asocia de forma característica a episodios embólicos. Se supone que la hemorragia es secundaria a la reperusión de vasos y tejidos dañados, ya sea a través de colaterales, ya directamente tras la disolución del material oclusivo intravascular. Por el contrario, los *infartos no hemorrágicos (pálidos, blandos, anémicos)* suelen asociarse a trombosis. El tratamiento clínico de los pacientes con estos dos tipos de infartos es muy diferente: la anticoagulación está contraindicada en los infartos hemorrágicos.

**MORFOLOGÍA.** El aspecto macroscópico de un *infarto no hemorrágico* se modifica a lo largo del tiempo. Durante las primeras 6 horas de lesión irreversible, es poco lo que puede apreciarse macroscópicamente. A las 48 horas, el tejido adquiere un aspecto pálido, blando y tumefacto, y la unión corticomedular deja de ser claramente identificable. Entre los 2 y los 10 días, el cerebro adquiere una consistencia gelatinosa y friable, y el límite, que hasta entonces era poco definido entre el tejido normal y el anormal, se delimita con mayor claridad, a medida que se resuelve el edema del tejido adyacente que ha sobrevivido. Entre los 10 días y las 3 semanas, el tejido sufre

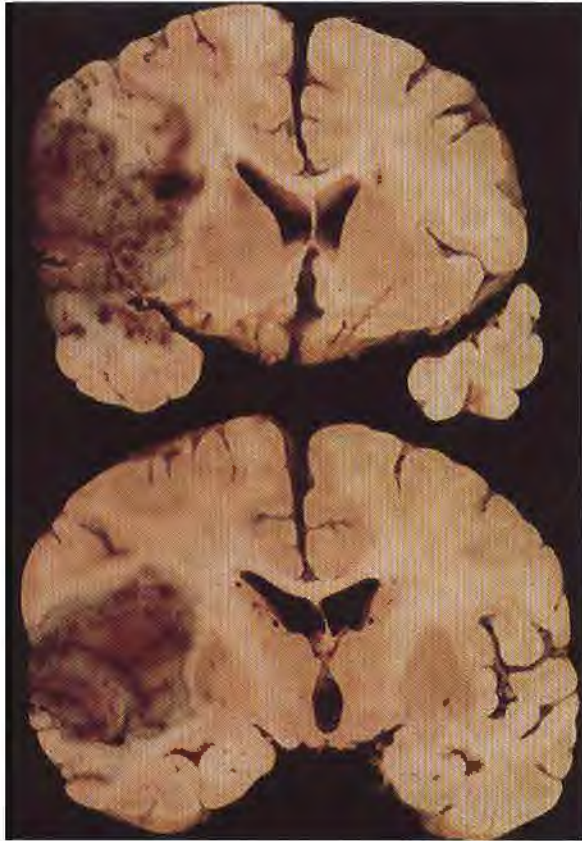


Figura 30-13

Cortes cerebrales en los que se observa un gran infarto focalmente hemorrágico en el territorio de distribución de la arteria cerebral media izquierda.

una licuefacción y finalmente es eliminado, dejando una cavidad llena de líquido y revestida por un tejido de color gris oscuro, que se expande gradualmente a medida que se va eliminando el tejido muerto (Fig. 30-14).

Microscópicamente, la reacción tisular evoluciona según la siguiente secuencia; *pasadas las primeras 12 horas*, predomina la alteración neuronal isquémica (neuronas rojas; véase anteriormente) y el edema citotóxico y vasogénico. Se pierden las características de tinción habituales de las estructuras de la sustancia blanca y gris. Las células endoteliales y gliales, principalmente astrocitos, se hinchan, y las fibras mielinizadas empiezan a desintegrarse. *Durante las primeras 48 horas*, aumenta progresivamente la emigración de los neutrófilos, para luego disminuir. Las células fagocíticas que tienen su origen en monocitos circulantes, histiocitos de la adventicia y microglia activada, son evidentes al llegar a las 48 horas, y pasan a ser el tipo celular predominante en las 2 ó 3 semanas siguientes. Los macrófagos se cargan de productos de degradación de la mielina, de la sangre o de ambas, y pueden persistir en la lesión durante meses o años. A medida que evoluciona el proceso de licuefacción y fagocitosis, los astrocitos de los bordes de la lesión aumentan de tamaño pro-

gresivamente, se dividen y desarrollan una amplia red de extensiones protoplásmicas. Pueden observarse ya astrocitos reactivos una semana después de la lesión.

*Pasados varios meses*, el notable aumento de tamaño nuclear y citoplásmico empieza a ceder. En la pared de la cavidad, las prolongaciones de los astrocitos forman una densa trama de fibras gliales mezcladas con nuevos capilares y algunas fibras de tejido conjuntivo perivascular. En la corteza cerebral, la cavidad queda separada de las meninges y el espacio subaracnoideo de forma bien delimitada por una capa de tejido gliótico, que procede de la capa molecular de la corteza. La piamadre y la aracnoides no se ven afectadas y no intervienen en el proceso de curación.

El cuadro microscópico y la evolución del **infarto hemorrágico** son similares a los del infarto isquémico, con la característica adicional de la extravasación y reabsorción de sangre. En los pacientes que están recibiendo tratamiento anticoagulante, los infartos hemorrágicos pueden asociarse a hematomas intracerebrales extensos. Los infartos venosos son con frecuencia hemorrágicos y pueden producirse después de una oclusión trombótica del seno sagital superior u otros senos, o tras la oclusión de venas cerebrales profundas. El carcinoma, las infecciones localizadas u otros trastornos que dan lugar a un estado de hipercoagulabilidad colocan a los pacientes en una situación de riesgo de trombosis venosa.



Figura 30-14

Infarto quístico antiguo. Destrucción de la corteza con gliosis circundante.

El **infarto incompleto** se produce en situaciones de isquemia cerebral focal cuando existe una necrosis selectiva de las neuronas con preservación relativa de la glía y de los tejidos de sostén; se puede reproducir en animales de experimentación mediante una isquemia focal transitoria e incompleta con reperfusión<sup>38,39</sup>.

El **infarto de la médula espinal** se puede observar en el contexto de una hipoperfusión o como consecuencia de la interrupción de las tributarias procedentes de la aorta. La oclusión de la arteria espinal anterior es más rara, y puede deberse a trombosis o a embolia.

Las alteraciones bioquímicas que causan las reacciones celulares en la isquemia se exponen en el Capítulo 1. En lo que se refiere al tejido nervioso, existen varias respuestas especiales<sup>40</sup>. En estudios recientes, se ha sugerido que los neurotransmisores aminoácidos excitadores como el glutamato, que se libera durante la isquemia, causan lesión celular debido a una estimulación excesiva con apertura persistente de canales específicos de membrana, receptores de *N*-metil-D-aspartato y kainato. Esto puede causar muerte celular a través de un flujo incontrolado de iones calcio o a través del óxido nítrico, que es un neurotransmisor y una posible toxina. Los inhibidores de estos canales iónicos o de la óxido nítrico sintasa protegen frente a los efectos de la isquemia cerebral en algunos modelos experimentales y podrían tener una repercusión terapéutica en el ser humano<sup>41</sup>.

## Hemorragia intracraneal

Las hemorragias se pueden producir en cualquier localización del SNC. En algunos casos, pueden ser un fenómeno secundario, por ejemplo, en los infartos de zonas limitrofes o en los infartos producidos por una obstrucción vascular parcial o transitoria. Las hemorragias primarias en el espacio epidural o subdural se relacionan típicamente con traumatismos, y se han expuesto junto con las lesiones traumáticas. Por el contrario, las hemorragias en el parénquima cerebral y en el espacio subaracnoideo suelen ser una manifestación de enfermedad cerebrovascular subyacente, aunque los traumatismos también pueden causar hemorragias en éstas localizaciones.

### HEMORRAGIA INTRACEREBRAL (INTRAPARENQUIMATOSA)

Las hemorragias intraparenquimatosas espontáneas (no traumáticas) se producen con mayor frecuencia en la edad media o avanzada, con una incidencia máxima a aproximadamente a los 60 años de edad. La mayor parte se debe a la rotura de un pequeño vaso intraparenquimatoso. *La hipertensión constituye la causa subyacente más frecuente de la hemorragia cerebral parenquimatosa*, y supone más del 50 % de los casos de hemorragia clínicamente significativa. Por el contrario, la hemorragia cerebral es la causa de aproximadamente el 15 % de los fallecimientos en pacientes con hipertensión crónica. La hipertensión da lugar a diversas alteraciones en las paredes vasculares, como arterosclerosis acelerada en arterias de gran calibre; arteriolosclerosis hialina en vasos de pequeño calibre, y, en los casos más graves, cambios proliferativos y

necrosis florida en la pared de las arteriolas. Las paredes de las arteriolas afectadas por este cambio hialino son supuestamente más débiles que las de los vasos normales y, por tanto, más vulnerables a la rotura. En algunos casos, la hipertensión crónica se asocia a la aparición de aneurismas diminutos, que se denominan *microaneurismas de Charcot-Bouchard* y que pueden representar el punto de rotura. Los aneurismas de Charcot-Bouchard, que no se deben confundir con los aneurismas saculares de los vasos intracraneales más grandes, se observan en vasos con un calibre menor de 300  $\mu\text{m}$ , principalmente en los ganglios basales. Además de la hipertensión, otros factores locales y generales pueden causar o contribuir a la aparición de hemorragia no traumática, como los trastornos sistémicos de la coagulación, la cirugía a corazón abierto, los tumores, la angiopatía amiloidea, las vasculitis, los aneurismas fusiformes y las malformaciones vasculares.

**MORFOLOGÍA.** La **hemorragia intraparenquimatosa hipertensiva** se puede originar en el putamen (50 a 60 % de los casos), el tálamo, la protuberancia, las hemisferios cerebelosos (infrecuente) y otras regiones del encéfalo (Fig. 30-15). Cuando las hemorragias aparecen en los ganglios basales y el tálamo, se denominan **hemorragias ganglionares** para diferenciarlas de las que aparecen en los lóbulos de los hemisferios cerebrales, que se denominan **hemorragias lobares**. Las hemorragias agudas de cualquier tipo se caracterizan por extravasación de sangre con compresión del parénquima adyacente. Las hemorragias antiguas muestran una zona de destrucción cavitada en el cerebro con un ribete de coloración marrón. En el estudio microscópico, la lesión inicial está constituida por una parte central de sangre coagulada rodeada por una banda de tejido cerebral en el que existen lesiones neuronales anóxicas y lesiones gliales, así como edema. Finalmente, el edema desaparece y aparecen macrófagos cargados de pigmento y lípido; en la periferia de la lesión se puede observar proliferación de astrocitos reactivos. Los procesos y acontecimientos celulares siguen la misma evolución temporal que se observa tras un infarto cerebral.

Las **hemorragias lobares**<sup>42</sup> pueden aparecer en el contexto de diátesis hemorrágicas, tumores, drogadicción, vasculitis infecciosa y no infecciosa, y **angiopatía amiloidea (congófila)** (véase la Enfermedad de Alzheimer).

### HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA Y ROTURA DE ANEURISMAS SACULARES

La causa más frecuente de hemorragia subaracnoidea con importancia clínica y anatomopatológica es la rotura de un *aneurisma sacular*. La hemorragia subaracnoidea puede ser también consecuencia de la extensión de un hematoma traumático, la rotura de una hemorragia intracerebral hipertensiva hacia el sistema ventricular, una malformación vascular, alteraciones hematológicas o un tumor.

El *aneurisma sacular* (*aneurisma en baya*, *aneurisma congófilo*) es el tipo más frecuente de aneurisma intracraneal<sup>43</sup>. La rotura de un aneurisma sacular ocupa el cuarto lugar, en orden de frecuencia, entre los trastornos cerebrovasculares más frecuentes, después de la trombosis aterosclerótica, la embolia y la he-

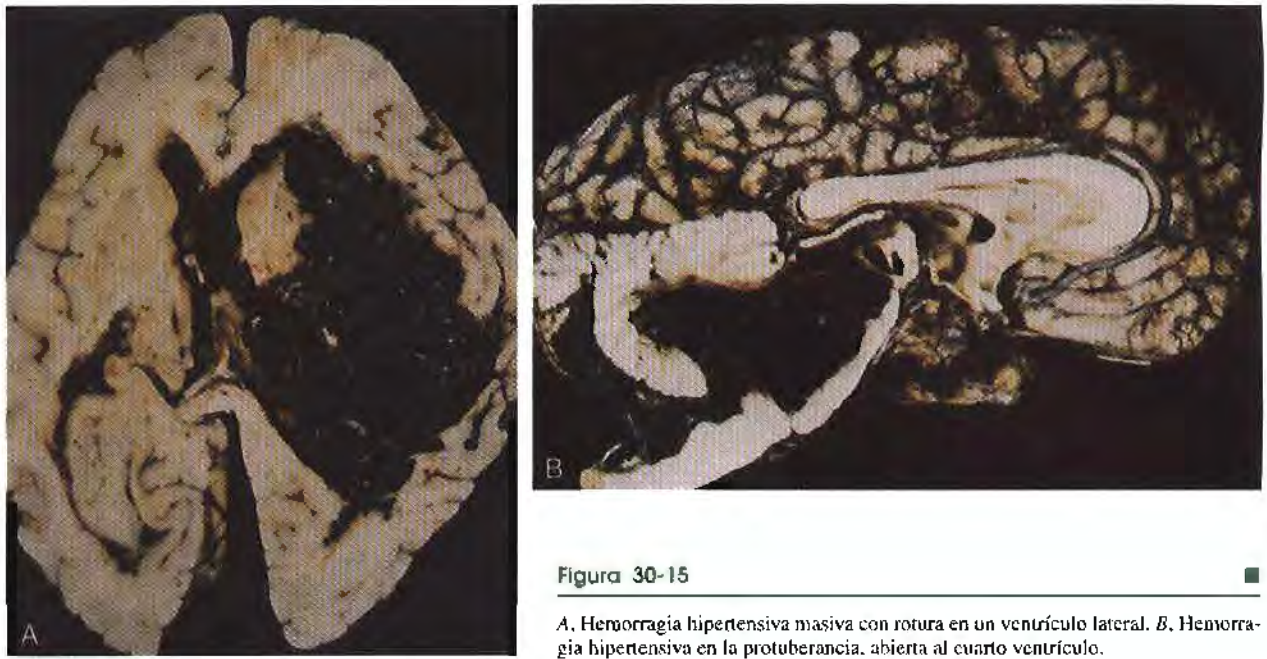


Figura 30-15

A, Hemorragia hipertensiva masiva con rotura en un ventrículo lateral. B, Hemorragia hipertensiva en la protuberancia, abierta al cuarto ventrículo.

morragia intraparenquimatosa hipertensiva. Otros tipos de aneurisma más raros son los ateroscleróticos (fusiformes), que afectan generalmente a la arteria basilar, así como los micóticos, traumáticos y disecantes, todos los cuales se observan principalmente en la circulación anterior. Normalmente estos aneurismas no se manifiestan en forma de hemorragias subaracnoideas.

Los aneurismas saculares, rotos y no rotos, se observan en aproximadamente el 2 % de los estudios postmortem<sup>2</sup>; esta cifra es ligeramente menor desde el punto de vista de las series radiológicas. Aproximadamente, el 90 % de los aneurismas saculares se observa en la circulación anterior y en las proximidades de los puntos de ramificación de las arterias principales (Fig. 30-16); en el 20 al 30 % de casos en series de necropsia se observan aneurismas múltiples.

**Patogenia de los aneurismas saculares.** La patogenia de los aneurismas saculares no se conoce. Aunque la mayor parte de los casos tiene un origen esporádico, los factores genéticos pueden ser importantes en su patogenia. Se ha observado un riesgo aumentado de aparición de estas lesiones en los pacientes con enfermedades sistémicas hereditarias (como la enfermedad renal poliquística autosómica dominante, el síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV, la neurofibromatosis tipo I y el síndrome de Marfan) y en pacientes con displasia fibromuscular de arterias extracraneales y coartación aórtica. El consumo de cigarrillos y la hipertensión (que se ha estimado existe en el 54 % de los pacientes) son factores predisponentes aceptados para la aparición de aneurismas saculares. Aunque en ocasiones se denominan *congénitos*, no es posible identificarlos en el recién nacido.

2 ó 3 cm, y tienen una superficie roja y brillante con una pared fina y translúcida (Fig. 30-17). La demostración del punto de rotura requiere una cuidadosa disección con eliminación de la sangre en el cerebro todavía no fijado. A veces se observan placas ateroscleróticas, calcificaciones u oclusiones trombóticas en la pared o la luz del saco aneurismático. La presencia de una coloración marronácea en el cerebro y las meninges adyacentes es indicativa de

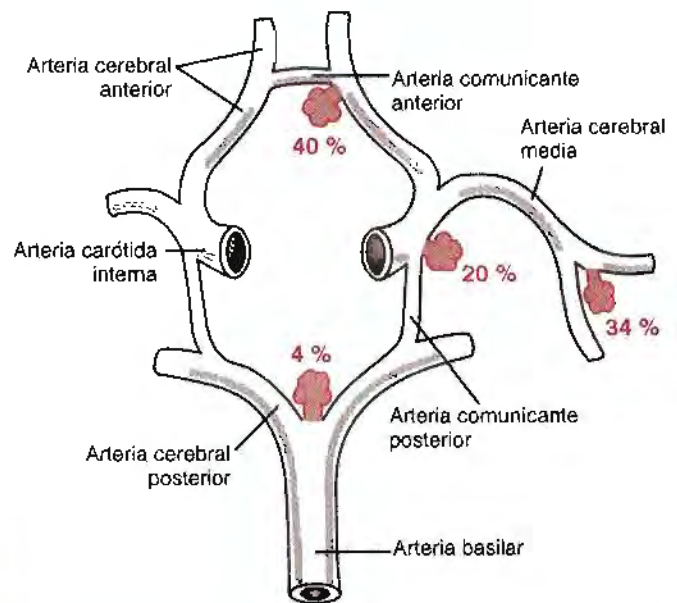


Figura 30-16

Localizaciones frecuentes de los aneurismas saculares en el polígono de Willis.

**MORFOLOGÍA.** Un aneurisma sacular sin rotura es un divertículo de paredes finas situado en un lugar de ramificación arterial en el polígono de Willis o en vasos importantes que tienen su origen en él. Los aneurismas saculares miden entre unos pocos milímetros y

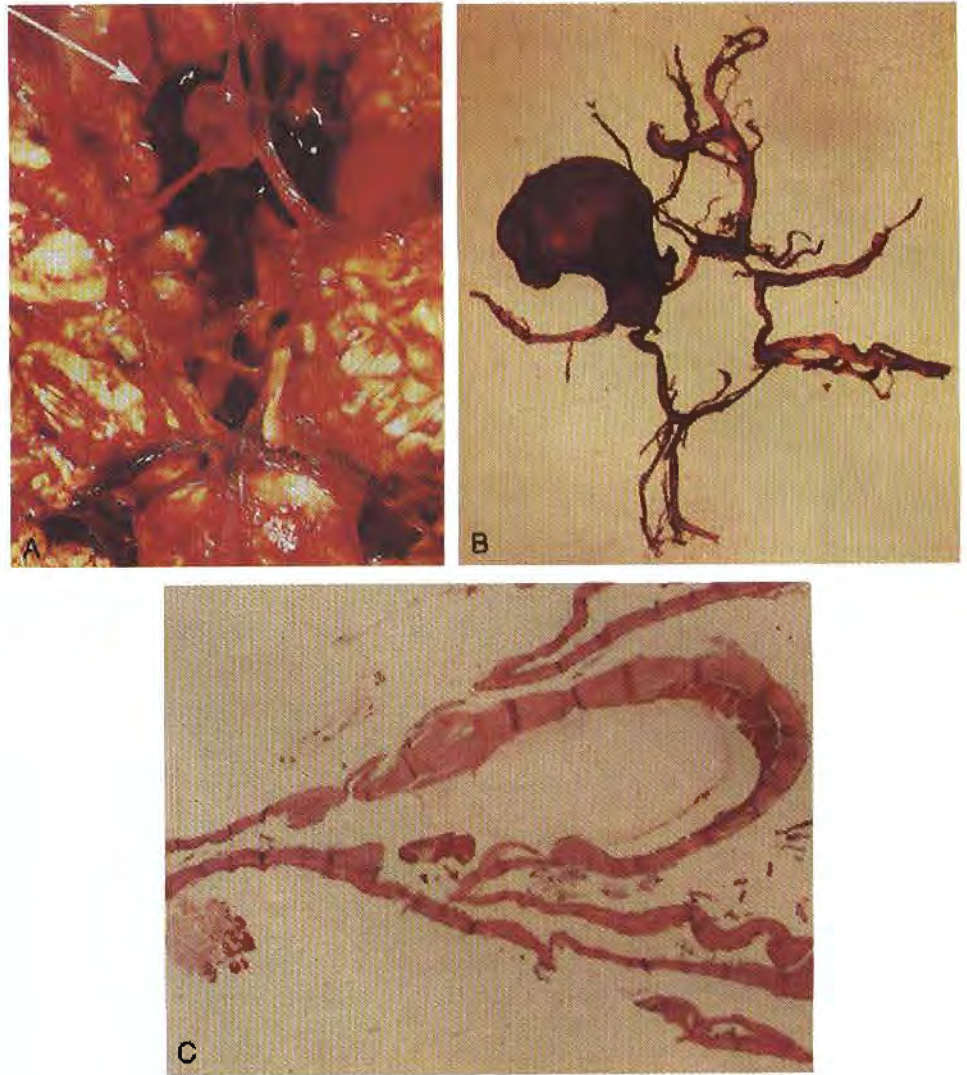


Figura 30-17 ■

A. Imagen de la base cerebral, disecada para mostrar el polígono de Willis con un aneurisma de la arteria cerebral anterior (*flecha*). B. Polígono de Willis disecado para mostrar el aneurisma de gran tamaño. C. Corte a través de un aneurisma sacular en el que se observa la pared fibrosa hialinizada del vaso (HE).

una hemorragia previa. El cuello del aneurisma puede ser ancho o estrecho. La rotura suele producirse en el vértice del saco aneurismático, con extravasación de sangre en el espacio subaracnoideo, el parénquima cerebral o ambos. La pared arterial adyacente al cuello del aneurisma presenta a menudo un cierto engrosamiento de la íntima y una atenuación gradual de la media al aproximarse al cuello. En éste, suele haber una ausencia o una fragmentación de la lámina elástica interna y de la pared muscular, y la pared del saco aneurismático está formada por una íntima hialinizada y engrosada. La adventicia que recubre el saco está en continuidad con la de la arteria de la que éste procede.

**Manifestaciones clínicas.** La rotura del aneurisma es la complicación más frecuente; el 74 % de los pacientes con aneurismas confirmados en la autopsia presentan signos de rotura aneurismática. La rotura de un aneurisma sacular con una hemorragia subaracnoidea clínicamente significativa es más frecuente en el 5.º decenio de la vida y es ligeramente más co-

mún en las mujeres. La probabilidad de rotura aumenta con el tamaño de la lesión; los aneurismas de más de 10 mm tienen un riesgo de hemorragia de, aproximadamente, un 50 % al año. La rotura puede producirse en cualquier momento, si bien lo hace con frecuencia ante un aumento agudo de la presión intracraneal, como el que se produce en el esfuerzo de defecar o en el orgasmo sexual. La presión arterial fuerza el paso de la sangre al espacio subaracnoideo y los pacientes sufren de forma súbita una cefalea intensísima, que se describe de forma característica como «el dolor de cabeza más fuerte que he tenido en mi vida», y pierden rápidamente el conocimiento. Entre el 25 y el 50 % de los pacientes fallece como consecuencia de la primera rotura, pero la mayoría de los pacientes que sobreviven mejoran y recobran la consciencia en unos minutos. La recidiva hemorrágica es frecuente en los supervivientes, y en la actualidad no es posible predecir qué pacientes volverán a sangrar. Con cada nuevo episodio de sangrado, se agrava el pronóstico.

Las consecuencias clínicas de la presencia de sangre en el espacio subaracnoideo pueden dividirse en fenómenos agudos, que se producen en las horas o días siguientes a la hemorragia, y secuelas tardías que se asocian al proceso de cura-



ción. En el período posthemorragia subaracnoidea inmediato, independientemente de la etiología de la hemorragia, hay un aumento del riesgo de lesión vasospástica que afecta a vasos distintos del que ha sufrido la lesión inicial. Este vasospasmo puede dar lugar a una lesión isquémica adicional. Este problema es de la máxima importancia en los casos de hemorragia subaracnoidea basal, en los que el vasospasmo puede afectar a vasos importantes del polígono de Willis. Se han propuesto diversos mediadores que pueden desempeñar un papel en este proceso reactivo; algunos datos sugieren la participación de la endotelina-1, que actuaría desde el lado de la adventicia<sup>41</sup>. En la fase de curación de la hemorragia subaracnoidea, se produce una fibrosis meníngea con cicatrización, que a veces conduce a una obstrucción del flujo de LCR así como a una interrupción de las vías normales de reabsorción del LCR.

## MALFORMACIONES VASCULARES

Las malformaciones vasculares pueden clasificarse en tres subgrupos: *malformaciones arteriovenosas*, *angiomas cavernosos* y *telangiectasias capilares*.

La *malformación arteriovenosa* es el tipo más importante de malformación vascular. Consiste en una trama de numerosos vasos anormalmente tortuosos y de formas extrañas. Afecta a los varones con el doble de frecuencia que a las mujeres, y la lesión se identifica la mayoría de las veces clínicamente entre los 10 y los 30 años de edad, con una forma de presentación consistente en un trastorno convulsivo, una hemorragia intracerebral o una hemorragia subaracnoidea. El territorio irrigado por la arteria cerebral media, en especial sus ramas posteriores, es el más frecuentemente afectado, pero la lesión puede aparecer en cualquier lugar del mesencéfalo, el cerebelo o la médula espinal. Las malformaciones arteriovenosas grandes en el recién nacido pueden dar lugar a una insuficiencia cardíaca congestiva debido a sus efectos de cortocircuito de la sangre, especialmente cuando la malformación afecta a la vena de Galeno.

**MORFOLOGÍA.** Las *malformaciones arteriovenosas* afectan a vasos del espacio subaracnoideo que se extienden al parénquima encefálico, o pueden aparecer en el interior del mismo. Macroscópicamente, su aspecto es el de una trama enmarañada de conductos vasculares vermiformes, y presenta un prominente cortocircuito arteriovenoso con abundante flujo de sangre a través de la propia lesión. En el examen microscópico, están formadas por unos vasos sanguíneos muy agrandados y separados por un tejido gliótico, a menudo con signos de hemorragias previas. Algunos vasos pueden ser identificados como arterias con duplicidad y fragmentación de la lámina elástica interna, y otros muestran un notable engrosamiento o sustitución parcial de la media por un tejido conjuntivo hialinizado.

Los *hemangiomas cavernosos* están formados por unos conductos vasculares muy distendidos y organizados de forma laxa, con unas paredes finas colagenizadas y sin tejido nervioso entre ellas (lo que les distingue de las telangiectasias capilares). Se observan la mayoría de las veces en el cerebelo, la protuberancia y las regiones subcorticales, por orden de-

creciente de frecuencia; presentan bajo flujo sin cortocircuito arteriovenoso. Es habitual que haya hemorragias, infartos y calcificaciones antiguas que rodean los vasos anormales. Las *telangiectasias capilares* son focos microscópicos de conductos vasculares dilatados y de paredes finas, separados por un parénquima encefálico relativamente normal y que se observan sobre todo en la protuberancia. Los *angiomas venosos* (varices) están formados por conglomerados de conductos venosos con estasis de sangre. La *enfermedad de Foix-Alajouanine* (mielopatía angiodisgénica necrotizante) es una malformación venosa angiomatosa de la médula espinal y de las meninges que la rodean que se acompaña de mielomalacia isquémica y de un cuadro neurológico lentamente progresivo que suele referirse a la médula lumbosacra.

## Enfermedad cerebrovascular hipertensiva

Los efectos más importantes de la hipertensión en el encéfalo son la hemorragia hipertensiva masiva (ya comentada) los infartos lacunares y hemorragias en hendidura, y la encefalopatía hipertensiva. La aterosclerosis y la diabetes son enfermedades que se asocian con frecuencia.

## INFARTOS LACUNARES

La hipertensión afecta a las arterias penetrantes profundas y a las arteriolas que irrigan los ganglios basales, la sustancia blanca hemisférica y el tronco del encéfalo. Estos vasos cerebrales presentan *esclerosis arteriolar* y en ocasiones sufren oclusión; las alteraciones estructurales son similares a las descritas en los vasos extracraneales (Capítulo 12). Una evolución clínica y anatomopatológica importante de estas lesiones arteriales es la aparición de uno o múltiples infartos cavitados de pequeño tamaño, las denominadas *lagunas* o estado lacunar (*état lacunaire*) (Fig. 30-18). Estos pequeños espacios, con forma de lagunas, de sólo unos mm de anchura (no más de



Figura 30-18

Infartos lacunares en el caudado y el putamen.

15 mm), aparecen en el núcleo lenticular, tálamo, cápsula interna, sustancia blanca profunda, núcleo caudado y protuberancia, en orden descendente de frecuencia. En el estudio microscópico, son cavidades debidas a la pérdida de tejido, con macrófagos dispersos cargados de lípidos y gliosis circundante. Según su localización en el SNC, las lagunas pueden ser clínicamente asintomáticas o pueden dar lugar a trastornos neurológicos graves. Los vasos afectados también pueden presentar un ensanchamiento del espacio perivascular pero sin infarto tisular (*état criblé*).

## HEMORRAGIAS EN HENDIDURA

La hipertensión también puede dar lugar a la rotura de vasos penetrantes de pequeño calibre con aparición de pequeñas hemorragias. Con el transcurso del tiempo, estas hemorragias se reabsorben y dejan una cavidad con forma de hendidura (*hemorragia en hendidura*) rodeada por una zona de coloración marrón; en el estudio microscópico, las hemorragias en hendidura muestran destrucción tisular focal, macrófagos cargados de pigmento y gliosis.

## ENCEFALOPATÍA HIPERTENSIVA

La encefalopatía hipertensiva aguda es un síndrome clinicopatológico que aparece en un paciente hipertenso y que se caracteriza por signos de disfunción cerebral difusa, con cefaleas, confusión, vómitos y convulsiones, y que en ocasiones evoluciona hasta el coma. Es necesaria una intervención terapéutica rápida para disminuir el incremento acompañante de la presión intracraneal, dado que el síndrome no remite espontáneamente. Los pacientes que son estudiados en la necropsia pueden presentar un cerebro edematoso que pesa más de lo normal, con o sin herniación transtentorial o amigdalina. En el estudio microscópico se suelen observar petequias y necrosis fibrinoide en las arteriolas de la sustancia gris y blanca.

Los pacientes que, en el transcurso de muchos meses y años, sufren infartos múltiples, bilaterales, con afectación de la sustancia gris (corteza, tálamo, ganglios basales) y de la sustancia blanca (centro semioval) desarrollan un síndrome clínico distintivo caracterizado por demencia, alteraciones de la marcha y signos pseudobulbares, a menudo con déficit neurológicos focales superpuestos. Este síndrome, que habitualmente se denomina *demencia vascular (multiinfarto)*, se debe a un proceso vascular multifocal consistente en: 1) aterosclerosis cerebral, 2) trombosis o embolia vasculares a partir de los vasos carotídeos o del corazón, y 3) esclerosis arteriolar cerebral por hipertensión crónica. Cuando el patrón de lesión afecta esencialmente a la sustancia blanca subcortical con pérdida de mielina y axones, el cuadro se denomina *enfermedad de Binswanger*; esta distribución de la lesión en la sustancia blanca se debe distinguir clínica y radiológicamente de otros procesos patológicos que afectan también a la sustancia blanca hemisférica.

## INFECCIONES

Los aspectos generales de la patología de los agentes infecciosos, entre ellos los mecanismos patogénicos que afectan al

SNC, se han comentado ya en el Capítulo 9. Para resumir brevemente, existen cuatro vías de entrada principales para las infecciones del sistema nervioso<sup>45</sup>. La *diseminación hematológica* es la forma de entrada más frecuente: los agentes infecciosos penetran en el sistema nervioso habitualmente a través de la circulación arterial, pero puede producirse también una diseminación venosa retrógrada a través de conexiones anastomóticas entre las venas de la cara y la circulación cerebral. La *implantación directa* de microorganismos es casi invariablemente traumática, o a veces iatrogénica, como en el caso de los gérmenes introducidos por una aguja de punción lumbar, y también puede deberse a malformaciones congénitas (como el meningo-mielocelo). La *extensión local* puede aparecer de forma secundaria a una infección ya establecida en un seno paranasal (la mayoría de las veces el mastoideo o el frontal), un diente infectado, o una zona de intervención quirúrgica en el cráneo o la columna que cause una osteomielitis, una erosión ósea y una propagación de la infección al SNC. Por último, el *sistema nervioso periférico* puede constituir una vía de infección hacia el SNC, como ocurre con determinados virus (p. ej., el de la rabia y el del herpes simple). La lesión del tejido nervioso puede ser consecuencia de una lesión directa de las neuronas o la glía producida por el microorganismo, o puede ocurrir, de forma indirecta, por toxinas microbianas, por los efectos destructivos de la respuesta inflamatoria o por efecto de los mecanismos inmunitarios<sup>45</sup>.

## Meningitis aguda

La *leptomeningitis* o *meningitis*, como se suele denominar, es un proceso inflamatorio de las leptomeninges y del LCR en el espacio subaracnoideo. El término de *meningoencefalitis* se aplica a la inflamación de las meninges y del parénquima cerebral. La meningitis suelen deberse a una infección, aunque también se puede producir una *meningitis química* en respuesta a productos irritantes no bacterianos introducidos en el espacio subaracnoideo. La infiltración del espacio subaracnoideo por un carcinoma se denomina *carcinomatosis meníngea*, y por un linfoma *linfomatosis meníngea*. La meningitis infecciosa se clasifica genéricamente en *piógena aguda* (habitualmente bacteriana), *aséptica* (habitualmente viral) y *crónica* (prácticamente, cualquier agente infeccioso), según las características del exudado inflamatorio en el estudio del LCR y según la evolución clínica de la enfermedad.

## MENINGITIS PIÓGENA AGUDA (BACTERIANA)

El germen causal de la meningitis piógena aguda varía según la edad del paciente<sup>46,47</sup>. En el recién nacido, se trata de *Escherichia coli* y los estreptococos del grupo B; en lactantes y niños, *Haemophilus influenzae*; en adolescentes y adultos jóvenes, *Neisseria meningitidis*, y en los ancianos, *Streptococcus pneumoniae* y *Listeria monocytogenes*. El paciente típico con una meningitis piógena aguda presenta signos generales de infección, a los que se añaden los signos y síntomas de irritación meníngea y disfunción neurológica: cefalea, fotofobia, irritabilidad, disminución del nivel de consciencia y rigidez de nuca. La *punción lumbar da salida a un LCR turbio o manifiestamente purulento, con una presión elevada, y con un contenido de hasta 90 000 neutrófilos por mm<sup>3</sup>, una concentración de*

proteínas elevada y un contenido de glucosa notablemente reducido. Pueden observarse bacterias en el frotis o puede detectarse su presencia en un cultivo, a veces unas horas antes de que aparezcan neutrófilos. En los casos no tratados, la meningitis piógena es con frecuencia mortal; el tratamiento eficaz con agentes antimicrobianos disminuye la mortalidad de manera importante<sup>48</sup>. En el paciente inmunodeprimido, la meningitis purulenta puede estar producida por otros microorganismos, como *Klebsiella* o algún anaerobio, el curso clínico puede ser atípico y las alteraciones del LCR poco características, todo lo cual hace que el diagnóstico resulte más difícil.

**MORFOLOGÍA.** El LCR, que en condiciones normales es claro, tiene un aspecto turbio y a veces manifiestamente purulento; el exudado es evidente en las leptomeninges situadas en la superficie del encéfalo (Fig. 30-19). Los vasos menínges están ingurgitados y destacan de forma prominente. La localización del exudado es variable: en la meningitis por *H. influenzae*, por ejemplo, suele ser basal, mientras que en la meningitis neumocócica suele ser más denso en la convexidad de los hemisferios cerca del seno sagital. Desde las zonas con mayor acumulación de pus se pueden seguir tractos a lo largo de los vasos sanguíneos de la superficie cerebral. Cuando la meningitis tiene un carácter fulminante, la inflamación se puede extender hasta los ventrículos, causando ventriculitis.

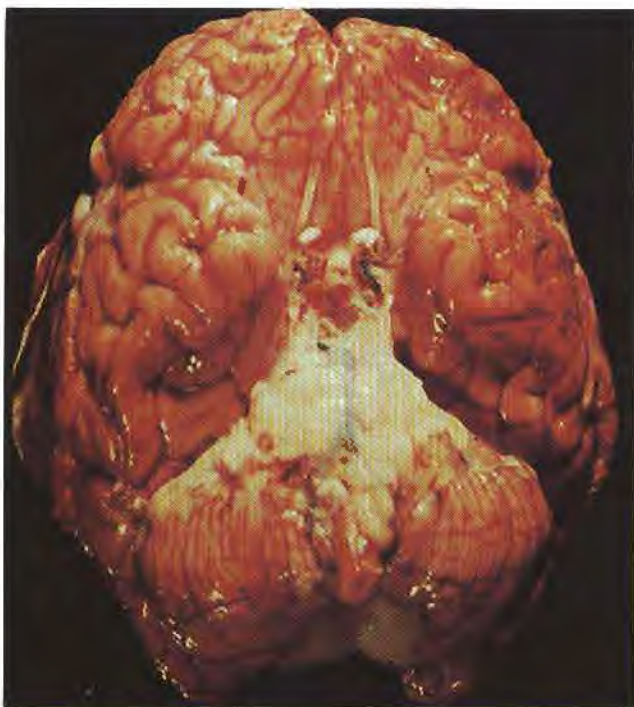


Figura 30-19

Meningitis piógena. Una gruesa capa de exudado de carácter purulento cubre el tronco encefálico y el cerebelo, con engrosamiento de las leptomeninges. (Tomado de Golden JA, Louis DN: Images in clinical medicine. Acute bacterial meningitis. N Engl J Med 333:364, 1994.)

Microscópicamente, los neutrófilos llenan todo el espacio subaracnoideo en las áreas intensamente afectadas y se encuentran de forma predominante alrededor de los vasos sanguíneos leptomenínges en los casos menos graves. En la meningitis no tratada, la tinción de Gram pone de manifiesto la presencia de una cantidad variable de microorganismos; sin embargo, es frecuente que no pueda demostrarse la presencia del germen causal en los casos tratados. En la meningitis fulminante, las células inflamatorias infiltran las paredes de las venas leptomenínges, con una posible extensión del infiltrado inflamatorio a la sustancia cerebral (cerebritis focal). La flebitis puede dar lugar también a una oclusión venosa y un infarto hemorrágico del cerebro subyacente.

Tras una meningitis piógena, puede producirse una fibrosis leptomeníngica y la consiguiente hidrocefalia, aunque si se trata precozmente pueden quedar pocos rastros persistentes de la infección. En algunas infecciones, especialmente en la meningitis neumocócica, las grandes cantidades de polisacárido capsular del microorganismo dan lugar a la aparición de un exudado especialmente gelatinoso que facilita la fibrosis aracnoidea; es lo que se denomina **aracnoiditis adhesiva crónica**.

## MENINGITIS ASÉPTICA (VIRAL) AGUDA

El término meningitis aséptica aguda es confuso, pero se utiliza en la clínica para indicar un proceso constituido por irritación meníngica, fiebre y alteraciones de la consciencia de inicio relativamente agudo, generalmente de origen viral, aunque en ocasiones tiene una etiología bacteriana o de otro tipo. La evolución clínica es menos fulminante que la que se observa en la meningitis piógena, y los hallazgos en el LCR también son diferentes en ambos procesos. *Se observa pleocitosis linfocitaria, la elevación del nivel de proteínas es moderada, y el nivel de glucosa es casi siempre normal*. Las meningitis asépticas virales suelen resolverse espontáneamente y se tratan de manera sintomática. En aproximadamente el 70 % de los casos, se puede identificar el microorganismo patógeno, con mayor frecuencia un enterovirus. Echovirus, virus coxsackie y virus de la poliomielitis no paralítica son los responsables de hasta un 80 % de estos casos.

**MORFOLOGÍA.** No existen características macroscópicas distintivas, excepto por la tumefacción cerebral que se observa en algunos casos. Sin embargo, el material examinado anatomopatológicamente es limitado, ya que lo habitual es la recuperación del paciente. Microscópicamente, no se observa anomalía alguna o bien se aprecia una infiltración leve o moderada de las leptomeninges por linfocitos.

Puede aparecer un cuadro de tipo meningitis aséptica tras la rotura de un quiste epidenoide en el espacio subaracnoideo o la introducción de un agente químico irritante en el mismo; es lo que se denomina meningitis «química». En estos casos, el LCR es estéril, presenta pleocitosis con neutrófilos y aumento del nivel de proteínas, pero su nivel de glucosa suele ser normal.

## Infecciones purulentas focales agudas

### ABSCESO CEREBRAL

Los abscesos cerebrales pueden producirse por implantación directa de microorganismos, por extensión local a partir de focos adyacentes (mastoiditis, sinusitis paranasal) o por diseminación hematogena (generalmente a partir de una localización primaria en el corazón, los pulmones o huesos alejados, o bien tras una extracción dental). Entre los trastornos predisponentes se encuentran: la *endocarditis bacteriana aguda*, que tiende a producir abscesos múltiples; las *cardiopatías congénitas cianóticas*, en las que existe un cortocircuito derecha-izquierda y una pérdida de la filtración pulmonar de los gérmenes; y la *sepsis pulmonar crónica*, como la que puede observarse en las bronquiectasias. Los estreptococos y estafilococos son los principales microorganismos identificados<sup>45, 49</sup>.

**MORFOLOGÍA.** Macroscópicamente, los abscesos son lesiones bien delimitadas con necrosis por licuefacción central, una respuesta fibrosa y colagenizada circundante, y edema (Fig. 30-20). Las regiones que se afectan con mayor frecuencia son, en orden descendente de frecuencia, el lóbulo frontal, el lóbulo parietal y el cerebelo. Microscópicamente, hay una neovascularización exuberante alrededor de la necrosis, que es la responsable del intenso edema vasogénico y de la formación de nuevo tejido de granulación. El colágeno de la cápsula es producido por fibroblastos procedentes de las paredes de los vasos sanguíneos. Por fuera de la cápsula fibrosa hay una zona de gliosis reactiva con numerosos astrocitos gemistocíticos.

Clinicamente, los abscesos cerebrales tienen efectos destructivos y los pacientes presentan casi invariablemente diversos déficit focales progresivos, además de los signos generales de elevación de la presión intracraneal. *El LCR tiene una presión elevada; el recuento leucocitario y la concentración de*

*proteínas son altos, pero el contenido de glucosa es normal.* Puede haber un foco infeccioso local o sistémico manifiesto, o puede existir un foco sistémico pequeño que haya dejado de producir síntomas. El aumento de la presión intracraneal y la herniación progresiva pueden ser mortales, y la rotura del absceso puede dar lugar a una ventriculitis, meningitis y trombosis de senos. Con tratamiento quirúrgico y antibióticos, la elevada tasa de mortalidad que causa este proceso puede reducirse hasta menos de un 10 %.

### EMPIEMA SUBDURAL

La infección bacteriana o, a veces, fúngica de los huesos del cráneo o los senos paranasales puede extenderse al espacio subdural y producir un empiema subdural. Los espacios aracnoideo y subaracnoideo subyacentes no suelen estar afectados, pero un empiema subdural grande puede producir un efecto de masa. Además, puede aparecer una tromboflebitis en las venas comunicantes que atraviesan el espacio subdural, dando lugar a oclusión venosa e infarto cerebral. Con el tratamiento, que comprende el drenaje quirúrgico, se produce una resolución del empiema desde el lado de la duramadre y, cuando ésta es completa, la duramadre engrosada puede ser el único signo residual. Los síntomas son los atribuibles al foco infeccioso y, además, la mayoría de los pacientes están febriles y presentan cefalea y rigidez de nuca; si no se trata el proceso, pueden aparecer signos neurológicos focales, letargia y coma. El perfil del LCR es similar al que se observa en los abscesos cerebrales, ya que ambos trastornos son procesos infecciosos parameningeos. Si el diagnóstico y el tratamiento son rápidos, lo habitual es la recuperación completa.

### ABSCESO EXTRADURAL

El absceso extradural, que se asocia a menudo a la osteomielitis, tiene su origen con frecuencia en un foco adyacente de infección, como el de una sinusitis o una intervención quirúrgica. Cuando el proceso se produce en el espacio epidural medular, puede causar compresión de la médula espinal y constituir una urgencia neuroquirúrgica.

## Meningoencefalitis bacteriana crónica

### TUBERCULOSIS Y OTRAS MICOBACTERIOSIS

Los pacientes con *meningitis tuberculosa* presentan generalmente síntomas generalizados de cefalea, malestar, confusión mental y vómitos. *Sólo hay una pleocitosis moderada del LCR, constituida por células mononucleares, o por una mezcla de células polimorfonucleares y mononucleares; la concentración de proteínas está elevada, a menudo de forma notable, y es característico que el contenido de glucosa esté moderadamente reducido o sea normal.*

Las complicaciones más graves de la meningitis crónica son la fibrosis aracnoidea, que puede producir hidrocefalia, y la endarteritis obliterante con oclusión arterial e infarto del cerebro subyacente. Dado que el proceso afecta al espacio subaracnoideo de la médula espinal, puede haber también una alteración de las raíces raquídeas.

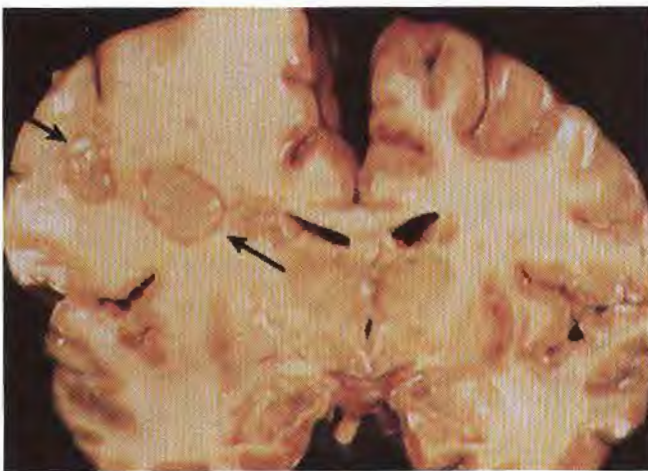


Figura 30-20

Abscesos frontales (flechas).

**MORFOLOGÍA.** Macroscópicamente, el espacio subaracnoideo contiene un exudado gelatinoso o fibrinoso, la mayoría de las veces en la base encefálica, que oblitera las cisternas y envuelve los pares craneales. Puede haber unos gránulos blancos y bien delimitados diseminados en las leptomeninges. El patrón de afectación más frecuente es el de una **meningoencefalitis difusa**<sup>47</sup>. En el examen microscópico, la reacción inflamatoria está formada por células inflamatorias crónicas, con una mezcla de linfocitos, células plasmáticas y macrófagos. En los casos floridos, se observan granulomas bien formados, a menudo con necrosis caseosa y células gigantes. Las arterias que transcurren por el espacio subaracnoideo pueden presentar una **endarteritis obliterante** con infiltrados inflamatorios en sus paredes y un notable engrosamiento de la íntima. A menudo pueden observarse microorganismos con las tinciones para demostración de bacilos ácido-alcohol resistentes. El proceso infeccioso puede extenderse a los plexos coroides y a la superficie del epéndimo, desplazándose a través del LCR. En los casos de larga evolución, puede producirse una aracnoiditis fibrosa y densa, que es especialmente intensa alrededor de la base encefálica.

Otra manifestación de la enfermedad es la aparición de una masa intraparenquimatosa única (con frecuencia múltiple) bien delimitada (**tuberculoma**), que puede asociarse a una meningitis. En el examen macroscópico, un tuberculoma puede alcanzar varios centímetros de diámetro y causar un efecto de masa importante. Microscópicamente, suele haber un núcleo central de necrosis caseosa rodeado por una reacción granulomatosa típicamente tuberculosa, y en las lesiones inactivas puede producirse calcificación.

La infección por *Mycobacterium tuberculosis* en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es similar a la observada en pacientes sin SIDA. Además, los pacientes positivos para el VIH tienen un riesgo especialmente elevado de infección del SNC por *Mycobacterium avium-intracellulare*, generalmente en el contexto de una infección diseminada.

## NEUROSÍFILIS

La neurosífilis es una fase terciaria de la sífilis, y se observa tan sólo en alrededor del 10 % de los pacientes con una infección no tratada<sup>47</sup>. Sus principales formas de expresión son la neurosífilis meníngea-meningovascular, la neurosífilis paréctica y la tabes dorsal.

**MORFOLOGÍA.** La neurosífilis meningovascular es una meningitis crónica que afecta a la base encefálica y que, de manera variable, también afecta a la convexidad de los hemisferios y a las leptomeninges medulares; puede aparecer asociada una endarteritis obliterante (arteritis de Heubner) acompañada de una reacción inflamatoria perivascular característica con abundantes células plasmáticas y linfocitos. Los gomas cerebrales también pueden aparecer en relación con las meninges, extendiéndose

hasta los hemisferios cerebrales, el diencefalo o la médula espinal.

La **neurosífilis paréctica** es el resultado de la invasión encefálica por *Treponema pallidum*, y se manifiesta en forma de una pérdida insidiosa, pero progresiva, de las funciones mentales y físicas, con alteraciones del estado de ánimo (que incluyen delirios de grandeza), y termina desembocando en una demencia grave (**paresia general del demente**). Desde el punto de vista microscópico, las lesiones meníngeas inflamatorias se acompañan de lesión parenquimatosa en la corteza cerebral (especialmente en el lóbulo frontal y también en otras áreas del isocórtex) caracterizada por pérdida de neuronas, proliferación de las células de la microglia (células en bastón), gliosis y depósitos de hierro demostrables con la tinción de azul de Prusia (en localización perivascular y en el neuropilo, supuestamente por alteraciones en la microcirculación). Las espiroquetas se pueden demostrar en cortes tisulares. A menudo se observa hidrocefalia asociada, además de lesión del revestimiento ependimario y proliferación de la glía subependimaria; es lo que se denomina **ependimitis granular**.

La **tabes dorsal** es la consecuencia de la lesión producida por las espiroquetas en los nervios sensitivos de las raíces dorsales, que da lugar, entre otras manifestaciones, a un deterioro de la sensibilidad postural y articular y a la consiguiente ataxia (ataxia de locomoción); una pérdida de la sensibilidad dolorosa, que provoca lesiones cutáneas y articulares (articulaciones de Charcot); otras alteraciones sensitivas, en particular los característicos «dolores fulgurantes», y una abolición de los reflejos tendinosos profundos. Microscópicamente, se aprecia una pérdida de axones y mielina en las raíces dorsales, con palidez y atrofia de las columnas dorsales de la médula espinal. No es posible identificar microorganismos en las lesiones medulares.

Aunque estas tres formas de expresión de la neurosífilis se han descrito por separado, es frecuente que los pacientes presenten cuadros incompletos o mixtos, especialmente la combinación de tabes dorsal y paresia general (taboparesia).

Los pacientes con infección por VIH tienen un riesgo mayor de presentar neurosífilis, y el ritmo de progresión y la gravedad de esta enfermedad parecen acelerarse, probablemente como consecuencia de un deterioro de la inmunidad mediada por células. La afectación del SNC por *T. pallidum* en este contexto puede manifestarse por una infección asintomática, una meningitis sifilítica aguda, una sífilis meningovascular y, excepcionalmente, una invasión directa del parénquima cerebral<sup>47</sup>.

## NEUROBORRELIOSIS (ENFERMEDAD DE LYME)

La enfermedad de Lyme está causada por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi*, que es transmitida por diversas especies de garrapatas del género *Ixodes* (Capítulo 9); la afectación del SNC se ha denominado neuroborreliosis. Los síntomas neurológicos son muy variables y consisten en meningitis

aséptica, parálisis del nervio facial, encefalopatía leve y polineuropatías<sup>45, 50, 51</sup>. En los pocos casos en los que se ha realizado la autopsia, se ha observado una proliferación focal de células de la microglia en el cerebro, así como la presencia de microorganismos diseminados (identificados mediante la tinción de Dieterle) en los espacios extracelulares. Otros hallazgos son los granulomas y la vasculitis.

## Meningoencefalitis viral

La *encefalitis viral* (Capítulo 9) es una infección parenquimatosa del encéfalo que se asocia de forma casi invariable a una inflamación meníngea (*meningoencefalitis*) y que, en ocasiones, da lugar a una afectación simultánea de la médula espinal (*encefalomielitis*), con una amplia gama de alteraciones clínicas y anatomopatológicas<sup>45, 52, 53</sup>. *Las características histológicas más típicas de las encefalitis virales son los infiltrados perivasculares y parenquimatosos por células mononucleares (linfocitos, células plasmáticas y macrófagos), las reacciones gliales (entre ellas la formación de nodulillos microgliales) y la neuronofagia*. Las indicaciones directas de infección viral son la presencia de cuerpos de inclusión virales y, de manera más importante, la identificación de patógenos virales mediante técnicas de microscopía electrónica, inmunohistoquímica y patología molecular.

El fenómeno del tropismo en el sistema nervioso que caracteriza a algunas encefalitis virales es especialmente destacable; se refiere a que diversos virus patógenos infectan tipos celulares específicos (como los oligodendrocitos), mientras que otros afectan a áreas concretas del encéfalo (como la parte medial del lóbulo temporal o el sistema límbico). La capacidad que tienen algunos virus para permanecer en *fase de latencia* es especialmente importante en neurología (véase más adelante, herpes zóster). Las infecciones virales sistémicas en ausencia de signos de afectación del SNC por el virus pueden dar lugar a una *enfermedad inmunitaria*, como la desmielinización perivenosa (véase más adelante, encefalomiélitis diseminada aguda). La infección viral intrauterina puede causar *malformaciones congénitas*, como en la rubéola. En ocasiones aparece un proceso degenerativo progresivo muchos años después de una enfermedad viral; un ejemplo lo constituye el *parkinsonismo postencefálico* tras la epidemia de gripe que se produjo durante y después de la Primera Guerra Mundial.

## ENCEFALITIS VIRAL TRANSMITIDA POR ARTRÓPODOS (ARBO)

Los arbovirus constituyen una causa importante de encefalitis epidémica, especialmente en las regiones tropicales del mundo, y pueden causar una morbilidad importante con elevada mortalidad. En el hemisferio occidental, los tipos más importantes son las encefalitis equina oriental y occidental, la venezolana, la de San Louis y la de California; en otras partes del mundo se observan los tipos japonés B (Lejano Oriente), la del Valle Murray (Australia y Nueva Guinea) y la transmitida por garrapatas (Rusia y Europa del Este)<sup>52</sup>. Todas ellas tienen huéspedes animales y utilizan como vectores los mosquitos, excepto en el tipo transmitido por

garrapatas. Clínicamente, los pacientes afectados presentan déficit neurológicos generalizados, en forma de crisis convulsivas, confusión, delirios y estupor o coma, y a menudo signos focales, con reflejos asimétricos y parálisis oculares. *El LCR suele ser incoloro, pero con una presión ligeramente elevada, y al principio presenta una pleocitosis neutrófila que se convierte rápidamente en linfocítica; la concentración de proteínas suele estar elevada, pero el contenido de glucosa es normal*.

**MORFOLOGÍA.** Las encefalitis por arbovirus difieren en su epidemiología y pronóstico, pero su aspecto anatomopatológico es muy similar, excepto por las variaciones en la gravedad y extensión de las lesiones en el SNC. Característicamente, existe una meningoencefalitis linfocitaria (en ocasiones con neutrófilos) en la que las células inflamatorias tienden a localizarse en zonas perivasculares. Se pueden observar múltiples focos de necrosis de la sustancia gris y blanca; en concreto, existen pruebas de necrosis neuronal unicelular con fagocitosis de los restos (**neuronofagia**). Mediante técnicas de inmunohistoquímica se pueden detectar antígenos virales en las neuronas. En los casos graves, puede existir una vasculitis necrotizante con hemorragias focales asociadas. Algunos casos presentan una afectación predominantemente cortical, mientras que en otros el proceso patológico se localiza en los ganglios basales como se demuestra mediante estudios neurorradiológicos<sup>54</sup>.

## VIRUS HERPES SIMPLE TIPO 1

El VHS-1 causa una encefalitis que afecta a cualquier grupo de edad, pero que tiene su incidencia máxima en los niños y adultos jóvenes. Tan sólo alrededor del 10 % de los pacientes presenta antecedentes de herpes labial previo. Los síntomas de presentación clínica que se observan con mayor frecuencia en la encefalitis herpética (VHS-1) son las alteraciones del estado de ánimo, la memoria y la conducta.

**MORFOLOGÍA.** Esta encefalitis se inicia en las regiones inferiores y mediales de los lóbulos temporales y en las circunvoluciones orbitarias de los lóbulos frontales (Fig. 30-21). Estas zonas son, además, las más intensamente afectadas. La infección tiene, macroscópicamente, un carácter necrosante y a menudo hemorrágico en las zonas de mayor afectación. Suele haber infiltrados inflamatorios perivasculares, y pueden encontrarse cuerpos de inclusión virales intranucleares de Cowdry en las neuronas y en la glia. En los pacientes con encefalitis por VHS-1 de evolución más lenta, la afectación cerebral es de carácter más difuso. Los agentes antivirales que se utilizan en la actualidad constituyen un tratamiento eficaz en muchos casos, con una reducción significativa en la tasa de mortalidad. En algunos pacientes, la encefalitis por VHS-1 tiene una evolución subaguda con manifestaciones clínicas (debilidad, letargia, ataxia, convulsiones) que evolucionan durante un período más prolongado (4 a 6 semanas).

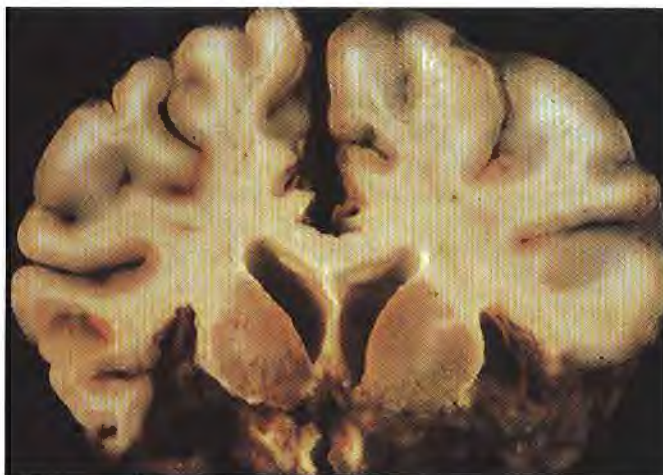


Figura 30-21

Encefalitis herpética en la que se aprecia una amplia destrucción de la parte inferior del lóbulo frontal y la anterior del lóbulo temporal. (Cortesía del Dr. T. W. Smith, University of Massachusetts Medical School, Worcester, MA.)

## VIRUS HERPES SIMPLE TIPO 2

El VHS-2 afecta también al sistema nervioso y es responsable de la mayor parte de los casos de *meningitis viral herpética*. Se produce una encefalitis generalizada y habitualmente grave en hasta un 50 % de los recién nacidos por parto vaginal de mujeres con una infección por VHS *primaria* activa. La dependencia de la vía del parto indica que la infección la contrae el recién nacido probablemente durante el paso por el canal del parto y no por vía transplacentaria. El VSH-1 causa una encefalitis similar en los recién nacidos. En los pacientes con SIDA, el VHS-2 puede causar excepcionalmente una encefalitis aguda necrosante y hemorrágica.

## VIRUS DE LA VARICELA-ZÓSTER (HERPES ZÓSTER)

La infección primaria por este virus se manifiesta como uno de los exantemas de la infancia (varicela), generalmente sin ningún indicio de afectación neurológica. La reactivación en el adulto (habitualmente denominada herpes zóster) suele manifestarse por una erupción cutánea vesiculosa y dolorosa en el territorio de inervación correspondiente a un dermatoma (Capítulo 9).

Habitualmente es un proceso que se resuelve espontáneamente, aunque en el 10 % de los pacientes puede quedar un síndrome neurálgico postherpético persistente. La afectación manifiesta del SNC por el herpes zóster es mucho más rara, pero puede ser más grave. El herpes zóster se ha asociado a una arteritis granulomatosa; en algunos de estos casos se han obtenido pruebas directas inmunocitoquímicas y ultraestructurales de la intervención del virus. En los pacientes inmunodeprimidos, el herpes zóster puede causar una *encefalitis* aguda con numerosas lesiones muy bien delimitadas y caracterizadas por desmielinización inicial y necrosis en fases posteriores. Pueden observarse cuerpos de inclusión (Capítulo 9) en la glía y en las neuronas. La infección por el virus de la varicela-zóster supone alrededor del 12 % del total de infecciones generales por herpesvirus en los pacientes con SIDA.

## CITOMEGALOVIRUS

Esta infección del sistema nervioso aparece en dos tipos de pacientes: los fetos y los enfermos inmunodeprimidos. La evolución de la infección intrauterina es una necrosis periventricular que da lugar a una destrucción cerebral grave, seguida posteriormente de una microcefalia con calcificación periventricular. El CMV es también el virus patógeno oportunista más frecuente en los pacientes con SIDA, y afecta al SNC en un 15 a 20 % de los casos<sup>55</sup>.

**MORFOLOGÍA.** En el paciente inmunodeprimido, el patrón de afectación más frecuente es el de una encefalitis subaguda, que puede asociarse a la presencia de células portadoras de inclusiones de CMV (véase Fig. 9-43). Aunque prácticamente cualquier tipo celular del SNC (neuronas, glía, epéndimo, endotelio) puede ser infectado por el CMV, el virus tiene una notable tendencia a localizarse en las regiones ependimarias y subependimarias del encéfalo. Ello da lugar a una grave ventriculoencefalitis necrosante, con necrosis masiva, hemorragia, ventriculitis y plexitis coroidea. Pueden identificarse con facilidad células citomegálicas prominentes con inclusiones intranucleares e introcitoplásmicas mediante la microscopía óptica convencional, la inmunocitoquímica y la hibridación *in situ*. Las dos últimas técnicas han demostrado también que las células no citomegálicas de aspecto normal situadas en los bordes de las lesiones pueden contener también el virus.

## POLIOMIELITIS

El virus de la polio es un miembro del grupo de los picornavirus de los enterovirus. Aunque la poliomiélitis parálitica ha sido controlada de manera eficaz mediante vacunación en muchas partes del mundo, todavía existen muchas regiones geográficas en las que sigue constituyendo un problema grave. En las personas no inmunizadas, la infección por poliovirus causa una gastroenteritis leve o subclínica. Sin embargo, en una pequeña parte de la población vulnerable, invade secundariamente el sistema nervioso. Clínicamente, la infección del SNC se manifiesta en las fases iniciales por irritación meníngea y un LCR con las características de la meningitis aséptica. La enfermedad puede detenerse o evolucionar hasta afectar a la médula espinal. La afectación de las astas medulares anteriores con *pérdida de neuronas motoras da lugar a una parálisis flácida con atrofia muscular e hiporreflexia en los segmentos medulares afectados, es decir, el residuo neurológico permanente de la poliomiélitis*. En la enfermedad aguda, el paciente puede fallecer debido a parálisis de los músculos respiratorios; en ocasiones, una miocarditis complica la evolución clínica. Es infrecuente la debilidad permanente de los pares craneales (bulbar), así como cualquier signo de encefalitis, aunque el compromiso respiratorio representa una causa importante de morbilidad a largo plazo.

**MORFOLOGÍA.** Los casos agudos presentan manguitos perivasculares de células mononucleares y neuronofagia de las neuronas motoras del asta anterior de la médula espinal. La técnica de la transcriptasa

inversa-reacción en cadena de la polimerasa *in situ* ha demostrado la presencia de RNA del poliovirus en las neuronas motoras del asta anterior medular<sup>56</sup>. La reacción inflamatoria suele estar limitada a las astas anteriores, pero puede extenderse hacia las posteriores, y a veces la lesión es lo suficientemente intensa como para producir una cavitación. En ocasiones, pueden estar afectados los núcleos motores craneales. En las necropsias de pacientes que han tenido una supervivencia prolongada tras una poliomielitis sintomática, se observa una pérdida de neuronas y una gliosis de larga evolución en las astas anteriores afectadas de la médula espinal, una atrofia de las raíces raquídeas anteriores (motoras) y una atrofia neurogénica del músculo desnervado<sup>57</sup>.

Puede aparecer un síndrome neurológico tardío en pacientes afectados por una poliomielitis que se han mantenido estables durante un período de años (*síndrome de postpolio*). Este síndrome, que es típico que aparezca entre 25 y 35 años después de la resolución de la enfermedad inicial, se caracteriza por debilidad progresiva asociada a una disminución de la masa muscular y a la presencia de dolor<sup>58</sup>. Hasta la fecha no se ha demostrado la persistencia de genomas del virus de la polio, y hay datos contradictorios respecto a la reinstauración de una respuesta inmunitaria<sup>59, 60</sup>.

## RABIA

Esta enfermedad es transmitida al ser humano por la mordedura de un animal rabioso, generalmente un perro, aunque diversas poblaciones de animales salvajes constituyen reservorios naturales de la enfermedad. Causa una encefalitis grave. La exposición a murciélagos, incluso sin que exista mordedura, se ha identificado en la actualidad como un factor de riesgo para el desarrollo de la infección. El virus entra en el SNC ascendiendo por los nervios periféricos desde el lugar de la herida. El período de incubación varía según la distancia existente entre la herida y el encéfalo (habitualmente entre 1 y 3 meses). Clínicamente, la enfermedad se manifiesta por síntomas inespecíficos de malestar, cefalea y fiebre, pero la combinación de estos síntomas con la presencia de parestesias locales alrededor de la herida es diagnóstica. En los casos avanzados, el paciente presenta una extraordinaria excitabilidad del SNC; el más ligero tacto es doloroso, con unas respuestas motoras violentas que progresan hasta convertirse en convulsiones. La contractura de la musculatura faríngea al deglutir produce la formación de espuma en la boca y puede causar aversión a la deglución incluso de agua. La denominación antigua de la enfermedad (hidrofobia) describe este fenómeno. Se produce meningismo y, al progresar la enfermedad, una parálisis flácida. Hay períodos alternos de manía y estupor, con progresión al coma y la muerte por fracaso del centro respiratorio.

**MORFOLOGÍA.** Macroscópicamente, el encéfalo presenta edema intenso y congestión vascular. Con el microscopio, se aprecia una extensa degeneración neuronal y una reacción inflamatoria que tiene su máxima intensidad en los ganglios basales, el mesencéfalo y el suelo del cuarto ventrículo, en espe-

cial en el bulbo raquídeo. También puede afectar a la médula espinal y los ganglios de las raíces dorsales. Los cuerpos de Negri, que representan el signo microscópico patognomónico, son inclusiones citoplásmicas eosinófilas, redondeadas u ovals, y pueden observarse en las neuronas piramidales del hipocampo y en las células de Purkinje del cerebelo, localizaciones éstas en las que generalmente no hay inflamación<sup>52, 61</sup>. La presencia del virus de la rabia se puede detectar en el interior de los cuerpos de Negri mediante estudio ultraestructural e inmunohistoquímico.

## VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA 1

Hasta un 60 % de los pacientes con SIDA presentan una disfunción neurológica en el curso de su enfermedad y, en algunos casos, este trastorno domina el cuadro clínico hasta la muerte del paciente. (Véase en el Capítulo 9 un comentario sobre la epidemiología y patogenia del SIDA). Se han demostrado alteraciones neuropatológicas en la necropsia de hasta un 80-90 % de los casos<sup>62</sup>. Entre ellas se encuentran los efectos directos o indirectos producidos por el VIH-1, las infecciones oportunistas y el linfoma primario del SNC (Capítulo 15).

La meningitis aséptica por VIH-1 aparece al cabo de 1 a 2 semanas tras la seroconversión en alrededor del 10 % de los pacientes; puede demostrarse la presencia de anticuerpos para el VIH-1 y es posible aislar el virus en el LCR. Los escasos estudios neuropatológicos que se han realizado de la fase inicial y aguda de la invasión sintomática o asintomática del SNC por el VIH-1 han demostrado tan sólo una meningitis linfocitaria leve, inflamación perivascular y una cierta pérdida de mielina en los hemisferios<sup>63</sup>.

### *Meningoencefalitis por VIH-1 (encefalitis subaguda)*

Los pacientes que presentan este notable trastorno neurológico pueden manifestar clínicamente un cuadro de demencia al que se le ha dado el nombre de complejo cognitivo-motor relacionado con el SIDA. La demencia empieza de forma insidiosa con torpeza mental, pérdida de memoria y alteraciones del estado de ánimo, como apatía y depresión. Puede haber también alteraciones motoras, ataxia, incontinencia urinaria y fecal, y crisis convulsivas. Los estudios radiológicos de diagnóstico por imagen del encéfalo ponen de manifiesto una atrofia cortical difusa, anomalías focales de la sustancia blanca cerebral y una dilatación ventricular<sup>64</sup>.

**MORFOLOGÍA.** Los encéfalos de pacientes con encefalitis por VIH-1 con o sin demencia presentan alteraciones muy similares. El examen macroscópico del encéfalo muestra unas meninges limpias, una cierta dilatación ventricular y un ensanchamiento de los surcos, pero con un grosor cortical normal. Microscópicamente, el proceso se caracteriza fundamentalmente por una reacción inflamatoria crónica con infiltrados ampliamente distribuidos de **nodulillos microgliales**, a veces con focos asociados de necrosis fusal y gliosis reactiva (Fig. 30-22). Los



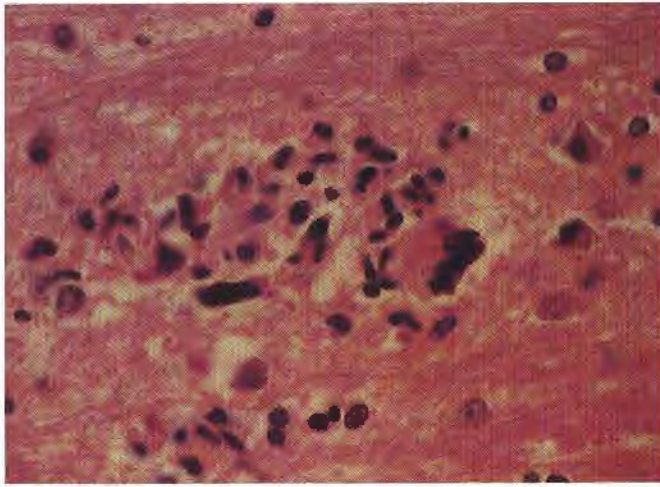


Figura 30-22

Encefalitis por VIH-1. Se puede observar un nódulo microglial con células gigantes multinucleadas.

nodulillos microgliales se encuentran también en la vecindad de los vasos sanguíneos pequeños, que presentan unas células endoteliales anormalmente prominentes, junto con macrófagos perivasculares espumosos o cargados de pigmento. Estas alteraciones se producen especialmente en la sustancia blanca subcortical, el diencefalo y el tronco encefálico. Un componente importante, aunque no invariable, del nódulo microglial son las **células gigantes multinucleadas** de origen macrófagico. También hay, en algunos casos, una alteración de la sustancia blanca caracterizada por la presencia de áreas multifocales o difusas de palidez de la mielina con tumefacción axonal y gliosis asociadas.

El VIH se puede detectar en macrófagos mononucleares y multinucleados con positividad para CD4 y también en células de la microglia, mediante técnicas de inmunohistoquímica ultraestructural y métodos de patología molecular. En algunos estudios se ha descrito una infección por VIH en las células endoteliales y la astroglia de la retina y el cerebro. Existe una gran incertidumbre respecto a si las neuronas, o los oligodendrocitos son afectados directamente por el VIH-1 o si la lesión celular se produce de manera indirecta, a través de la liberación de citocinas tóxicas y de las alteraciones en la barrera hematoencefálica<sup>65</sup>. La patogenia del cuadro de demencia todavía no ha sido completamente aclarada (véase el comentario en el Capítulo 9).

### Mielopatía vacuolar

Este trastorno de la médula espinal se encuentra en un 20 a 30 % de los pacientes con SIDA no seleccionados de Estados Unidos, y con menos frecuencia en los de Europa. Las alteraciones anatomopatológicas presentan una sorprendente similitud con las lesiones de la degeneración combinada subaguda, pero las concentraciones séricas de vitamina B<sub>12</sub> son normales. La patogenia de la lesión es desconocida; la mielopatía

vacuolar no parece que sea producida directamente por el VIH-1 y, de hecho, el virus no está presente en las lesiones<sup>67</sup>.

En relación con este trastorno, tiene interés la denominada *paraparesia espástica tropical*, que se ha descrito en varios países del Caribe, en el Océano Índico y en Sudamérica. Algunos de los casos presentan una meningomielitis linfocitaria intensa, muy diferente de la que se observa en la mielopatía vacuolar. Los estudios virológicos y los datos obtenidos mediante la reacción en cadena de la polimerasa han involucrado en este trastorno al virus linfotrópico de células T humano de tipo I (HTLV-I).

### Miopatía y neuropatía periférica asociadas al SIDA

La miopatía inflamatoria constituye el trastorno muscular esquelético descrito con mayor frecuencia en los pacientes con infección por el VIH-1. La enfermedad se caracteriza por un inicio subagudo de debilidad proximal, dolor en ocasiones y elevación en los niveles de creatina cinasa sérica. En el estudio anatomopatológico, se observa necrosis de fibras musculares con fagocitosis, infiltración intersticial por macrófagos con positividad para el VIH y, en algunos casos, cuerpos citoplásmicos y bastoncillos de nemalina. En los pacientes tratados con zidovudina (AZT), también puede aparecer una miopatía tóxica aguda y reversible con fibras «rojas rotas» y mioglobulinuria.

Los síndromes clínicos de neuropatía periférica descritos con más frecuencia son la polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda y crónica, la polineuropatía simétrica distal, la polirradiculopatía, la mononeuritis múltiple y, excepcionalmente, la neuropatía sensitiva debida a una ganglioneuritis. Los signos histopatológicos observados en la mayor parte de estos casos consisten en una desmielinización segmentaria, una degeneración axonal, y una inflamación por células mononucleares en el epineurio y el endoneurio.

### SIDA en los niños

La enfermedad neurológica es frecuente en los niños con SIDA congénito. Las manifestaciones clínicas de disfunción neurológica se demuestran claramente en los primeros años de vida y consisten en una microcefalia con retraso mental y retraso del desarrollo motor con espasticidad de los miembros. La alteración morfológica descrita con mayor frecuencia es la calcificación de los vasos grandes y pequeños y parénquima en los ganglios basales y la sustancia blanca cerebral profunda. También se aprecia una pérdida de la mielina hemisférica o un retardo en la mielinización; en muchos casos, se observan, además, células gigantes multinucleadas y nodulillos microgliales. El virus VIH-1 está presente en el tejido encefálico. Las infecciones oportunistas del SNC, como la toxoplasmosis, el CMV, la leucoencefalopatía multifocal progresiva y la meningitis criptocócica, son relativamente raras en los lactantes y niños con SIDA, en comparación con los adultos.

### LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA

La leucoencefalopatía multifocal progresiva es una encefalitis viral, producida por un poliomavirus (virus JC, sin relación ninguna con la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob) que, puesto que infecta con frecuencia los oligodendrocitos

provoca una desmielinización como principal efecto anatomopatológico. La enfermedad aparece casi invariablemente en pacientes inmunodeprimidos debido a diversas enfermedades como las linfoproliferativas crónicas, las mieloproliferativas, las granulomasas, la quimioterapia inmunosupresora y el SIDA<sup>69,70</sup>. Aunque no se ha descrito ningún síndrome generalizado, aproximadamente el 65 % de las personas normales tiene signos serológicos de exposición al virus JC a la edad de 14 años. No se sabe si la leucoencefalopatía multifocal progresiva se debe a una infección primaria en un huésped vulnerable o bien a una reactivación de una infección antigua, aunque se sospecha la segunda posibilidad. Clínicamente, los pacientes presentan signos y síntomas neurológicos focales con una progresión constante, y tanto la tomografía computarizada (TC) como la resonancia magnética (RM) ponen de manifiesto la presencia de lesiones extensas, a menudo multifocales, en la sustancia blanca hemisférica o cerebelosa.

**MORFOLOGÍA.** Las lesiones consisten en zonas dispersas de destrucción irregular y mal definida de la sustancia blanca, de un tamaño que oscila desde unos pocos milímetros a la afectación amplia de todo un lóbulo cerebral (Fig. 30-23). Pueden afectar al cerebro, el tronco encefálico, el cerebelo y, a veces, la médula espinal. Microscópicamente, la lesión típica consiste en una zona aislada de desmielinización, en cuyo centro hay macrófagos dispersos cargados de lípidos y un número reducido de axones. En el borde de la lesión, se observan oligodendrocitos con núcleos muy aumentados de tamaño, cuya cromatina ha sido sustituida por un material de inclusión viral anfófilo y de aspecto esmerillado. Puede demostrarse que estos oligodendrocitos contienen antígenos virales mediante técnicas de inmunohistoquímica (Fig. 30-23, recuadro), el genoma viral mediante la hibridación *in situ* y los nucleocápsides virales mediante microscopía electrónica. En el interior de las lesiones, hay unos astrocitos gigantes y con formas extrañas que son muy característicos, con unos núcleos irregulares, hipercromáticos y a veces múltiples. Se observan astrocitos fibrilares reactivos dispersos entre estas formas celulares raras.

## PANENCEFALITIS ESCLEROSANTE SUBAGUDA

La panencefalitis esclerosante subaguda (encefalitis con cuerpos de inclusión de Dawson) es un síndrome clínico progresivo e infrecuente, que se caracteriza por deterioro intelectual, espasticidad de los miembros y convulsiones. Afecta a niños o adultos jóvenes, meses o años después de una infección aguda inicial por el virus del sarampión. *Se considera que la panencefalitis esclerosante subaguda representa una infección persistente y no productiva del SNC por formas alteradas del virus del sarampión*; se han detectado alteraciones en varios genes virales asociados a la enfermedad. En el estudio microscópico, se observa una gliosis difusa con degeneración miélnica; inclusiones virales, principalmente en el núcleo, de los oligodendrocitos y las neuronas; inflamación variable en la sustancia blanca y gris, y ovillos de degeneración neurofibrilar<sup>71</sup>. El estudio ultraestructural demuestra que las inclusiones contienen nucleocápsides características del



Figura 30-23

Leucoencefalopatía multifocal progresiva. Corte teñido para demostrar la mielina en el que se observan áreas irregulares y mal definidas de desmielinización que se hacen confluentes. Recuadro, núcleos de oligodendrocitos aumentados de tamaño y teñidos para demostración de antígenos virales.

sarampión, y las técnicas de inmunohistoquímica para los antígenos de este virus son positivas. La enfermedad parece haber desaparecido en gran medida, debido a las amplias campañas de vacunación contra el sarampión. No obstante, todavía se observan casos aislados en todo el mundo.

## Meningoencefalitis por hongos

Al igual que ocurre en las micosis profundas generalizadas, la enfermedad fúngica del SNC se observa fundamentalmente en pacientes inmunodeprimidos de países industrializados. El encéfalo suele verse afectado tan sólo tardíamente en el curso de la enfermedad, cuando se produce una diseminación hematogena generalizada del hongo, que la mayoría de las veces es *Candida albicans*, *Mucor*, *Aspergillus fumigatus* y *Cryptococcus neoformans*. En las áreas endémicas, hongos patógenos como *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* y *Blastomyces dermatitidis* pueden afectar al SNC después de una infección pulmonar o cutánea primaria; nuevamente, ello suele producirse tras una inmunodepresión<sup>72</sup>.

Existen tres patrones básicos de infección fúngica del SNC: meningitis crónica, vasculitis e invasión del parénquima. La *vasculitis* se observa con mayor frecuencia en las infecciones por *Mucor* y *Aspergillus*, puesto que ambos hongos tienen una notable predilección por la invasión de las paredes de los vasos sanguíneos, pero a veces se observa también con otros hongos como *Candida*. La trombosis vascular resultante produce un infarto, que a menudo es notablemente hemorrágico y que posteriormente pasa a ser séptico tras el crecimiento en el mismo del hongo causal.

La *invasión del parénquima*, generalmente en forma de granulomas o abscesos, puede producirse con la mayor parte de los hongos y a menudo coexiste con la meningitis. Los gérmenes hallados con más frecuencia son *Candida* y *Cryptococcus*. *Candida* produce generalmente microabscesos múltiples, con o sin formación de granulomas con células gigantes. Aunque la mayor parte de los hongos invaden el encéfalo mediante una diseminación hematogena, puede producirse una extensión directa, especialmente por *Mucor*, sobre todo en diabéticos con cetoacidosis.

La *meningitis criptocócica* se observa actualmente con una frecuencia creciente asociada al SIDA y puede ser fulminante y mortal en tan sólo 2 semanas, o presentar un curso indolente a lo largo de meses o incluso años. En el LCR puede haber pocas células, pero con una concentración de proteínas muy elevada. Las levaduras encapsuladas mucoides pueden visualizarse en el LCR con preparaciones de tinta china y en cortes de tejido con PAS y mucicarmín, así como con tinciones de plata para hongos.

**MORFOLOGÍA.** En la infección criptocócica, el encéfalo presenta una meningitis crónica que afecta a las leptomeninges basales, que son opacas y están engrosadas por el tejido conjuntivo reactivo y pueden obstruir la salida del LCR por los orificios de Luschka y Magendie, dando lugar a hidrocefalia. Los cortes muestran una sustancia gelatinosa en el espacio subaracnoideo y pequeños quistes en el interior del parénquima, que son especialmente prominentes en las zonas de los ganglios basales correspondientes al territorio irrigado por las arterias lenticuloestriadas. Las lesiones parenquimatosas consisten en conglomerados de microorganismos dentro de unos espacios perivasculares (Virchow-Robin) expandidos asociados a una inflamación o gliosis mínima o nula. Los infiltrados meníngeos están formados por células inflamatorias crónicas y fibroblastos mezclados con criptococos. Habitualmente no se observan granulomas bien formados; sin embargo, en algunos casos, se produce una reacción inflamatoria crónica y granulomatosa intensa, similar a la observada con *M. tuberculosis*.

## Otras enfermedades infecciosas del sistema nervioso

Las enfermedades producidas por protozoos (como el paludismo, la toxoplasmosis, la amebiasis y la tripanosomiasis), las infecciones por rickettsias (como el tifo y la fiebre manchada de las Montañas Rocosas) y las enfermedades causadas

por metazoos (especialmente la cisticercosis y la equinococosis) pueden afectar también al SNC y se exponen en el Capítulo 9.

La *toxoplasmosis cerebral* ha adquirido una gran importancia en la epidemia del SIDA<sup>73</sup>. La infección del cerebro por *Toxoplasma gondii* es una de las causas más frecuentes de sintomatología neurológica y morbilidad en los pacientes con SIDA. La incidencia promedio de infección del SNC en la mayor parte de las series clínicas y de necropsia oscila entre el 4 y el 30 %. Los síntomas clínicos son subagudos, evolucionan a lo largo de un período de 1 a 2 semanas, y pueden ser focales y difusos. La TC y la RM pueden mostrar múltiples lesiones con un anillo de captación; sin embargo, esta imagen radiográfica no es patognomónica, puesto que pueden observarse alteraciones similares en el linfoma, la tuberculosis o las infecciones fúngicas del SNC.

**MORFOLOGÍA.** El encéfalo presenta abscesos, con frecuencia múltiples, que afectan en su mayor parte a la corteza cerebral (cerca de la unión de la sustancia gris con la blanca) y los núcleos grises profundos, y con menos frecuencia al cerebelo y el tronco encefálico, y excepcionalmente a la médula espinal (Fig. 30-24). Las lesiones agudas consisten en focos centrales de necrosis con ptequias variables rodeadas por una inflamación aguda y crónica, infiltrado de macrófagos y proliferación vascular. Pueden observarse taquizoitos libres y brodzioitos enquistados en la periferia de los focos necróticos. Los microorganismos causantes de la infección pueden observarse generalmente con las tinciones ordinarias de hematoxilina y eosina (HE) o de Giemsa, pero pueden ser identificados con mayor facilidad mediante técnicas inmunocitoquímicas. Los vasos sanguíneos situados en la proximidad de estas lesiones pueden presentar una notable proliferación de la íntima o incluso una franca vasculitis con necrosis fibrinoide y trombosis. Después del tratamiento, las lesiones consisten en áreas amplias y bien delimitadas de necrosis de coagulación, rodeadas por macrófagos cargados de lípidos. También pueden observarse quistes y taquizoitos libres junto a estas lesiones, pero su número puede haberse reducido considerablemente si el tratamiento ha sido eficaz. Las lesiones crónicas consisten en pequeños espacios quísticos que contienen un número reducido de macrófagos cargados de lípidos y de hemosiderina con gliosis circundante. Los microorganismos causantes de la infección son muy difíciles de detectar en estas lesiones antiguas.

Al igual que la encefalitis por CMV, la toxoplasmosis puede producirse también en el feto. La infección primaria de la madre por toxoplasmosis, en especial si se produce al inicio del embarazo, puede ir seguida de una cerebritis en el feto, con aparición de lesiones necrosantes cerebrales multifocales que pueden calcificarse, dando lugar a una lesión grave en el cerebro en desarrollo.

Existe una encefalitis necrosante de evolución rápidamente mortal asociada a la infección por especies del género *Naegleria*, y una meningoencefalitis granulomatosa crónica asociada a la infección por *Acanthamoeba*<sup>74</sup>. Las amebas pueden ser a veces difíciles de diferenciar de los histiocitos. Las tinciones

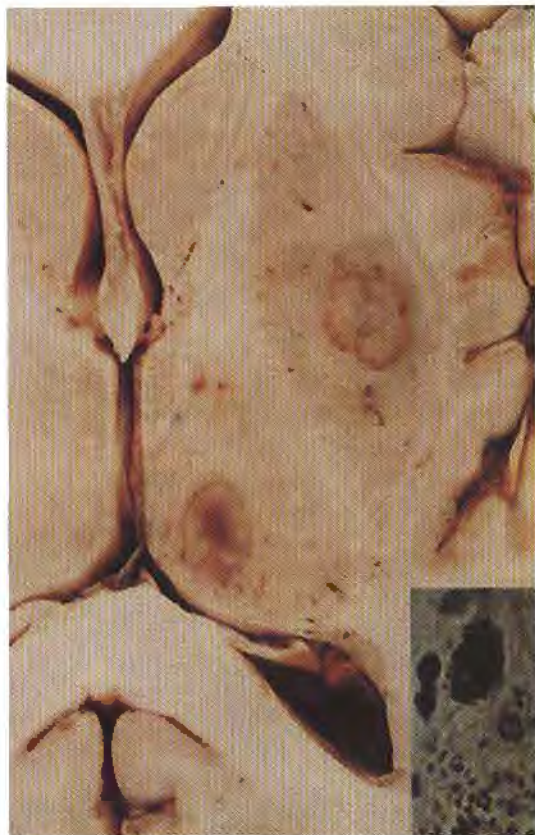


Figura 30-24

Abscesos por *Toxoplasma* en el putamen y el tálamo. Recuadro, pseudoquiste de *Toxoplasma* con bradizoítos y taquizoítos libres.

de plata metenamina o de PAS son útiles para visualizar estos microorganismos, aunque su identificación definitiva puede depender en última instancia de la combinación de estudios de inmunofluorescencia, morfología y cultivo.

## ENCEFALOPATÍAS ESPONGIFORMES TRANSMISIBLES (ENFERMEDADES PRODUCIDAS POR PRIONES)

Las enfermedades de este grupo, que incluye la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), el síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS), el insomnio familiar mortal y el kuru en el ser humano; el «scrapie» en ovejas y cabras; la encefalopatía transmisible del visón, y la encefalopatía espongiforme bovina (*enfermedad de las vacas locas*), comparten una base etiológica que las diferencia de otras enfermedades neurodegenerativas e infecciosas<sup>75</sup>. Como su nombre implica, se caracterizan predominantemente por la «alteración espongiforme» debida a la presencia de vacuolas intracelulares en las células neuronales. Clínicamente, la mayor parte de estos pacientes presenta una demencia progresiva. El tipo más frecuente es la ECJ, que aparece de manera esporádica y familiar. Aunque existen diferencias entre estos trastornos, *todos ellos están asociados a la aparición de formas anómalas de una*

*proteína específica, denominada proteína priónica (PrP), que son infecciosas y transmisibles.* Por su descubrimiento de los priones, Prusiner ganó el premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1997.

**Patogenia y genética molecular.** La PrP es una proteína celular normal de 30 kD presente en las neuronas. La enfermedad aparece cuando la proteína priónica sufre una modificación en su configuración desde la isoforma en hélice  $\alpha$  normal (PrP<sup>c</sup>) hasta una isoforma anormal con plegamiento  $\beta$ , que habitualmente se denomina PrP<sup>sc</sup> (por «scrapie») o bien PrP<sup>res</sup> (porque es resistente a la proteasa) (Tabla 30-1)<sup>75a</sup>. Al modificar su configuración, la proteína priónica adquiere una resistencia relativa a la digestión con proteasas, como la proteinasa K. La modificación en la configuración que da lugar a la aparición de la isoforma PrP<sup>sc</sup> puede ocurrir *espontáneamente con una velocidad extremadamente baja* (lo que da lugar a los casos esporádicos) o *con una velocidad más elevada* cuando existen diversas mutaciones en la isoforma normal PrP<sup>c</sup> (tal como ocurre en las formas familiares de la ECJ, en el GSS y en el insomnio familiar mortal). Con independencia de los mecanismos que la originan, la PrP<sup>sc</sup> facilita, de manera cooperativa, una transformación comparable de otras moléculas de PrP<sup>c</sup> (Fig. 30-25A). Por tanto, la naturaleza infecciosa de las moléculas de PrP<sup>sc</sup> procede de su capacidad para alterar la integridad de otros componentes celulares normales (Fig. 30-25A). El material preparado a partir de casos esporádicos de ECJ o de cuadros familiares relacionados ha demostrado ser infeccioso cuando se inocula en huéspedes animales adecuados.

El gen PRNP, localizado en el cromosoma 20 y que codifica la proteína PrP<sup>c</sup>, presenta un único exón que codifica todo el marco de lectura abierto y muestra un elevado grado de conservación en las distintas especies. A pesar de esta conservación, las partículas infecciosas procedentes de una especie son muy eficaces para transmitir la enfermedad a cualquier huésped que contenga el gen de la proteína normal de esa especie. La eliminación mediante ingeniería genética del gen PRNP en el huésped hace que el animal presente resistencia frente a la infección por PrP<sup>sc</sup>.

Los estudios realizados sobre el gen PRNP en casos de formas familiares de estas enfermedades han revelado similitudes y diferencias interesantes entre ellos, lo que puede arrojar algo de luz sobre su expresión clínica variable. En los casos de ECJ y GSS de carácter familiar, se ha identificado una amplia gama de mutaciones que causan la enfermedad. Por ejemplo, en ciertas familias con ECJ y con insomnio familiar mortal, la enfermedad está relacionada con una mutación puntual (D178N) en el gen PRNP (Fig. 30-25B). Además, en el gen PRNP se han encontrado varios polimorfismos; de ellos, se ha observado que el polimorfismo Met/Val en el codón 129 influye en el patrón de la enfermedad. La combinación de Met en el codón 129 en el mismo alelo que la mutación D178N da lugar al insomnio familiar mortal, mientras que la presencia de Val en el codón 129 causa la ECJ<sup>76</sup>. En la forma esporádica de la ECJ se han observado otras influencias del polimorfismo en el codón 129: muchos pacientes con esta enfermedad son homocigotos en el codón 129 para Met o Val, mientras que casi la mitad de los pacientes control son heterocigotos en esta localización, lo que sugiere que la heterocigosidad en el codón 129 tiene un carácter protector frente a la aparición de la enfermedad. Un dato interesante es que esta protección también se aplica para la ECJ de origen iatrogénico.

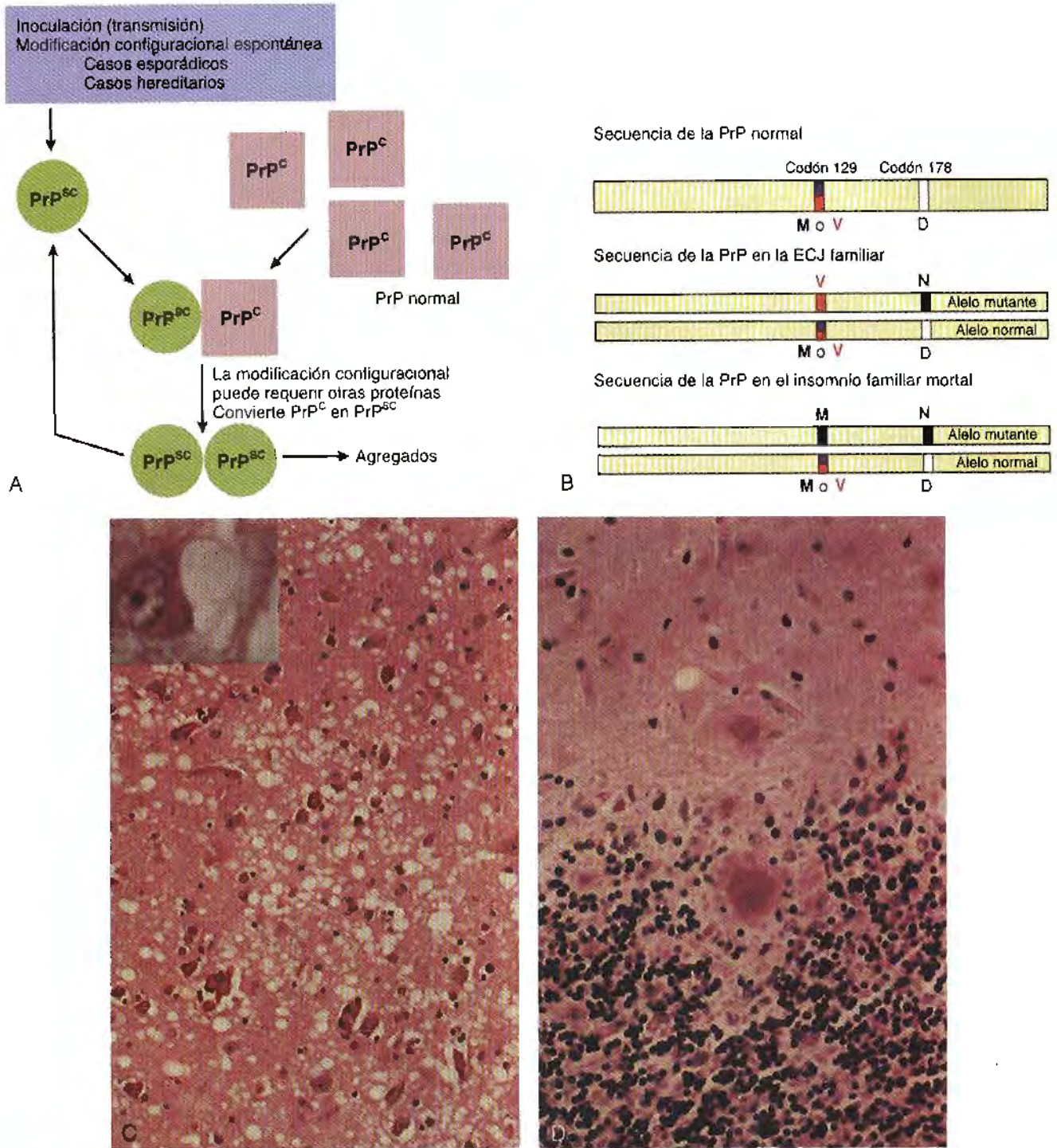


Figura 30-25

A. Mecanismo propuesto para la conversión de la PrP<sup>C</sup> a través de interacciones proteína-proteína. Las moléculas iniciales de PrP<sup>Sc</sup> pueden aparecer por inoculación (como en los casos de transmisión directa) o a través de una modificación configuracional espontánea de velocidad extremadamente baja. El efecto de las mutaciones en la PrP (véase B) es el de incrementar la velocidad de la modificación configuracional una vez que la PrP<sup>Sc</sup> es capaz de reclutar y convertir otras moléculas de PrP<sup>C</sup> en la forma anómala de la proteína. Aunque este modelo no incluye la implicación de otras proteínas, es posible que puedan existir otras proteínas que desempeñen un papel crucial en la conversión de PrP<sup>C</sup> en PrP<sup>Sc</sup>.

B. Estructura básica de la proteína PrP con puntos importantes de mutación (codón 178) y polimorfismo asociado a la enfermedad (codón 129). En las personas normales, el codón 178 codifica Asp (D) y el codón 129 codifica Met (M) o Val (V). En algunas formas familiares de la enfermedad, la mutación modifica el codón 178 hacia Asn (D178N). Cuando el alelo que contiene la mutación D178N también presenta una Val en el codón 129, el paciente desarrolla la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ). Por el contrario, cuando el alelo D178N presenta una Met en el codón 129, el cuadro clínico es el del insomnio familiar mortal.

C. Aspecto histológico en la ECJ con alteración esponjiforme en la corteza cerebral. *Recuadro*, neurona con vacuolas observada a gran aumento.  
 D. Corteza cerebelosa con placas de kuru (tinción con ácido peryódico de Schiff [PAS]) que representan agregados de PrP<sup>Sc</sup>.

La acumulación de PrP<sup>sc</sup> en el tejido neural parece ser la causa de las alteraciones patológicas en estas enfermedades, aunque no se sabe cuáles son los mecanismos a través de los cuales este material da lugar a la aparición de vacuolas citoplásmicas con muerte neuronal.

**MORFOLOGÍA.** La progresión de la demencia en la ECJ es habitualmente tan rápida que existe poca o ninguna indicación de atrofia cerebral. En el estudio histológico, el hallazgo patognomónico es una transformación **espongiforme** de la corteza cerebral y a menudo también de la sustancia gris profunda (caudado, putamen); esta transformación espongiforme consiste en un proceso multifocal que da lugar a la formación difusa de vacuolas pequeñas y aparentemente vacías, de diversos tamaños, en el neuropilo y a veces en el pericarion de las neuronas (Fig. 30-25B). En los casos avanzados, se observa una pérdida neuronal intensa, gliosis reactiva y, en ocasiones, expansión de las zonas de vacuolización hasta formar espacios quísticos («estado esponjoso»). No existe infiltración inflamatoria. La microscopía electrónica demuestra que las vacuolas son intracitoplásmicas y que están rodeadas por membrana. Se localizan en las prolongaciones neuronales y gliales. Las **placas de kuru** son depósitos extracelulares de proteína anómala conglomerada; presentan positividad con la tinción de rojo Congo y con la de PAS, y en los casos de GSS aparecen en el cerebelo (Fig. 30-25C); se observan con abundancia en la corteza cerebral de los casos de variante de ECJ. A diferencia de otras enfermedades producidas por priones, el insomnio familiar mortal no muestra alteraciones de tipo espongiforme, y su alteración más importante es una pérdida neuronal con gliosis reactiva en los núcleos ventral anterior y dorsomedial del tálamo; la pérdida neuronal también es prominente en los núcleos olivares inferiores.

### Manifestaciones clínicas

**Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.** La ECJ es una enfermedad infrecuente, aunque bien caracterizada, que se manifiesta clínicamente en forma de demencia rápidamente progresiva. La mayor parte de los casos (aproximadamente, el 85 %) son esporádicos y tiene una incidencia anual mundial de aproximadamente 1 por cada millón de personas; también existen las formas familiares. La enfermedad presenta una incidencia máxima en el séptimo decenio de la vida. Existen casos bien establecidos de transmisión iatrogénica, debida principalmente a trasplante corneal, implantación profunda de electrodos y preparados contaminados de hormona de crecimiento humana. El cuadro clínico suele ser típico, con alteraciones iniciales sutiles en la memoria y la conducta, seguidas por una demencia rápidamente progresiva asociada a menudo con contracciones musculares espásticas involuntarias e intensas tras una estimulación súbita (mioclonía de estimulación). Una pequeña proporción de pacientes presenta signos de disfunción cerebelosa, que habitualmente se manifiestan como ataxia. La enfermedad es uniformemente mortal y tiene una duración promedio de sólo 7 meses, aunque algunos pacientes han sobrevivido durante varios años.

**Variante de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vECJ).** Desde 1995, han aparecido casos de enfermedad de tipo ECJ en el

Reino Unido<sup>77</sup>. Estos nuevos casos presentan algunas diferencias clínicas con los ejemplos típicos de ECJ en diversos aspectos importantes: la enfermedad afecta a adultos jóvenes, los trastornos de la conducta son llamativos en las fases iniciales de la enfermedad, y el síndrome neurológico evoluciona más lentamente de lo que se observa habitualmente en los pacientes con ECJ. En los casos que han sido estudiados mediante necropsia, los hallazgos neuropatológicos y moleculares de estos nuevos casos han sido similares a los de la ECJ, lo que sugiere que existe una fuerte relación entre ambos procesos. En ninguno de estos pacientes se han observado alteraciones en el gen *PRNP*. La posible relación entre la vECJ y la ingestión de carne de vacas con encefalopatía espongiforme bovina por parte del ser humano ha planteado un grave problema de salud pública<sup>78</sup>.

**Síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker.** El síndrome GSS es una enfermedad hereditaria con mutaciones en el gen *PRNP* que se inicia típicamente con una ataxia cerebelosa crónica seguida de una demencia progresiva. La evolución clínica es habitualmente más lenta que la de la ECJ, con progresión hasta la muerte varios años después del inicio de los síntomas.

**Insomnio familiar mortal.** El insomnio familiar mortal tiene esta denominación, en parte, debido a los trastornos del sueño que caracterizan a las fases iniciales<sup>79</sup>. En la evolución de la enfermedad, que típicamente dura menos de 3 años, los pacientes desarrollan otros signos neurológicos, como ataxia, alteraciones en el sistema nervioso autónomo, estupor y finalmente coma.

## ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES

Las *enfermedades desmielinizantes* del SNC son procesos adquiridos caracterizados por una lesión preferencial de la mielina, con preservación relativa de los axones. Los déficit clínicos se deben al efecto de la pérdida de mielina sobre la transmisión de los impulsos eléctricos a lo largo de los axones. La evolución natural de las enfermedades desmielinizantes está determinada, en parte, por la capacidad limitada del SNC para regenerar mielina normal y por el grado de alteración secundaria de los axones que se produce a medida que la enfermedad sigue su evolución.

Existen otros procesos patológicos que pueden afectar a la mielina. En la leucoencefalopatía multifocal progresiva, la infección de los oligodendrocitos por el virus JC da lugar a la pérdida de mielina (véase la sección de enfermedades infecciosas). Además, existen enfermedades hereditarias que alteran la síntesis y el metabolismo de la mielina. Estos trastornos se denominan *leucodistrofias* y se exponen junto con los trastornos metabólicos.

## Esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple (EM) se define clínicamente como un trastorno caracterizado por *episodios concretos de déficit neurológicos, separados en el tiempo y atribuibles a lesiones de la sustancia blanca que están separadas en el espacio*. Es el más frecuente de los trastornos desmielinizantes y tiene una preva-

lencia de aproximadamente 1 por cada 1000 habitantes en la mayor parte de Estados Unidos y Europa. El inicio del cuadro puede producirse a cualquier edad, aunque la aparición en la infancia o después de los 50 años es relativamente rara. Afecta a las mujeres con una frecuencia doble que a los hombres. En la mayoría de los pacientes, la EM evoluciona como una enfermedad con recidivas y remisiones, en la que aparecen episodios de déficit neurológicos durante períodos de tiempo cortos (días o semanas), con una remisión parcial gradual después de los mismos. La frecuencia de las recidivas tiende a disminuir con el paso del tiempo, pero hay un subgrupo de pacientes en los que se produce un deterioro neurológico constante.

**Patogenia.** La etiología y patogenia de la EM no han sido establecidas, aunque se han implicado factores ambientales, genéticos e inmunitarios. Diferentes poblaciones presentan incidencias distintas de EM, y algunos datos demuestran que la frecuencia de la EM aumenta con la distancia existente hasta el Ecuador. Sin embargo, algunos grupos que residen en zonas relativamente próximas pueden presentar tasas de incidencia divergentes. Los individuos adquieren el riesgo relativo correspondiente al entorno en el que han pasado sus primeros 15 años de vida<sup>80, 81</sup>. Se ha propuesto la presencia de un agente transmisible en la patogenia del trastorno, pero hasta el momento todos los intentos de identificar un virus bien caracterizado han resultado infructuosos<sup>82</sup>. Las influencias genéticas son también claramente manifiestas. El riesgo de presentar una EM es 15 veces mayor cuando se ha producido la enfermedad en un familiar de primer grado. El porcentaje de concordancia en los gemelos monocigotos es de aproximadamente un 25 %, con un porcentaje menor en los gemelos dicigotos. También ha sido bien establecida la relación genética de la susceptibilidad para la EM con el haplotipo extendido DR2 del complejo principal de histocompatibilidad. La base molecular que explique la influencia de este haplotipo concreto sobre el riesgo de presentar EM se desconoce; también pueden estar implicadas otras regiones cromosómicas.

Dada la prominencia de las células inflamatorias crónicas en y alrededor de las placas de EM, los mecanismos inmunitarios subyacentes a la destrucción de la mielina han sido objeto de una intensa investigación. La encefalomyelitis alérgica experimental es un modelo animal de EM en el que se produce desmielinización e inflamación tras la inmunización de los animales con mielina, diferentes proteínas de la mielina o ciertos péptidos procedentes de estas proteínas mielínicas. El trastorno experimental se puede transferir de manera pasiva a otros animales mediante células T que reconocen estos componentes de la mielina. El reclutamiento de células inflamatorias hacia las lesiones de EM está asociado con ciertas citocinas y con el incremento en la síntesis de diversas moléculas de adhesión leucocitaria por parte de las células endoteliales. El infiltrado en las placas y las regiones adyacentes del cerebro está constituido por células T (CD8 + y CD4+) y por macrófagos. Se cree que los macrófagos y las células T pueden causar una lesión en los oligodendrocitos. La lesión inducida por las células T citotóxicas CD4+ puede producirse a través de la vía del ligando Fas/Fas: los oligodendrocitos en las lesiones de EM expresan Fas, mientras que el ligando Fas está presente en las células T infiltrantes. A través de diversos experimentos, ha quedado claro que la aparición de lesiones de tipo EM requiere factores diferentes a los de la inmunidad mediada por células. En los pacientes con EM, el LCR presenta un incre-

mento en el nivel de inmunoglobulinas, y existen signos de lesión mediada por anticuerpos con alteración de la proteína oligodendroglial de la mielina.

**MORFOLOGÍA.** Debido a que la EM es una enfermedad de la sustancia blanca y la sustancia gris cubre la mayor parte de la superficie de los hemisferios, el estudio macroscópico de la parte externa de las circunvoluciones cerebrales suele ser normal. Por otra parte, se podrían encontrar signos de la enfermedad en la superficie del tronco encefálico (p. ej., en la base de la protuberancia) o a lo largo de la médula espinal, en donde los tractos de fibras mielínicas tienen un trayecto superficial; aquí, las lesiones pueden aparecer como **placas** múltiples, bien delimitadas, ligeramente deprimidas, con aspecto esmerilado y coloración grisácea o amarillenta, y con forma regular, tanto en la superficie externa como en los cortes (Fig. 30-26). En el tejido en fresco, estas zonas presentan una consistencia mayor que la sustancia blanca circundante (**esclerosis**). Las placas se pueden encontrar en toda la sustancia blanca del neuroeje; también se pueden extender hasta las estructuras de sustancia gris, debido a que presentan fibras mielínicas que las atraviesan, aunque su visualización en estas regiones es más difícil. El tamaño de las lesiones varía considerablemente, desde pequeños focos, que sólo se pueden reconocer en el estudio microscópico, hasta placas confluentes, que afectan a grandes porciones de los centros se-



Figura 30-26

Esclerosis múltiple. Corte del cerebro en fresco en el que se observa una placa de coloración marrón alrededor del asta occipital en el cuarto ventrículo.

miovaes. Con frecuencia, las placas aparecen en los lados de los ventrículos laterales, y se puede demostrar que siguen el curso de las venas paraventriculares cuando se inspecciona la superficie del propio ventrículo. También son frecuentes en los nervios ópticos y el quiasma, el tronco del encéfalo en sus tractos ascendentes y descendentes, el cerebelo y la médula espinal.

Las lesiones tienen unos bordes muy bien definidos microscópicamente (Fig. 30-27A). En una **placa activa**, hay signos de degradación activa de la mielina, con abundantes macrófagos que contienen restos con lípidos abundantes y positivos en la tinción del PAS. Se observan células inflamatorias, tanto linfocíticas como monocíticas, principalmente en forma de manguitos perivascularales y especialmente en el borde externo de la lesión (Fig. 30-27B). Las lesiones iniciales están a menudo centradas en las venas pequeñas. Dentro de una placa, hay una relativa preservación de los axones y una depleción de oligodendrocitos. Con el tiempo, quedan células astrocíticas que presentan alteraciones

reactivas. Cuando una lesión queda en reposo, se produce una disminución relativa del infiltrado celular inflamatorio y de los macrófagos. En el centro de una **placa inactiva**, no se observa mielina y hay pocos oligodendrocitos; en cambio, la proliferación astrocítica y la gliosis son evidentes. Los axones se pueden demostrar en las placas glióticas antiguas que muestran una intensa pérdida de mielina, aunque también están muy disminuidos en número (Fig. 30-27C).

En algunas placas de EM, **placas en sombra**, el borde entre la sustancia blanca normal y la afectada no está claramente delimitado. En este tipo de lesión, se pueden demostrar algunas vainas de mielina demasiado adelgazadas, especialmente en la parte externa del borde. Este fenómeno ha sido interpretado como signo de pérdida de mielina parcial e incompleta o como un intento de remielinización por los oligodendrocitos supervivientes. También se han observado fibras anormalmente mielinizadas en los bordes de placas típicas. Aunque estos hallazgos histológicos sugieren un potencial limitado

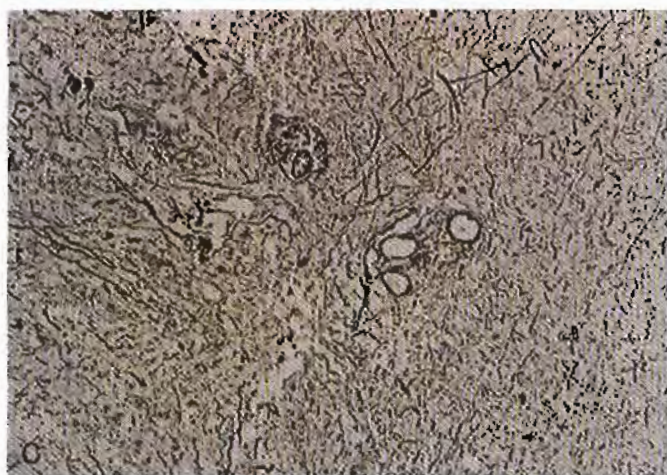
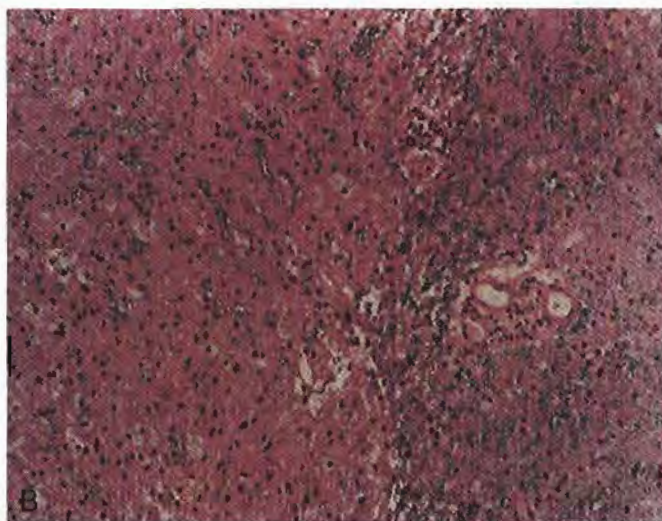
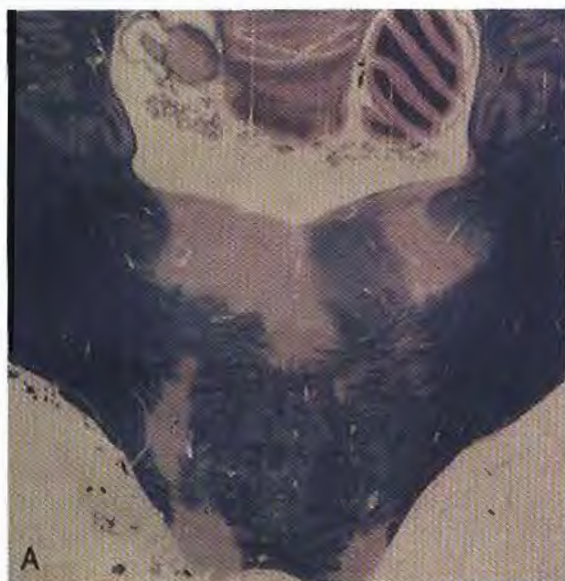


Figura 30-27

Esclerosis múltiple. A, Regiones de desmielinización no teñidas (placas de EM) alrededor del ventrículo lateral y en el lóbulo temporal (tinción para mielina). B, Corte histológico teñido para demostración de mielina en el que se observa el borde bien delimitado de una placa de desmielinización, así como manguitos linfocitarios perivascularales. C, La misma lesión teñida para demostración de axones, en la que se demuestra una preservación relativa de los mismos.



de remielinización en el SNC, los axones restantes en el interior de la mayor parte de las placas de EM permanecen sin remielinizarse. Los hallazgos anatomopatológicos son muy similares con independencia de la fase de evolución clínica de la enfermedad. En estudios de necropsia y estudios radiológicos con resonancia magnética se ha demostrado que existen formas subclínicas de la enfermedad y que algunas placas pueden ser clínicamente silentes incluso en pacientes sintomáticos.

**Manifestaciones clínicas.** Aunque las lesiones de la EM pueden aparecer en cualquier lugar del sistema nervioso central y, como consecuencia de ello, pueden inducir una amplia gama de síntomas, hay ciertas formas de presentación clínica que son frecuentes. La alteración de visión unilateral en un plazo de pocos días, que se debe a una afectación del nervio óptico (*neuritis óptica*, *neuritis retrobulbar*) es bastante frecuente como manifestación inicial de la EM. Sin embargo, sólo algunos de los pacientes con esta manifestación inicial evolucionan hacia una EM, con porcentajes que van del 10 al 50 %, según la población estudiada. La afectación del tronco encefálico produce signos de pares craneales, ataxia, nistagmo y oftalmoplejía internuclear por interrupción de las fibras del fascículo longitudinal medial. Las lesiones de la médula espinal causan trastornos motores y sensitivos en el tronco y los miembros, espasticidad y dificultades para el control voluntario de la función vesical.

El estudio del LCR en los pacientes con EM muestra una ligera elevación del nivel de proteínas y, en la tercera parte de los casos, existe una pleocitosis de grado moderado. La proporción de gammaglobulina está aumentada y la mayor parte de los pacientes con EM presenta *bandas oligoclonales*. Este incremento en el nivel de inmunoglobulinas en el LCR es el resultado de una proliferación de células B en el sistema nervioso; los epítomos diana de estos anticuerpos son muy variables.

## Variantes de la esclerosis múltiple

Algunos pacientes, en especial de origen asiático, presentan una enfermedad desmielinizante similar a la EM cuyos síntomas de presentación son neuritis óptica bilateral y afectación importante de la médula espinal. Esta enfermedad recibe el nombre de *neuromielitis óptica* o *enfermedad de Devic*. Estos pacientes pueden tener una evolución rápidamente progresiva (aproximadamente, un 20 %), con recaídas y remisiones, o un único episodio sin recaídas posteriores. El aspecto histológico de las lesiones de la enfermedad de Devic tiene las mismas características que el de la EM, aunque las lesiones son más destructivas y la afectación de la sustancia gris de la médula espinal puede ser llamativa. Otra variante diferenciada, la *EM aguda (forma Marburg)*, tiende a aparecer en individuos jóvenes y se caracteriza clínicamente por un curso fulminante en un período de varios meses. En el estudio anatomopatológico, las placas son grandes y hay una amplia destrucción de la mielina con una cierta pérdida axonal.

## Encefalomiелitis diseminada aguda y encefalomiелitis hemorrágica necrotizante aguda

La *encefalomiелitis diseminada aguda* (EMDA, encefalomiелitis perivenosa) es una enfermedad desmielinizante monofásica que aparece, bien después de una infección viral, bien, excepcionalmente, tras una vacunación viral. Es característico que los síntomas aparezcan una o dos semanas después de la infección previa e incluyan manifestaciones indicativas de una afectación encefálica difusa, con cefalea, letargia y coma, en vez de signos focales, como en la EM. Se produce una progresión rápida de los síntomas, con una evolución mortal en hasta un 20 % de los casos; en los demás pacientes la recuperación es completa.

La *encefalomiелitis hemorrágica necrotizante aguda* (EMHNA, leucoencefalitis hemorrágica aguda de Weston Hurst) es un síndrome fulminante de desmielinización del SNC que afecta típicamente a adultos jóvenes y niños. La enfermedad está precedida casi de manera invariable por un episodio reciente de infección del aparato respiratorio superior; en ocasiones se debe a *Mycoplasma pneumoniae*, aunque con frecuencia su causa es indeterminada. La enfermedad es mortal en muchos pacientes aunque algunos sobreviven con sintomatología residual mínima.

**MORFOLOGÍA.** En la EMDA, el examen macroscópico el cerebro muestra tan sólo una coloración grisácea alrededor de los vasos de la sustancia blanca. Sin embargo, microscópicamente, puede observarse una pérdida de mielina con una relativa preservación de los axones en toda la sustancia blanca. Las lesiones contienen también, en las fases iniciales, leucocitos polimorfonucleares, que dan paso de forma gradual a un infiltrado mononuclear. La degradación de la mielina se asocia a una acumulación de macrófagos cargados de lípidos.

La EMHNA presenta similitudes histológicas con la EMDA, entre ellas la distribución perivascular de la desmielinización y la diseminación difusa en todo el SNC (en ocasiones, con una gran confluencia de las lesiones). Sin embargo, las lesiones tienen un carácter mucho más devastador que las de la EMDA, con destrucción de vasos de pequeño calibre, necrosis diseminada de la sustancia blanca y la sustancia gris con hemorragia aguda, depósito de fibrina, abundantes neutrófilos, y linfocitos diseminados que se pueden reconocer en las zonas menos lesionadas y en los focos de desmielinización.

Las lesiones de la EMDA son similares a las inducidas por la vacunación de animales con componentes de la mielina o con las vacunas iniciales para la rabia que se preparaban a partir de encéfalos de animales infectados. Ello ha hecho pensar que la EMDA pueda corresponder a una reacción autoinmunitaria aguda frente a la mielina, y que la EMHNA pueda ser una variante hiperaguda, aunque no se han identificado antígenos que las desencadenen.

## Otras enfermedades desmielinizantes

La *mielinólisis protuberancial* (o *pontina*) *central* se caracteriza por pérdida de mielina, con conservación relativa de los axones y los cuerpos celulares neuronales, con un patrón aproximadamente simétrico, que afecta a la base de la protuberancia y a partes del tegmento pontino, pero no a las regiones subpiales y periventriculares. Pueden observarse lesiones más rostrales, pero es muy raro que el proceso atraviese la unión pontobulbar. Las lesiones extrapontinas en el compartimiento supratentorial se observan en casos raros. La presentación clínica de la mielinólisis protuberancial central es la de una cuádruplejía de evolución rápida; los estudios radiológicos permiten localizar la lesión en la base de la protuberancia. Se observa en diferentes contextos clínicos, como el alcoholismo, los desequilibrios electrolíticos u osmolares graves y el trasplante hepático ortotópico. La afección parece estar causada por una corrección rápida de la hiponatremia<sup>83</sup>; sin embargo, otras hipótesis patogénicas alternativas atribuyen el trastorno a una hiperosmolaridad sérica extrema o a algún otro desequilibrio metabólico.

La *enfermedad de Marchiafava-Bignami* es un trastorno infrecuente de la mielina, que se caracteriza por una lesión relativamente simétrica de las fibras centrales del cuerpo caloso y de la comisura anterior.

## ENFERMEDADES DEGENERATIVAS

Se trata de enfermedades de la sustancia gris caracterizadas principalmente por una *pérdida progresiva de neuronas* con alteraciones secundarias asociadas en las vías de sustancia blanca. Hay otras dos características que dan cierta unidad a este grupo. En primer lugar, el patrón de la pérdida neuronal es *selectivo y afecta a uno o varios grupos de neuronas, dejando intactos los demás*. En segundo lugar, *la enfermedad aparece sin ningún hecho desencadenante claro en un paciente que no presenta déficit neurológicos previos*. Los hallazgos neuropatológicos observados en las enfermedades degenerativas son muy diversos: en algunas de ellas hay alteraciones intracelulares con un cierto grado de especificidad (p. ej., cuerpos de Lewy, ovillos de degeneración neurofibrilar), mientras que en otras sólo hay una pérdida de las neuronas afectadas. Es conveniente agrupar las enfermedades degenerativas según las regiones anatómicas del encéfalo a las que afectan *principalmente*. Algunas enfermedades degenerativas dan lugar a una afectación prominente de la corteza cerebral, como la enfermedad de Alzheimer; otras están más restringidas a las zonas subcorticales y pueden cursar con trastornos del movimiento como temblor y discinesias.

### Enfermedades degenerativas que afectan a la corteza cerebral

La principal enfermedad degenerativa cortical es la *enfermedad de Alzheimer* y su principal manifestación clínica es la *demencia*, es decir, la pérdida progresiva de la función cognitiva, con independencia del estado de atención. Existen otras muchas causas de demencia, como la *enfermedad de Pick*, la

enfermedad vascular (demencia multiinfarto), la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y la neurosífilis. *La demencia no forma parte del envejecimiento normal y constituye siempre un proceso patológico.*

## ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La enfermedad de Alzheimer es la causa más frecuente de demencia en el anciano. Esta enfermedad suele manifestarse clínicamente por un deterioro insidioso de las funciones intelectuales superiores, con alteración del estado de ánimo y de la conducta. Posteriormente, se produce una desorientación progresiva, una pérdida de memoria y una afasia, que indican una disfunción cortical grave, y, finalmente, tras un período de 5 a 10 años, el paciente queda profundamente incapacitado, mudo e inmóvil. Es muy infrecuente que los pacientes presenten síntomas antes de los 50 años de edad, pero el aumento progresivo de la incidencia de la enfermedad en los decenios siguientes ha dado origen a importantes problemas médicos, sociales y económicos en países con un número creciente de personas ancianas. Cuando se analiza en función de los grupos de edad, se observa que las tasas de incidencia son de un 3 % para los individuos de 65 a 74 años, del 19 % para los de 75 a 84 años y del 47 % para los de 85 años o más<sup>64</sup>. La mayor parte de los casos son de aparición esporádica, aunque al menos un 5 a un 10 % son de carácter familiar. Se observan alteraciones anatomopatológicas idénticas a las de la enfermedad de Alzheimer en casi todos los pacientes con trisomía 21 que superan la edad de 45 años, y en muchos de ellos puede demostrarse clínicamente un declive de la función cognitiva. Aunque continúa siendo necesario un examen anatomopatológico del tejido encefálico para el diagnóstico definitivo de la enfermedad de Alzheimer, la combinación de la evaluación clínica con los métodos radiológicos modernos permite alcanzar una exactitud diagnóstica del 80 al 90 %.

**MORFOLOGÍA.** El examen macroscópico del encéfalo pone de manifiesto la presencia de un grado variable de atrofia cortical con un ensanchamiento de los surcos cerebrales que es más pronunciado en los lóbulos frontales, temporales y parietales. Cuando la atrofia es importante, se produce un agrandamiento ventricular de carácter compensador, secundario a la pérdida de parénquima (Fig. 30-28). Las principales alteraciones microscópicas de la enfermedad de Alzheimer son los **ovillos de degeneración neurofibrilar**, las **placas seniles (neuríticas)** y la **angiopatía amiloidea**. Todas ellas pueden estar presentes en menor grado en el cerebro de los individuos ancianos sin demencia. El diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer se basa en una correlación clinicopatológica entre el estado neurológico del paciente y las alteraciones neuropatológicas. Se han propuesto varios métodos diferentes que incluyen la evaluación de diferentes regiones del encéfalo y la aplicación de distintos métodos para estimar la frecuencia de placas y ovillos<sup>85,86</sup>.

Los **ovillos de degeneración neurofibrilar** son haces de filamentos situados en el citoplasma de las neuronas, que desplazan o rodean al núcleo. A menudo tienen una forma de «llama» alargada; en algunas



Figura 30-28

Enfermedad de Alzheimer con atrofia cortical más evidente en el hemisferio derecho, en donde se han quitado las meninges. (Cortesía del Dr. E.P. Richardson, Jr, Massachusetts General Hospital, Boston, MA.)

células, el entramado de fibras formando una cesta alrededor del núcleo adopta un contorno redondeado (ovillos globulares). Pueden observarse en forma de estructuras fibrilares basófilas con la tinción de HE, pero se ponen muy claramente de manifiesto con la tinción argéntica (Bielschowsky) (Figs. 30-29A y B). Es frecuente observarlos en las neuronas corticales, en especial en la corteza entorrinal, así como en otras localizaciones como las células piramidales del hipocampo, las amígdalas, el prosencéfalo basal y los núcleos del rafe. Los ovillos de degeneración neurofibrilar son insolubles y aparentemente difíciles de proteolizar *in vivo*, por lo que continúan siendo visibles en cortes tisulares en forma de ovillos «fantasma» o «sepulcrales» mucho después de la muerte de la neurona en la que se han originado.

Ultraestructuralmente, los ovillos están formados predominantemente por filamentos helicoidales emparejados junto con algunos filamentos rectos que parecen tener una composición parecida. Un componente importante de los filamentos helicoidales emparejados son las formas anormalmente hiperfosforiladas de la proteína tau, una proteína axonal asociada a los microtúbulos que facilita el ensamblaje de los propios microtúbulos. Otros antígenos que se han identificado en los filamentos helicoidales emparejados son la MAP2 (otra proteína asociada a los microtúbulos), la ubiquitina y el  $\beta$ -péptido amiloide ( $A\beta$ ; véase más adelante). Los filamentos helicoidales emparejados se encuentran también en las neuritas distróficas que forman las partes externas de las placas neuríticas, y en los axones que transcurren por la sustancia gris formando las **hebras del neuropilo**.

Aunque son característicos de la enfermedad de Alzheimer, los ovillos de degeneración neurofibrilar no son específicos de este trastorno, y se observan también en la parálisis supranuclear progresiva, la enfermedad de Parkinson postencefalítica y la esclerosis lateral amiotrófica-compleja de Guam de parkinsonismo/demencia. Probablemente se trata de la consecuencia final de diversos procesos fisiopatológicos celulares diferentes. Los ovillos de degeneración neurofibrilar y sus principales componentes reflejan una organización anormal de los elementos del citoesqueleto en las neuronas de los pacientes con enfermedad de Alzheimer.

Las **placas neuríticas** son colecciones focales, esféricas de extensiones neuríticas dilatadas y tortuosas, que se tiñen con plata (neuritas distróficas), alrededor de un núcleo amiloide central, a menudo con un halo claro que separa los componentes (Fig. 30-29C). El tamaño de las placas neuríticas varía entre 20 y 200  $\mu\text{m}$  de diámetro. Pueden observarse células de microglia y astrocitos reactivos en la periferia. Las placas pueden hallarse en el hipocampo y en las amígdalas, así como en el neocórtex, aunque generalmente se aprecia una relativa preservación de las cortezas motora y sensitiva primarias (característica ésta que también se observa en los ovillos de degeneración neurofibrilar). Pueden hallarse lesiones comparables en las zonas correspondientes de los cerebros de otros primates no humanos envejecidos. Las neuritas distróficas contienen filamentos helicoidales emparejados así como vesículas sinápticas y mitocondrias anormales. El núcleo amiloide, que puede teñirse con rojo Congo y con los métodos argénticos de Bielschowsky, contiene diversas proteínas anómalas. **El componente dominante del núcleo de la placa es el  $A\beta$ , un péptido de aproximadamente 40 a 43 residuos aminoácidos que procede de una molécula de mayor tamaño, la proteína precursora de amiloide (PPA)**. Otras proteínas, entre ellas los componentes de la cascada del complemento,  $\alpha$ 1-antitripsina, apolipoproteínas y una proteína denominada componente no amiloide de las placas (CNAP), están presentes en menor cantidad. La inmunotinción para el  $A\beta$  ha confirmado la existencia, en algunos pacientes, de depósitos del péptido amiloide que carecen de la reacción neurítica circundante. Estas lesiones, que reciben el nombre de **placas difusas**, se encuentran en zonas superficiales de la corteza cerebral, así como en los ganglios basales y la corteza del cerebelo. Es frecuente que cuando se encuentran placas difusas en la corteza cerebral, parezcan estar centradas alrededor de vasos pequeños o de agrupaciones de neuronas. Las placas difusas pueden corresponder a una fase más temprana del desarrollo de las placas neuríticas; pueden aparecer de forma asociada a signos claros de enfermedad de Alzheimer o bien de forma aislada.

La **angiopatía amiloide** es un acompañante casi invariable de la enfermedad de Alzheimer, aunque puede observarse también en cerebros de personas sin esta enfermedad (Fig. 30-29D). El amiloide vascular procede de los mismos precursores que los núcleos centrales de amiloide de las placas (PPA).

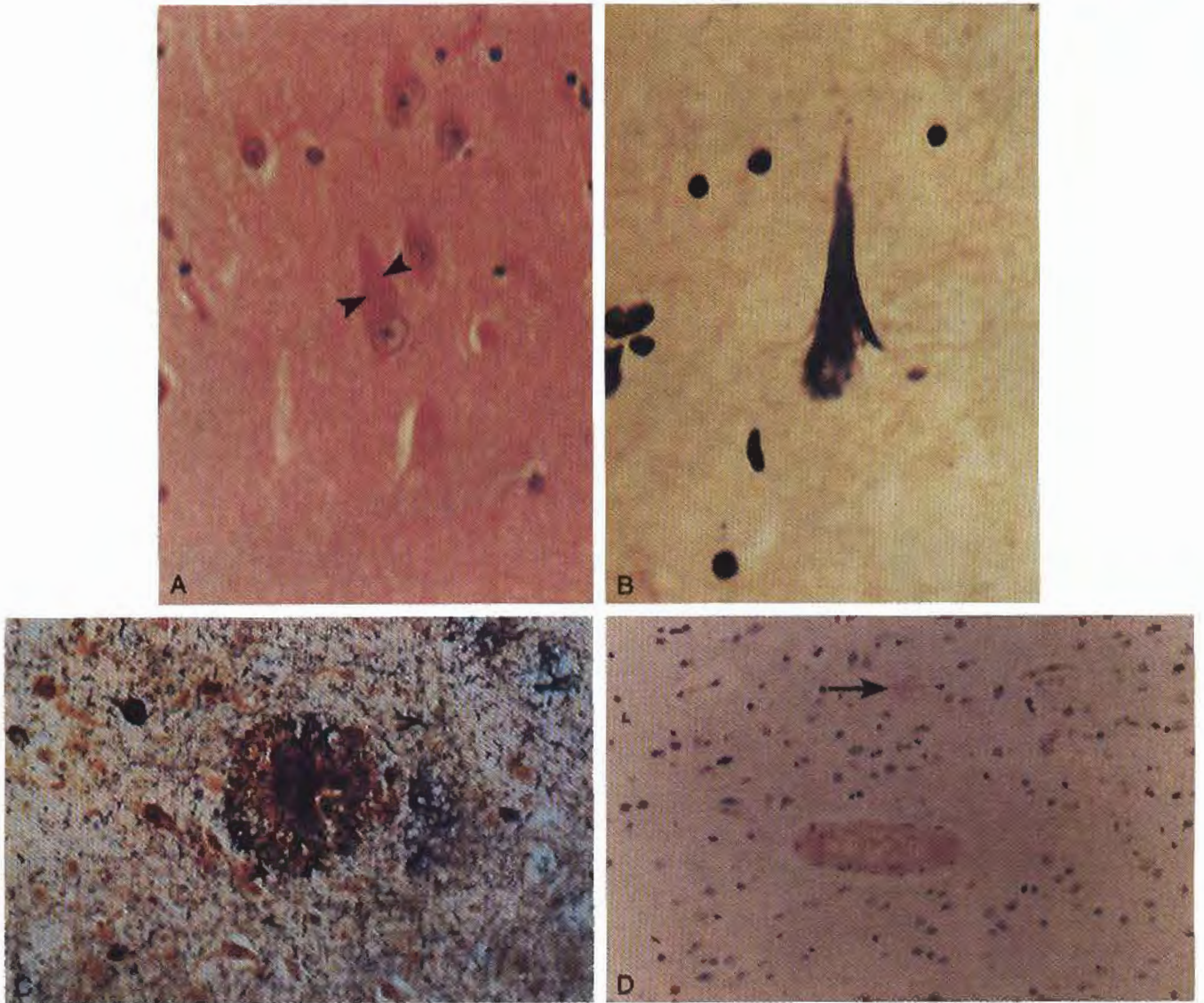


Figura 30-29

Enfermedad de Alzheimer. *A*, Ovillos de degeneración neurofibrilar (*puntas de flecha*) en el interior de las neuronas (HE). *B*, Tinción de plata en la que se observa un ovillo de degeneración neurofibrilar en el citoplasma neuronal. *C*, Placa neurítica con un borde de neuritas distróficas alrededor de una zona central con amiloide. *D*, Tinción de rojo Congo de la corteza cerebral en la que se observa depósito de amiloide en los vasos sanguíneos, así como la parte central de amiloide en una placa neurítica (*flecha*).

La **degeneración granulovacuolar** es la formación de vacuolas citoplásmicas intraneuronales claras, de pequeño tamaño (5  $\mu\text{m}$  de diámetro), que contienen cada una de ellas un gránulo argirófilo. Aunque se pueden observar en el envejecimiento normal, aparecen con mayor abundancia en el hipocampo y el bulbo olfatorio en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Los **cuerpos de Hirano**, que se observan especialmente en la enfermedad de Alzheimer, son cuerpos eosinófilos alargados y esmerillados, formados por tramas paracrystalinas de filamentos engarzados, cuyo componente principal es la actina. Se observan con mayor frecuencia en las células piramidales del hipocampo.

**Patogenia y genética molecular.** La patogenia de la enfermedad de Alzheimer, así como las relaciones temporales y fisiopatológicas que existen entre las diversas alteraciones morfológicas descritas, está siendo intensamente investigada. Aunque existe un cierto desacuerdo acerca de cuál puede ser el mejor correlato histológico de la demencia en los pacientes con enfermedad de Alzheimer, el número de ovillos de degeneración neurofibrilar se correlaciona mejor con el trastorno clínico que el número de placas neuríticas. Los marcadores bioquímicos que se han correlacionado con el grado de demencia son la disminución de la colina acetiltransferasa, la inmunorreactividad para sinaptofisina y la cantidad de amiloide.

**El papel que desempeña el amiloide (A $\beta$ ).** Aunque las placas con amiloide se correlacionan peor con la demencia y la

afectación clínica que los ovillos de degeneración neurofibrilar, la mayor parte de los trabajos de investigación actuales se han centrado en el papel que desempeña el amiloide debido a su relativa especificidad para la enfermedad de Alzheimer y debido también a la existencia de un efecto en los cuadros familiares de esta enfermedad. El amiloide  $A\beta$  que se deposita en la enfermedad de Alzheimer procede de la proteína de mayor tamaño PPA. La PPA es una proteína de función celular incierta que se sintetiza en una región transmembrana y que se expresa en la superficie celular (Fig. 30-30). Una forma soluble de la PPA se puede liberar en la superficie celular mediante fragmentación proteolítica por acción de una enzima denominada  $\alpha$ -secretasa; estas moléculas de PPA no pueden dar lugar al fragmento  $A\beta$  (Fig. 30-30). Sin embargo, la PPA de superficie puede sufrir endocitosis y entonces presenta varias formas de procesamiento en distintos compartimientos celulares. Una forma específica da lugar a la formación de los péptidos  $A\beta$ ; éstos están constituidos por fragmentos de 40 a 43 aminoácidos generados por la fragmentación en el extremo N-terminal hasta el principio de la región transmembrana, por acción de una enzima denominada  $\beta$ -secretasa, y por la fragmentación en la propia región transmembrana por acción de la enzima  $\gamma$ -secretasa. Existe una ligera variación en los puntos terminales de la proteólisis, de manera que las dos principales especies generadas presentan 40 ( $A\beta_{40}$ ) y 42 ( $A\beta_{42}$ ) aminoácidos. Los péptidos  $A\beta$  presentan agregación y dan lugar al amiloide que se observa en el parénquima cerebral y alrededor de los vasos. Los datos obtenidos *in vitro* sugieren que el  $A\beta$  y sus agregados tienen propiedades neurotóxicas y, por tanto, pueden contribuir a la patogenia de la demencia.

Una pequeña proporción de los casos de enfermedad de Alzheimer tiene carácter familiar (enfermedad de Alzheimer familiar), y las investigaciones genéticas sugieren que la PPA y su procesamiento hacia péptidos  $A\beta$  desempeñan un papel en la patogenia de estos casos<sup>89,90</sup>. El gen que codifica la PPA se localiza en el cromosoma 21, y varias formas de enfermedad de Alzheimer familiar se han relacionado con mutaciones en el gen PPA (Tabla 30-2). Estas mutaciones se localizan inmediatamente por fuera de la región  $A\beta$  de la molécula de PPA y dan lugar a un incremento en la producción de  $A\beta$ . Además, la aparición de la enfermedad de Alzheimer en pacientes con trisomía 21 se ha puesto en relación con un efecto de dosis genética e incremento en la producción de PPA y, por tanto, de  $A\beta$ . Otra mutación puntual en el gen PPA, que se ha

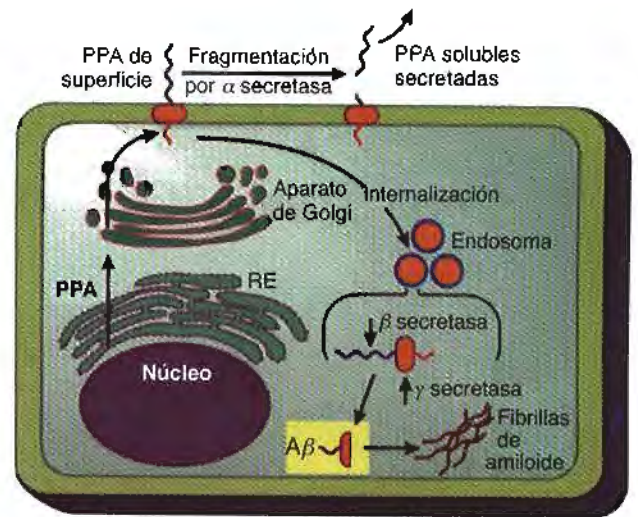


Figura 30-30

La proteína precursora del amiloide (PPA) es una proteína transmembrana: el movimiento celular de la PPA comprende la síntesis y maduración de la PPA en el retículo endoplásmico (RE) y en el aparato de Golgi, con expresión final en la superficie celular. La PPA de superficie puede ser procesada para generar PPA solubles secretadas, a través de la fragmentación por una  $\alpha$ -secretasa, o bien reinternalizada en un compartimiento endosómico. La generación de  $A\beta$  por las secretasas  $\beta$  y  $\gamma$  se puede producir en el endosoma y en otros compartimientos. Los fragmentos de  $A\beta$  forman las fibrillas de amiloide.

observado en varios grupos familiares holandeses da lugar a un depósito acelerado de amiloide en los vasos cerebrales con incremento en el riesgo de hemorragia y demencia, un cuadro que se ha denominado hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis (HCHA-forma holandesa).

**Presenilinas.** Otros dos loci genéticos relacionados con la enfermedad de Alzheimer familiar de inicio precoz han sido identificados en los cromosomas 14 y 1 (Tabla 30-2); probablemente, estos loci están en relación con la mayor parte de los grupos familiares con enfermedad de Alzheimer familiar de inicio precoz. Los genes localizados en ambos cromosomas codifican proteínas intracelulares fuertemente relacionadas, *presenilina-1* y *presenilina-2*<sup>91</sup>. Se han propuesto dos mecanismos para explicar el papel de las presenilinas. En primer lugar, las mutaciones en las presenilinas incrementan la pro-

Tabla 30-2. GÉNÉTICA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Cromosoma	Gen	Mutaciones/alelos	Mutaciones/alelos
21	Proteína precursora del amiloide (PPA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mutaciones únicas con sentido equivocado</li> <li>Mutación doble con sentido equivocado</li> <li>Trisomía 21 (efecto de dosificación génica)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>EAF de inicio precoz</li> <li>Aumento de la producción de <math>A\beta</math></li> </ul>
14	Presenilina-1 (PS1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mutaciones con sentido equivocado</li> <li>Mutación por separación</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>EAF de inicio precoz</li> <li>Aumento de la producción de <math>A\beta</math></li> </ul>
1	Presenilina-2 (PS2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mutaciones con sentido equivocado</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>EAF de inicio precoz</li> <li>Aumento de la producción de <math>A\beta</math></li> </ul>
19	Apolipoproteína E (APOE)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alelo <math>\epsilon 4</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aumento en el riesgo de padecer EA</li> <li>Disminución de la edad de inicio de la EA</li> </ul>

EA, enfermedad de Alzheimer; EAF, enfermedad de Alzheimer familiar.

ducción de  $A\beta$ , especialmente  $A\beta$  42, proporcionando una relación patogénica para el depósito de amiloide. En segundo lugar, la presenilinas son también dianas para la acción de las proteasas caspasa activadas durante la apoptosis, lo que sugiere un papel de estas proteínas en la muerte neuronal<sup>92</sup>.

**Apolipoproteína E.** Aparte de estos loci en los que las mutaciones dan lugar a la enfermedad de Alzheimer, un alelo ( $\epsilon 4$ ) del gen de la apolipoproteína E (ApoE) en el cromosoma 19 incrementa el riesgo de enfermedad de Alzheimer y disminuye la edad de inicio de la enfermedad. Las personas con el alelo  $\epsilon 4$  están excesivamente representadas en los grupos de población de pacientes con enfermedad de Alzheimer, en comparación con poblaciones control. ApoE se puede unir a  $A\beta$  y está presente en las placas, aunque no se ha establecido el mecanismo por el que este alelo incrementa el riesgo de enfermedad de Alzheimer. También se ha observado que una mutación en el gen de la  $\alpha_2$ -macroglobulina incrementa el riesgo de enfermedad de Alzheimer<sup>129</sup>.

**Manifestaciones clínicas.** La evolución de la enfermedad de Alzheimer es lenta pero imparable, con un curso sintomático que dura más de 10 años. Los síntomas iniciales son el olvido fácil y otros trastornos de la memoria; al evolucionar la enfermedad, aparecen otros síntomas como déficit del lenguaje, pérdida de la destreza matemática y pérdida de las habilidades motoras aprendidas. En las fases finales de la enfermedad de Alzheimer, el paciente puede presentar incontinencia, mutismo e incapacidad para caminar. Habitualmente, el cuadro terminal de estos pacientes es alguna enfermedad intercurrente, como una neumonía.

## ENFERMEDAD DE PICK

La enfermedad de Pick (atrofia lobar) es una demencia progresiva, infrecuente y distintiva, que se caracteriza clínicamente por el inicio precoz de alteraciones de la conducta junto con trastornos de la personalidad (signos del lóbulo frontal) y del lenguaje (signos del lóbulo temporal).

**MORFOLOGÍA.** En la enfermedad de Pick, el cerebro presenta invariablemente una atrofia pronunciada, aunque con frecuencia asimétrica, de los lóbulos frontales y temporales, con una notable preservación de los dos tercios posteriores de la circunvolución temporal superior y sólo excepcionalmente una afectación del lóbulo parietal u occipital. Esta atrofia puede ser intensa y reducir las circunvoluciones a estructuras muy finas (aspecto en «borde de cuchillo»). Este patrón de **atrofia lobar** es con frecuencia lo bastante prominente como para diferenciar la enfermedad de Pick de la de Alzheimer en el examen macroscópico. Además de la atrofia cortical localizada, hay también a menudo una atrofia de los núcleos caudado y putamen.

Microscópicamente, la pérdida neuronal tiene su máxima intensidad en las tres capas externas de la corteza. Algunas de las neuronas supervivientes pueden presentar una tumefacción característica (**células de Pick**) o pueden contener **cuerpos de Pick**, que son unas inclusiones filamentosas citoplásmicas, redondeadas u ovaladas, que son sólo débilmente eosinófilas pero que se tiñen intensamente con métodos argénticos. Ultraestructuralmente, están for-

madas por neurofilamentos, retículo endoplásmico vesiculoso y filamentos helicoidales emparejados que inmunocitoquímicamente son similares a los que se encuentran en la enfermedad de Alzheimer. A diferencia de los ovillos de degeneración neurofibrilar de la enfermedad de Alzheimer, los cuerpos de Pick no sobreviven a la muerte de la neurona que los alberga y no persisten como marcadores de la enfermedad. En algunos casos con características clínicas típicas y hallazgos macroscópicos de atrofia lobar, no es posible detectar la presencia de células de Pick ni de cuerpos de Pick; no obstante, estos casos se clasifican como enfermedad de Pick.

## Enfermedades degenerativas de los ganglios basales y del tronco encefálico

Las enfermedades que afectan a estas zonas del cerebro se asocian con frecuencia a trastornos del movimiento, como rigidez, posturas anormales y corea. En general, pueden clasificarse según se manifiesten por una reducción de los movimientos voluntarios o por una abundancia de movimientos involuntarios. Los ganglios basales y, especialmente, la vía nigroestriada desempeñan un papel importante en el sistema de las vías sinápticas reguladoras positivas y negativas que modulan la retroacción del tálamo sobre la corteza motora. Los trastornos más importantes en este grupo son los asociados al parkinsonismo y la corea de Huntington.

## PARKINSONISMO

El parkinsonismo es un síndrome clínico caracterizado por disminución de la expresión facial, postura encorvada, lentitud del movimiento voluntario, marcha festinante (pasos progresivamente más cortos y acelerados), rigidez y temblor en «cuenta de monedas». *Este tipo de alteración motora se observa en diversos trastornos que tienen en común una lesión del sistema dopaminérgico nigroestriado.* El parkinsonismo puede ser inducido también por fármacos y drogas que afectan a este sistema, y en especial por los antagonistas de la dopamina y productos tóxicos. Las principales enfermedades que afectan al sistema nigroestriado son:

- La enfermedad de Parkinson idiopática.
- La parálisis supranuclear progresiva.
- La degeneración corticobasal.
- La atrofia de sistemas múltiples, un grupo de trastornos en el que se incluye la degeneración nigroestriada, la atrofia olivopontocerebelosa y el síndrome de Shy-Drager.
- El parkinsonismo postencefálico, que se observó tras la pandemia de gripe que se produjo entre 1914 y 1918, y que en la actualidad es extraordinariamente infrecuente.

## ENFERMEDAD DE PARKINSON IDIOPÁTICA (EPI) (PARÁLISIS AGITANTE)

Este diagnóstico se establece en los pacientes con un parkinsonismo progresivo en los que no hay una etiología tóxica

u otra causa conocida. La enfermedad aparece a una edad avanzada. Aunque no hay ninguna prueba de que exista un componente genético de la enfermedad en la mayor parte de los casos, puede aparecer en forma de rasgo autosómico dominante. Además del trastorno del movimiento, existen otras alteraciones de la función mental no tan bien caracterizadas, entre las que se puede incluir la demencia.

**Patogenia.** Las extensiones de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra van a parar al núcleo estriado, y su degeneración en la enfermedad de Parkinson se asocia a una reducción del contenido de dopamina en este núcleo. La intensidad del síndrome motor es proporcional al déficit de dopamina, que puede corregirse, al menos en parte, mediante un tratamiento de reposición con L-dopa (el precursor inmediato de la dopamina), dado que el estriado no es en sí mismo el objetivo principal de la enfermedad; a diferencia de la dopamina, la L-dopa puede atravesar la barrera hematoencefálica. Sin embargo, el tratamiento no revierte las alteraciones morfológicas ni detiene la progresión de la enfermedad, y cuando ésta se produce, el tratamiento farmacológico tiende a perder eficacia y los síntomas resultan más difíciles de controlar.

Se produce un síndrome parkinsoniano agudo y una destrucción de las neuronas de la sustancia negra tras la exposición a la MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina), un contaminante de la síntesis ilegal de análogos psicoactivos de la meperidina. Para la toxicidad de la MPTP es necesaria una acción de la monoamino oxidasa B. Los ensayos clínicos realizados con inhibidores de esta enzima ponen de manifiesto un ritmo de progresión clínica más lento en los pacientes con una EPI en fase inicial.

En algunos grupos familiares con herencia autosómica dominante, se han relacionado con la EPI algunas mutaciones en el gen de la  $\alpha$ -sinucleína<sup>93</sup>. Esta proteína está presente en las terminales presinápticas y es la proteína precursora del componente no amiloideo de las placas, la proteína no amiloidea que se observa en las placas de la enfermedad de Alzheimer (véase anteriormente). En la EPI se puede detectar en la inclusión característica, el cuerpo de Lewy.

**MORFOLOGÍA.** Desde el punto de vista anatomopatológico, los signos macroscópicos típicos son una **palidez de la sustancia negra** (Fig. 30-31) y del *locus coeruleus*. En el examen microscópico se observa una pérdida de las neuronas catecolaminérgicas pigmentadas en estas regiones, junto con gliosis; pueden observarse **cuerpos de Lewy** (Fig. 30-31C) en algunas de las neuronas restantes. Se trata de inclusiones eosinófilas intracitoplásmicas, redondas o alargadas, que a menudo tienen un núcleo denso rodeado por un reborde más pálido. Ultraestructuralmente, los cuerpos de Lewy están formados por unos filamentos finos, densamente empaquetados en el núcleo, pero bastante sueltos en el borde, y los estudios realizados con anticuerpos han demostrado la presencia de antígenos de neurofilamentos, así como de ubiquitina y  $\alpha$ -sinucleína, en los mismos. Los cuerpos de Lewy pueden hallarse también en las células colinérgicas del núcleo basal de Meynert, que presenta una importante pérdida neuronal (en especial, en pacientes con función mental anormal), así como en otros núcleos del tronco encefálico. Se observan inclusiones similares, aunque no tan bien definidas, en las neuronas corticales cerebrales, en especial en la circunvolución del cíngulo y la parahipocámpica. Estos **cuerpos de Lewy corticales** son demostrables con inmunocitoquímica para ubiquitina y  $\alpha$ -sinucleína.

**Manifestaciones clínicas.** Dado el defecto bioquímico bien caracterizado en la EPI, se ha intentado el tratamiento mediante trasplante neural. Se ha obtenido mejoría clínica en pacientes con EPI o con enfermedad de Parkinson inducida por MPTP tratados mediante implantes estereotáxicos de tejido mesencefálico fetal en el estriado<sup>94,95</sup>. Otros abordajes neuroquirúrgicos actuales de esta enfermedad son la realización estratégica de lesiones en otras zonas del sistema extrapiramidal para compensar la pérdida de la función nigroestriada.

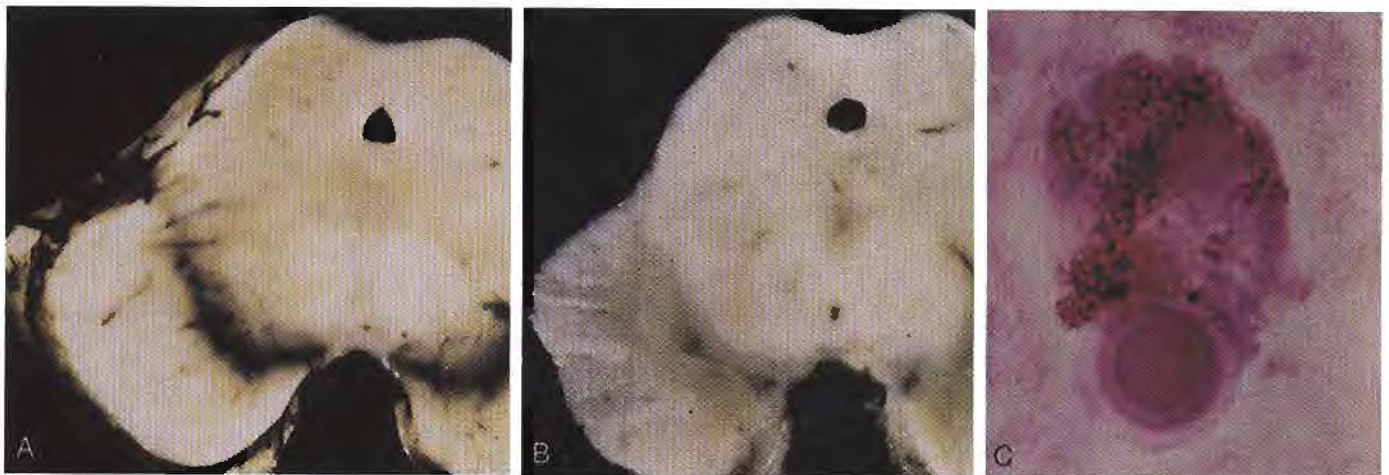


Figura 30-31

Enfermedad de Parkinson (EP). A, Sustancia negra normal. B, Sustancia negra con despigmentación en la EP idiopática. C, Cuerpos de Lewy en una neurona de la sustancia negra, con coloración rosada brillante. (A y B, Cortesía del Dr. R. Kim.)

Aproximadamente, el 10 al 15% de los pacientes con EPI desarrolla un cuadro de demencia con una incidencia mayor al avanzar la edad<sup>2</sup>. Aunque muchos pacientes presentan también signos patológicos de enfermedad de Alzheimer (o, con menos frecuencia, de otras enfermedades degenerativas), la demencia en otros pacientes se atribuye a la diseminación difusa de los cuerpos de Lewy, especialmente en la corteza cerebral, las amígdalas y las neuronas del tronco encefálico (*enfermedad con cuerpos de Lewy difusa*).

## PARÁLISIS SUPRANUCLEAR PROGRESIVA

Esta enfermedad se caracteriza clínicamente por: rigidez del tronco con desequilibrio y distonía de la nuca; parálisis pseudobulbar y alteraciones del lenguaje; trastornos oculares, entre ellos parálisis de la mirada vertical que evoluciona a dificultad en todos los movimientos oculares, y demencia progresiva de grado leve en la mayor parte de los pacientes. El inicio de la enfermedad suele darse entre el quinto y séptimo decenio de la vida; afecta a los varones con una frecuencia, aproximadamente, doble de la de las mujeres, y a menudo conduce a la muerte en un plazo de 5 a 7 años desde su inicio.

**MORFOLOGÍA.** Se observa una importante pérdida neuronal en el globo pálido, el núcleo subtalámico, la sustancia negra, los tubérculos cuadrigéminos, la sustancia gris periacueductal y el núcleo dentado del cerebelo. En la mayor parte de las regiones afectadas se observan ovillos neurofibrilares, y se ha observado que las neuronas de la corteza cerebral contienen proteínas tau. Aunque el análisis ultraestructural revela la presencia de filamentos rectos de 15 nm, en vez de los filamentos helicoidales emparejados que se observan en la enfermedad de Alzheimer, algunos de los epitopos (isoformas de la proteína tau) son los mismos que los de los ovillos de degeneración neurofibrilar de la enfermedad de Alzheimer.

## DEGENERACIÓN CORTICOBASAL

Ésta es una enfermedad que afecta a personas de edad avanzada, que muestra una considerable heterogeneidad clínica y neuropatológica, y que se caracteriza por rigidez extrapiramidal, trastornos motores asimétricos (movimientos espásticos de los miembros, «mano extraña») y disfunción cortical sensitiva (apraxias, trastornos del lenguaje); el deterioro cognitivo se produce en fases tardías y sólo en algunos casos<sup>2,96,97</sup>. En el estudio macroscópico, se observa atrofia cortical con afectación predominante de las zonas motora, premotora y lóbulo parietal anterior. Las regiones corticales muestran pérdida neuronal intensa, gliosis y neuronas «balonizadas» (acromasia neuronal), que se pueden destacar mediante técnicas de inmunohistoquímica para demostración de neurofilamentos fosforilados. Se ha detectado inmunoreactividad para proteína tau en astrocitos, neuronas de los ganglios basales y, de manera variable, en neuronas corticales<sup>98,99</sup>. La sustancia negra y el *locus coeruleus* presentan pérdida de neuronas pigmentadas e inclusiones argirófilas similares a las que se observan en la parálisis supranuclear progresiva.

## ATROFIA MULTISISTÉMICA

Aunque esta denominación se aplicó originalmente a una amplia gama de enfermedades neurodegenerativas que afectan a múltiples «sistemas» neurales, en la actualidad se utiliza para describir un grupo de trastornos caracterizados por la presencia de *inclusiones citoplásmicas gliales*, que aparecen típicamente en el citoplasma de los oligodendrocitos<sup>62</sup>. Estas inclusiones se pueden demostrar mediante métodos de impregnación argéntica y con técnicas de inmunohistoquímica para diversos antígenos (tau, ubiquitina y  $\alpha$ B-cristalina); son ultraestructuralmente diferentes de las inclusiones que se observan en otras enfermedades neurodegenerativas, y están compuestas principalmente por túbulos de 20 a 40 nm. Se pueden observar inclusiones similares en el citoplasma de las neuronas, en ocasiones en núcleos neuronales y gliales, y también en axones. Parece que las inclusiones citoplásmicas gliales pueden aparecer en ausencia de pérdida neuronal, lo que sugiere que pueden representar la principal alteración anatomopatológica<sup>100,101</sup>.

Las diferentes entidades clínicas (degeneración nigroestriada, síndrome de Shy-Drager y atrofia olivopontocerebelosa) que se pueden clasificar en el grupo de atrofia de múltiples sistemas se distinguen por sus características clínicas y por la correspondiente distribución anatómica de las lesiones, aunque en algunos casos se puede observar un solapamiento de las alteraciones clínicas y anatomopatológicas.

### *Degeneración nigroestriada*

Clínicamente, la degeneración nigroestriada es similar a la EPI en su forma de presentación, pero el trastorno del movimiento es, en este caso, relativamente resistente al tratamiento con L-dopa, y las alteraciones neuropatológicas son distintas. Hay una atrofia macroscópicamente visible del núcleo caudado y el putamen; microscópicamente, ambos núcleos presentan una pérdida neuronal, en especial de neuronas pequeñas, y una gliosis notable. También se produce una pérdida de neuronas pigmentadas, en particular en la zona compacta de la sustancia negra, pero no se observan cuerpos de Lewy. El resultado de este patrón de degeneración neuronal selectiva es una ausencia tanto de las extensiones dopaminérgicas (procedentes de la sustancia negra) como de sus neuronas diana (situadas en el núcleo estriado); la L-dopa no puede impulsar, pues, la neurotransmisión por esta vía, como ocurre en el tratamiento de la EPI. Algunos de estos pacientes presentan también signos de degeneración pontocerebelosa o de disfunción del sistema autónomo.

### *Síndrome de Shy-Drager*

El síndrome de Shy-Drager es un cuadro clínico extrapiramidal que combina disfunción del sistema nervioso autónomo (hipotensión ortostática, impotencia, trastornos de la secreción sudorípara y salival, alteraciones pupilares) y parkinsonismo. Algunos casos son neuropatológicamente similares a la EPI, con presencia de cuerpos de Lewy, mientras que otros son parecidos a la degeneración nigroestriada, con una intensa pérdida neuronal. Todos los casos tienen en común una disfunción simpática por degeneración de neuronas en la columna intermediolateral de la médula espinal.



### Atrofia olivopontocerebelosa

La atrofia olivopontocerebelosa es una degeneración del sistema cerebeloso que presenta coincidencias con los otros casos de atrofia de múltiples sistemas. Clínicamente, los signos y síntomas son: ataxia, alteraciones en los movimientos oculares y somáticos, disartria y rigidez, aunque incluso en los grupos familiares afectados no existen dos casos que sean exactamente iguales. La forma de herencia también es muy variable; la mayor parte de los casos son autosómico dominante, aunque otros son autosómico recesivos y otros no tienen carácter familiar. El estudio macroscópico del encéfalo revela una atrofia de la base de la protuberancia debido a la pérdida de los núcleos de la misma. La corteza cerebelosa presenta una intensa pérdida de células de Purkinje, especialmente en las porciones laterales de los hemisferios. En las olivas inferiores, se observan alteraciones degenerativas secundarias (como en las atrofas corticales cerebelosas).

## ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

La enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno de herencia autosómica dominante que se caracteriza clínicamente por alteraciones progresivas de los movimientos y demencia, e histológicamente por degeneración neuronal en las neuronas del estriado. El trastorno del movimiento se denomina corea y consiste en movimientos espasmódicos e hiperkinéticos, en ocasiones distónicos, que afectan a todas las partes del cuerpo; los pacientes pueden desarrollar más adelante parkinsonismo con bradicinesia y rigidez. La enfermedad es inexorablemente progresiva, con una evolución media de aproximadamente 15 años hasta el fallecimiento.

**Patogenia.** El significado funcional de la pérdida de neuronas del estriado es la alteración en la regulación de los circuitos de los ganglios basales que modulan el sistema motor. La pérdida del estímulo inhibitorio del estriado (debida a la degeneración de las neuronas que contienen GABA) hacia la porción externa del globo pálido da lugar a un aumento en las aferencias inhibitorias al núcleo subtalámico. Esta inhibición del núcleo subtalámico impide que ejerzan sus efectos reguladores sobre la actividad motora y, por tanto, da lugar a coreoatetosis. La base estructural de las alteraciones cognitivas que acompañan a la enfermedad no ha sido aclarada.

El gen *HD*, localizado en 4p16.3, codifica una proteína (huntingtina) de 348 kD de masa molecular<sup>103</sup>. La región de codificación del gen contiene una repetición de trinucleótido CAG polimorfa que codifica una región poliglutamina de la proteína. El gen *HD* normal contiene 11 a 34 copias de la repetición; en los genes que causan la enfermedad, está aumentado el número de repeticiones de tripletes. Por tanto, esta enfermedad es un ejemplo de trastorno con «mutación por repetición de tripletes» que se expone en el Capítulo 6. Cuanto mayor es el número de repeticiones, antes se inicia la enfermedad. Durante la espermatogénesis se produce la expansión de las repeticiones, y la transmisión paterna se asocia con un inicio precoz en la siguiente generación (*anticipación*; Capítulo 6). Son infrecuentes las nuevas mutaciones, y la mayor parte de los casos aparentemente « esporádicos » se pueden relacionar con errores en la identificación paterna o con el fallecimiento del progenitor antes de la expresión de la enfermedad por su parte. Algunos progenitores no afectados pre-

sentan repeticiones extendidas que se extienden todavía más durante la transmisión a sus hijos.

La función biológica de la huntingtina y los mecanismos a través de los cuales las mutaciones dan lugar a enfermedad siguen siendo desconocidos, aunque están siendo intensamente estudiados<sup>104</sup>. Claramente, la proteína es esencial dado que la alteración del gen en el ratón da lugar a un fenotipo embrionario mortal precoz. En el tejido de los pacientes con EH se observa la proteína natural y la mutante. La repetición extendida de poliglutamina parece dar lugar a la agregación de proteínas y a la formación de inclusiones intranucleares (véase la Tabla 30-1 y el Capítulo 2). Además, la huntingtina podría ser una diana potencial para la caspasa 3, una proteasa asociada a la apoptosis neuronal.

**MORFOLOGÍA.** En el examen macroscópico, el encéfalo es pequeño y presenta una atrofia muy notable del núcleo caudado y, en menor medida, del putamen (Fig. 30-32). Secundariamente puede haber una atrofia del globo pálido, y se aprecia una dilatación de los ventrículos laterales y del tercer ventrículo. Es habitual que también haya atrofia del lóbulo frontal y, con menor frecuencia, del lóbulo parietal, aunque sólo en ocasiones afecta a la totalidad de la corteza.

Microscópicamente, se observa una intensa pérdida de neuronas del núcleo estriado; las alteraciones más notables son las que se encuentran en el núcleo caudado, en especial en la cola y las zonas más próximas al ventrículo. El putamen está menos afectado. Las alteraciones anatomopatológicas se desarrollan con una dirección medial a lateral en el caudado y dorsal a ventral en el putamen. El núcleo *accumbens* es la estructura mejor preservada. Están afectadas tanto las neuronas grandes como las pequeñas, pero la pérdida de estas últimas precede generalmente a la de las de mayor tamaño. Se aprecia una afectación manifiesta de las neuronas espinosas de tamaño medio que utilizan ácido  $\gamma$ -amino-

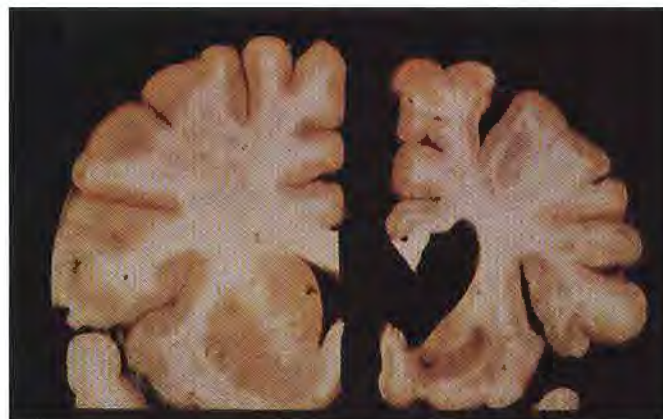


Figura 30-32

Enfermedad de Huntington (EH). Hemisferio normal, a la izquierda, en comparación con el hemisferio de un paciente con EH, a la derecha, con atrofia del estriado y dilatación ventricular. (Cortesía del Dr. J.-P. Vonsattel, Massachusetts General Hospital, Boston, MA.)

bufirico (GABA) y encefalina, o GABA y sustancia P, como neurotransmisores. Hay dos poblaciones neuronales que están relativamente preservadas en esta enfermedad: las neuronas positivas para la diacforasa, que contienen óxido nítrico sintasa, y las neuronas grandes positivas para la colinesterasa; ambas parecen actuar como interneuronas locales. También hay una gliosis fibrilar que parece mucho mayor que la que suele observarse como reacción a la pérdida neuronal. El grado de degeneración del núcleo estriado puede estar en relación con la intensidad de los síntomas clínicos.<sup>102</sup>

**Manifestaciones clínicas.** La edad de inicio suele estar en el cuarto o quinto decenios, y está en relación con la longitud de la repetición CAG en el gen *HD*. Los síntomas motores suelen anteceder al trastorno intelectual. La alteración del movimiento en la EH suele ser coreiforme, con movimientos espasmódicos involuntarios en todas las partes del cuerpo; son típicos los movimientos de retorciniento en las extremidades. Los primeros síntomas de disfunción cortical superior son el olvido fácil y los trastornos afectivos y del pensamiento, aunque el cuadro evoluciona progresivamente hacia una demencia grave. Los pacientes con EH muestran un riesgo importante de suicidio, aunque la causa de muerte natural más frecuente es la infección intercurrente. Ahora que se conoce la base genética de la enfermedad, es posible determinar si una persona con riesgo es portadora de la repetición extendida. Esto ha hecho que la EH represente un caso especial de discusión de aspectos éticos en el diagnóstico genético.

## Degeneraciones espinocerebelosas

Este grupo de enfermedades afecta, en un grado variable, a la corteza cerebelosa, la médula espinal, los nervios periféricos y otras regiones del neuroeje. Clínicamente, los pacientes presentan una combinación de ataxia cerebelosa y sensitiva, espasticidad y una neuropatía sensitivomotora periférica. Este es un grupo de enfermedades clínicamente heterogéneo que incluye varios cuadros bien definidos; los diferentes trastornos se pueden diferenciar según su patrón de herencia, edad al inicio y patrón de signos y síntomas. La degeneración de las neuronas sin alteraciones histológicas características se observa en las zonas afectadas y se acompaña de una gliosis de grado leve. El análisis genético sigue definiendo y subclasificando estas enfermedades.

### ATAXIAS ESPINOCEREBELOASAS

Este es un grupo de enfermedades genéticamente bien definidas que se caracterizan por un patrón de herencia autosómico dominante; signos y síntomas de afectación del cerebelo (ataxia progresiva), tronco, médula espinal y nervios periféricos; y distonía acompañada de parkinsonismo en algunas formas. De los distintos tipos genéticamente característicos que se han reconocido, cinco (tipos 1-3, 6 y 7) se deben a expansiones inestables de repeticiones CAG que codifican trectos de poliglutamina en diferentes proteínas<sup>103</sup>. Además, algunas otras formas de ataxia espinocerebelosa demuestran «anticipa-

ción», lo que sugiere que también pueden ser debidas a expansiones de repeticiones de trinucleótidos.

### Ataxia de Friedreich

Es una enfermedad autosómica recesiva que generalmente se inicia en el primer decenio de la vida con ataxia de la marcha seguida de torpeza manual y disartria. Los reflejos tendinosos profundos están deprimidos o ausentes, aunque característicamente se observa un reflejo plantar extensor. Están alterados los sentidos de posición de las articulaciones y de vibración, y en ocasiones existe pérdida de la sensibilidad dolorosa, térmica y táctil ligera. La mayor parte de los pacientes desarrolla pie cavo y cifoescoliosis. Se observa una elevada incidencia de cardiopatía con arritmias cardíacas e insuficiencia cardíaca congestiva. En aproximadamente el 10 % de los pacientes existe una diabetes concomitante. La mayor parte de los pacientes queda confinado en una silla de ruedas aproximadamente a los 5 años del inicio de la enfermedad; la causa de muerte es una infección pulmonar intercurrente o una afectación cardíaca.

El gen que codifica la ataxia de Friedreich se localiza en el cromosoma 9q13, y en la mayor parte de los casos existe una expansión de repetición de trinucleótidos GAA en el primer intrón de un gen que codifica una proteína denominada frataxina<sup>106</sup>. Las personas afectadas heredan formas anómalas del gen de la frataxina de ambos progenitores y muestran niveles extremadamente bajos de esta proteína. En algunos casos de ataxia de Friedreich, uno de los alelos mutantes es portador de una mutación de sentido equivocado o sin sentido.

**MORFOLOGÍA.** La médula espinal presenta una pérdida de axones y gliosis en las columnas posteriores, en las porciones distales de los tractos corticoespinales y en los tractos espinocerebelosos. Se observa degeneración de neuronas en la médula espinal (columna de Clarke), el tronco encefálico (núcleos de los pares craneales VIII, X y XI), cerebelo (núcleo dentado y células de Purkinje en el vermis superior) y, hasta cierto punto, en las células de Betz de la corteza motora. También muestran una disminución en número las neuronas de los grandes gonglios de las raíces posteriores; sus grandes axones mielinizados se dirigen en primer lugar a las raíces dorsales y a las columnas posteriores, sufriendo posteriormente una degeneración secundaria. El corazón aparece aumentado de tamaño y puede presentar adherencias pericárdicas. La destrucción multifocal de las fibras miocárdicas con inflamación y fibrosis se puede observar en aproximadamente la mitad de los pacientes que son estudiados mediante autopsia.

### Ataxia-telangiectasia

La ataxia-telangiectasia (Capítulo 8) es un trastorno autosómico recesivo que se caracteriza por un síndrome atáxico-discinético que se inicia en la primera infancia y que se debe a degeneración neuronal predominantemente en el cerebelo con aparición posterior de telangiectasias en conjuntiva y piel. Las células de los pacientes con esta enfermedad muestran un aumento de la sensibilidad frente a las anomalías cromosómicas inducidas por los rayos X; estas células siguen presentando re-

plicación del DNA lesionado en vez de interrumpirla y llevar a cabo la reparación o la apoptosis. El locus de la ataxia-telangiectasia en el cromosoma 11q 22-23 ha sido identificado como un gen de gran tamaño, *ATM*, que codifica una proteína con homología para el fosfoinositol 3-cinasa<sup>107</sup>. Se ha estimado que la frecuencia de portador de la ataxia-telangiectasia es del 1 %; en estas personas, el alelo mutado de ataxia-telangiectasia puede presentar un riesgo aumentado de cáncer, específicamente de cáncer de mama.

**MORFOLOGÍA.** Las alteraciones se observan predominantemente en el cerebelo, con pérdida de células de Purkinje y de células granulares; también existe degeneración de las columnas dorsales, los tractos espinocerebelosos y las neuronas del asta anterior, así como neuropatía periférica. Las lesiones telangiectásicas se han observado en el SNC además de la conjuntiva y la piel de la cara, el cuello y los brazos. Los núcleos de las células de muchos órganos (p. ej., células de Schwann en los ganglios de raíces posteriores y nervios periféricos, células endoteliales, pituiticos) muestran un aumento de tamaño grosero del núcleo que alcanza unas dimensiones entre dos y cinco veces las normales; estas células se denominan **anficitos**. Los ganglios linfáticos, el timo y las gónadas presentan hipoplasia.

**Manifestaciones clínicas.** La enfermedad evoluciona de manera progresiva hasta el fallecimiento del paciente en el segundo decenio de vida. Los pacientes acuden inicialmente al médico debido a infecciones senopolmonares recurrentes e inestabilidad en la marcha. Posteriormente aparecen disartria y alteraciones de los movimientos oculares. Muchos de los pacientes desarrollan tumores linfoides malignos (leucemia de células T, linfoma de células T); en algunos pacientes se han observado gliomas y carcinomas.

## Enfermedades degenerativas con afectación de las neuronas motoras

Las enfermedades degenerativas que afectan a las neuronas motoras constituyen un grupo de trastornos esporádicos que, con grados variables de intensidad, afectan a las

- *Neuronas motoras inferiores* en las astas anteriores de la médula espinal.
- *Neuronas motoras inferiores* en ciertos núcleos de pares craneales (V, VII, IX, XII; pero no a los que controlan los movimientos oculares, III, IV, VI).
- *Neuronas motoras superiores* (células de Betz) en la corteza motora.

Estas enfermedades afectan a todos los grupos de edad y su evolución es enormemente variable, desde una progresión muy lenta o una falta de progresión hasta cuadros rápidamente progresivos y mortales en un período de meses o pocos años. La desnervación de los músculos debida a la desaparición de las segundas neuronas motoras y sus axones da lugar a atrofia muscular, debilidad y fasciculaciones; las correspondientes alteraciones histológicas en el nervio y el músculo se exponen

en el Capítulo 29. Las manifestaciones clínicas son paresia, hiperreflexia, espasticidad y respuestas plantares extensoras (signo de Babinski). Los sistemas sensitivos y las funciones intelectuales no están afectados, aunque puede aparecer demencia.

## ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA (ENFERMEDAD DE LA NEURONA MOTORA)

Esta enfermedad se caracteriza por atrofia muscular neuronal (amiotrofia) e hiperreflexia por pérdida de las neuronas motoras inferior y superior en las astas anteriores de la médula espinal y en los tractos corticoespinales, respectivamente<sup>108</sup>. La enfermedad afecta a los varones con una frecuencia ligeramente superior a la de las mujeres y se manifiesta clínicamente en el quinto decenio de la vida o más adelante. Del 5 al 10 % de los casos tiene carácter familiar, con una herencia autosómica dominante.

**Patogenia.** La etiología y la patogenia de la esclerosis lateral amiotrófica se desconocen. En un subgrupo de casos familiares, el locus genético se ha localizado en el gen de la superóxido dismutasa de cohere-cinc (*SOD1*) en el cromosoma 21<sup>109</sup>. Se han identificado abundantes mutaciones con sentido erróneo que parecen generar un fenotipo de ganancia de función adverso. Los factores de crecimiento pueden impedir la apoptosis regulada de las neuronas motoras y sostener la supervivencia de estas células *in vitro*, y podrían estar implicados en la patogenia. Aunque no se han obtenido pruebas de que las alteraciones en los factores de crecimiento sean la causa de la esclerosis lateral amiotrófica, siguen siendo investigados como posibles agentes terapéuticos.

**MORFOLOGÍA.** En el estudio macrocscópico, las raíces anteriores de la médula espinal son deigadas; la circunvolución precentral presenta atrofia en los casos especialmente graves. El estudio microscópico muestra una disminución en el número de neuronas del asta anterior en toda la longitud de la médula espinal, con gliosis reactiva y pérdida de fibras mielínicas en las raíces anteriores. Se observan alteraciones similares en los casos con afectación de los núcleos hipogloso, ambiguo y motor trigeminal. Los músculos esqueléticos inervados por las neuronas motoras inferiores degeneradas presentan atrofia neurogénica. La destrucción de las primeras neuronas motoras da lugar a degeneración y palidez de la mielina en los tractos corticoespinales, especialmente evidente en los niveles segmentarios inferiores, pero detectable con estudios especiales en todo el sistema corticoespinal (Fig. 30-33).

**Manifestaciones clínicas.** Los síntomas iniciales son: debilidad asimétrica en las manos, que se manifiesta como caída de objetos y dificultad para realizar tareas motoras finas, y calambres y espasticidad en brazos y piernas. A medida que evoluciona la enfermedad, disminuyen la fuerza y masa musculares, y aparecen contracciones involuntarias de unidades motoras individuales que se denominan *fasciculaciones*. Finalmente, la enfermedad afecta a la musculatura respiratoria con brotes recurrentes de infección pulmonar. La intensidad de afectación de las neuronas primera y segunda es variable;

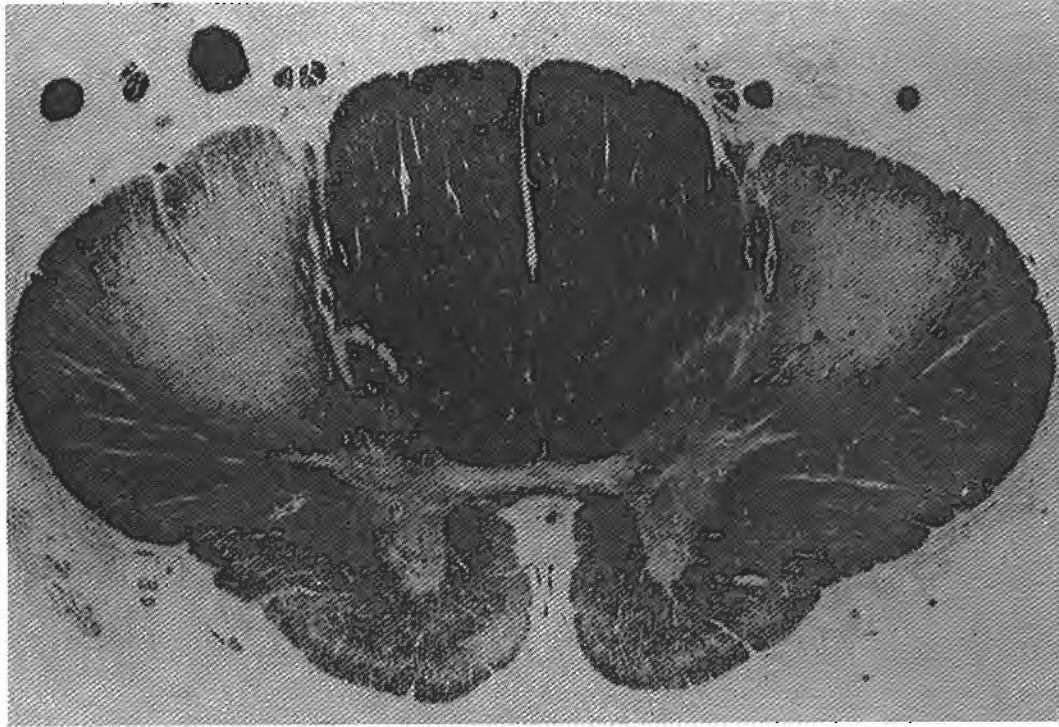


Figura 30-33

Esclerosis lateral amiotrófica. La médula espinal muestra pérdida de fibras mielínicas (ausencia de tinción) en los tractos corticoespinales. Las raíces anteriores son más pequeñas que las posteriores; a mayor aumento, se puede observar la pérdida de neuronas en el asta anterior (tinción de Woelcke para demostración de mielina).

el término *atrofia muscular progresiva* se aplica a los casos relativamente infrecuentes en los que predomina la afectación de la segunda neurona motora. En algunos pacientes, la degeneración de los núcleos motores craneales de la parte inferior del tronco encefálico se produce en fases iniciales y evoluciona rápidamente; es lo que se denomina *parálisis bulbar progresiva* o *esclerosis lateral amiotrófica bulbar*. En estos pacientes predominan las alteraciones en la deglución y la fonación, y la evolución clínica es inexorable en un período de 1 a 2 años. Los casos familiares presentan sintomatología en una fase más temprana que la mayor parte de los casos esporádicos, pero la evolución clínica es comparable.

#### ATROFIA BULBOESPINAL (SÍNDROME DE KENNEDY)

En la mayor parte de los casos observados, ésta es una enfermedad ligada al cromosoma X que aparece en la vida adulta y que se caracteriza clínicamente por amiotrofia distal en miembros y signos bulbares como atrofia y fasciculaciones de la lengua, con disfagia. Los pacientes presentan insensibilidad androgénica con ginecomastia, atrofia testicular y oligospermia. En el estudio microscópico, se observa degeneración de las segundas neuronas motoras en la médula espinal y el tronco encefálico. El defecto fundamental parece ser una expansión de repeticiones CAG que codifica una región poliglutamina en el receptor androgénico; se desconoce el mecanismo por el que este defecto da lugar a degeneración neuronal.

#### ATROFIA MUSCULAR ESPINAL

Este grupo de enfermedades afecta principalmente a las segundas neuronas motoras en los niños. Incluye varias entidades con patrones hereditarios y evolución clínica característicos, expuestas en el Capítulo 29.

#### ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO

Se trata de un subgrupo de las enfermedades metabólicas genéticas que afectan al sistema nervioso<sup>110</sup>. Algunas de ellas han sido comentadas ya en apartados anteriores de este libro (Capítulo 6), pero se revisará aquí brevemente su expresión en el sistema nervioso. Muchos de los trastornos hereditarios que afectan al sistema nervioso se expresan en niños que son normales al nacer pero que empiezan a retrasarse en algunos de los momentos clave del desarrollo durante el período neonatal y la infancia.

- Las *enfermedades por depósito neuronal* son en su mayor parte enfermedades autosómicas recesivas que comportan el déficit de una enzima específica del catabolismo de los esfingolípidos, mucopolisacáridos o mucolípidos. Se caracterizan por la acumulación del sustrato de la enzima, a menudo dentro de lisosomas neuronales, que causa la muerte de la neurona. La afectación neuronal cortical da lugar a una pérdida de la función cognitiva y también puede causar convulsiones. Generalmente no está clara la relación direc-

ta entre la sustancia acumulada y la lesión y muerte de la célula.

- Las *leucodistrofias* no presentan generalmente un depósito neuronal, sino más bien una afectación selectiva de la mielina (con alteración de la síntesis o el metabolismo). Algunos de estos trastornos afectan a las enzimas lisosomales, mientras que otros están en relación con las enzimas peroxisomales. La afectación difusa de la sustancia blanca da lugar al deterioro de la capacidad motora, espasticidad, hipotonía o ataxia. Aunque la mayor parte son trastornos autosómicos recesivos, la adrenoleucodistrofia, una enfermedad ligada al cromosoma X, constituye una notable excepción. Se han identificado subtipos o variantes para muchos de estos trastornos. Estas variantes pueden afectar a loci genéticos distintos y con frecuencia siguen el principio de que *cuanto más temprana es la edad de inicio, más grave es el déficit y la evolución clínica*.
- Las *encefalomiopatías mitocondriales* son un grupo de trastornos de la fosforilación oxidativa que habitualmente se deben a mutaciones en el genoma mitocondrial. Afectan característicamente a la sustancia gris y al músculo esquelético (Capítulo 29).

Las mucopolisacaridosis se exponen en el Capítulo 6.

## Leucodistrofias

### ENFERMEDAD DE KRABBE

Esta enfermedad es una leucodistrofia autosómica recesiva debida a un déficit de *galactocerebrósido β-galactosidasa*, que es la enzima necesaria para el catabolismo del galactocerebrósido para dar lugar a ceramida y galactosa. El déficit de galactocerebrósida *no* provoca una acumulación identificable de galactocerebrósido en las neuronas ni en la sustancia blanca. Parece más bien que una vía catabólica alternativa conduce a la eliminación de un ácido graso de esta molécula, dando lugar a unas concentraciones detectables de galactosil-esfingosina, un compuesto citotóxico que podría causar la lesión de los oligodendrocitos.

La evolución clínica es rápidamente progresiva, con un inicio de los síntomas a menudo entre los tres y los seis meses de edad. La supervivencia más allá de los dos años de edad es infrecuente. Los síntomas clínicos están dominados por los signos motores, consistentes en rigidez y debilidad, con un empeoramiento gradual de las dificultades de la alimentación. Se observa una pérdida gradual de la mielina y los oligodendrocitos en el SNC, y un proceso similar en los nervios periféricos. Las neuronas y los axones están relativamente preservados. Una característica peculiar de la enfermedad de Krabbe es la agregación de macrófagos alrededor de los vasos sanguíneos, en forma de células multinucleadas, o *células globoideas*.

### LEUCODISTROFIA METACROMÁTICA

Este trastorno se transmite con un patrón autosómico recesivo y se debe a un déficit de *arilsulfatasa A*. Esta enzima,

existente en diversos tejidos, separa el sulfato de los lípidos que lo contienen (sulfátidos), lo que constituye el primer paso de su degradación. El déficit de arilsulfatasa A da lugar a una acumulación de sulfátidos, especialmente de sulfatos de cerebrósido; no se sabe de qué forma esto conduce a una degradación de la mielina. El gen de la arilsulfatasa A ha sido localizado en el cromosoma 22q, y se ha descrito una gran cantidad de mutaciones.

Los subtipos clínicos identificados de este trastorno son una forma infantil tardía (la más frecuente), una forma juvenil y una forma del adulto. Las dos formas de inicio en la niñez suelen presentar síntomas motores y evolucionan hacia déficit mayores y la muerte al cabo de 5 a 10 años. En la forma del adulto, los síntomas psiquiátricos o cognitivos suelen ser la forma de presentación, y los síntomas motores aparecen más adelante en la evolución lenta de la enfermedad. Aunque no existe un tratamiento curativo conocido, recientemente se han obtenido resultados prometedores con el trasplante de médula ósea.

La alteración histológica más característica es la desmielinización con gliosis secundaria (Fig. 30-34). Se observan macrófagos con citoplasma vacuolado en toda la sustancia blanca. Las vacuolas rodeadas por membrana contienen es-



Figura 30-34

Leucodistrofia metacromática. La desmielinización es extensa. Las fibras subcorticales del hemisferio cerebral están respetadas (tinción de Luxol-PAS para demostración de mielina).

estructuras cristaloides complejas compuestas por sulfátidos; cuando se unen a ciertos colorantes, como el azul de toluidina, los sulfátidos desplazan el espectro de absorción del colorante, una propiedad que se denomina *metacromasia*. Se han observado alteraciones similares en el nervio periférico. La detección de material metacromático en la orina representa también un método sensible para establecer el diagnóstico.

## ADRENOLEUCODISTROFIA

Este trastorno, que presenta varias formas clínicamente y genéticamente características, es una enfermedad progresiva con síntomas debidos a la pérdida de mielina en el SNC y los nervios periféricos, así como a insuficiencia suprarrenal. En términos generales, las formas de inicio más temprano presentan una evolución más rápida. La forma ligada al cromosoma X se inicia habitualmente durante los primeros años escolares, con síntomas neurológicos e insuficiencia suprarrenal. La enfermedad es rápidamente progresiva y mortal. En los pacientes en los que se inicia más adelante, la evolución es más lenta y, cuando aparece en adultos, suele constituir un trastorno lentamente progresivo con afectación predominante del nervio periférico y con evolución en un período de decenios. El gen *ALD* codifica un miembro de la familia de proteínas transportadoras de los grupos de unión a ATP. Sin embargo, existe poca correlación entre la evolución clínica y las mutaciones subyacentes.

La enfermedad se caracteriza por la incapacidad para catabolizar adecuadamente los ácidos grasos de cadena muy larga (VLCFA) en el interior de los peroxisomas, con elevación de los niveles séricos de VLCFA. Existe pérdida de mielina con preservación relativa de las fibras subcorticales en U, acompañada de gliosis e infiltración linfocitaria. Se observa atrofia de la corteza suprarrenal con acumulación de VLCFA en las células restantes.

## ENFERMEDAD DE PELIZAEUS-MERZBACHER

Este trastorno es una leucodistrofia ligada al cromosoma X, que se inicia en la primera infancia o inmediatamente después del nacimiento y que se caracteriza por signos y síntomas debidos a una disfunción generalizada de la sustancia blanca. Se ha demostrado que esta enfermedad se debe a una mutación del gen de la proteína proteolípídica (*PLP*), una importante proteína de la mielina del SNC<sup>110,111</sup>. Aunque hay una pérdida casi completa de la mielina en los hemisferios cerebrales, pueden quedar algunas zonas mielinizadas que dan a los cortes histológicos un aspecto «atigrado» en las tinciones para la mielina.

## ENFERMEDAD DE CANAVAN

Esta enfermedad da lugar a una degeneración esponjosa de la sustancia blanca con células de tipo II de Alzheimer. Se ha identificado un déficit de la actividad de la aspartoacilasa en los miembros de las familias afectadas, y actualmente se piensa que ésta es la base bioquímica de esta enfermedad autosómica recesiva<sup>110,112</sup>.

## Encefalomiopatías mitocondriales

### ENFERMEDAD DE LEIGH

Esta enfermedad, que generalmente es un trastorno autosómico recesivo, se caracteriza por acidemia láctica, una detención del desarrollo psicomotor, problemas de alimentación, crisis convulsivas, parálisis de la musculatura ocular extrínseca y debilidad con hipotonía, entre la edad de uno y dos años. Generalmente, el trastorno causa la muerte del paciente en un plazo de 1 ó 2 años desde su inicio. Se han identificado diversas alteraciones bioquímicas, todas ellas en la vía mitocondrial de conversión del piruvato en ATP. En el estudio histológico, el encéfalo presenta múltiples zonas de destrucción bilaterales, con una proliferación de vasos sanguíneos, que afecta a la sustancia gris periventricular del mesencéfalo, el tegmento de la protuberancia, y las regiones periventriculares del tálamo y el hipotálamo.

### OTRAS ENCEFALOMIOPATÍAS MITOCONDRIALES

La *epilepsia mioclónica con fibras rojas rotas* es una enfermedad de transmisión materna en la que los pacientes presentan mioclonías, un trastorno convulsivo y signos de miopatía. Se ha relacionado con una mutación del gen de mtDNA correspondiente a un RNA de transferencia (tRNA) específico de las mitocondrias. Ello parece dar lugar a una alteración de la función de varios de los complejos oxidativos.

La enfermedad de *encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios de tipo ictus* es otro síndrome, con etiología similar, en el que los niños presentan episodios agudos de disfunción neurológica, alteraciones de tipo cognitivo y evidencia de afectación muscular con debilidad y acidosis láctica. Las alteraciones mitocondriales también se pueden detectar en los vasos cerebrales<sup>113</sup>.

La *neuropatía óptica hereditaria de Leber* es un ejemplo de enfermedad que tiene su base en el mtDNA y se asocia a una mutación puntual en un gen para una sola enzima, si bien hay genes nucleares que influyen en la expresión del trastorno.

## ENFERMEDADES METABÓLICAS TÓXICAS Y ADQUIRIDAS

Las enfermedades metabólicas tóxicas y adquiridas son una causa relativamente frecuente de enfermedad neurológica. Estos trastornos se exponen en el Capítulo 10, y aquí solamente se comentan los aspectos que tienen una importancia exclusivamente neurológica.

### Déficit de vitaminas

#### DÉFICIT DE TIAMINA (VITAMINA B<sub>1</sub>)

Como se ha comentado anteriormente (Capítulo 10), el déficit de tiamina puede dar lugar al trastorno clínico de evo-

lución lenta denominado *beriberi*. En ciertos pacientes, el déficit de tiamina puede conducir también a la aparición de síntomas psicóticos, que se inician de forma brusca en un síndrome denominado *encefalopatía de Wernicke*. Las fases agudas, si no se identifican y tratan adecuadamente, pueden ir seguidas de un trastorno prolongado y en gran parte irreversible, el *síndrome de Korsakoff*, caracterizado clínicamente por alteraciones de la memoria y *fabulación*. Dado que estos dos síndromes están tan estrechamente relacionados y pueden ser considerados etapas diferentes del mismo proceso, a veces se utiliza el término de síndrome de Wernicke-Korsakoff. Aunque es especialmente frecuente en el contexto del alcoholismo crónico, también puede observarse en pacientes con un déficit de tiamina debido a problemas gástricos, como un carcinoma, una gastritis crónica o vómitos persistentes. El tratamiento con vitamina B<sub>1</sub> pueden revertir las manifestaciones del síndrome de Wernicke, y representa la base para el tratamiento de la encefalopatía de inicio súbito o el coma mediante la administración de esta vitamina.

**MORFOLOGÍA.** La encefalopatía de Wernicke se caracteriza por la presencia de focos de hemorragia y necrosis en especial en los cuerpos mamilares pero también en zonas adyacentes al sistema ventricular, sobre todo el tercero y cuarto ventrículos. Las lesiones iniciales presentan capilares dilatados en estas áreas, con células endoteliales prominentes. Posteriormente, los capilares permiten la fuga de hematíes hacia el intersticio, produciendo áreas hemorrágicas que son macroscópicamente detectables con facilidad. Con el paso del tiempo, estas lesiones presentan una infiltración de macrófagos y aparición de un espacio quístico con macrófagos cargados de hemosiderina como signo permanente del proceso. Es en los pacientes con un síndrome de Korsakoff en los que predominan las lesiones crónicas con hemosiderina. Las lesiones del núcleo dorsal medial del tálamo son las que presentan al parecer una mejor correlación con la alteración de la memoria.

## DÉFICIT DE VITAMINA B<sub>12</sub>

Los efectos más graves y que pueden llegar a ser irreversibles del déficit de vitamina B<sub>12</sub> son los debidos a las lesiones que produce en el sistema nervioso. Los síntomas neurológicos pueden aparecer de forma subaguda, en el curso de unas semanas, inicialmente con una leve ataxia y entumecimiento y hormigueo en las extremidades inferiores, y pueden progresar rápidamente para dar lugar a una debilidad espástica de las piernas. Puede producirse una paraplejía completa, pero generalmente sólo en una fase más avanzada del curso de la enfermedad. Con un tratamiento inmediato de reposición vitamínica, cabe prever una mejoría clínica; sin embargo, si se ha instaurado una paraplejía completa, la recuperación es mala. En el estudio microscópico, el déficit de vitamina B<sub>12</sub> produce una hinchazón de las capas de mielina con vacuolas, lesión que, en las fases iniciales, empieza de forma segmentaria en el nivel dorsal medio de la médula espinal. Con el paso del tiempo, se produce una degeneración de axones de las vías ascendentes de los columnas posteriores y de las vías piramidales

descendentes. Aunque puede observarse una afectación aislada de vías descendentes o ascendentes en diversas enfermedades de la médula espinal, la degeneración combinada de las vías ascendentes y descendentes de la médula es característica del déficit de vitamina B<sub>12</sub> y ha motivado que se diera a este trastorno el nombre de *degeneración combinada subaguda de la médula espinal*.

## Secuelas neurológicas de los trastornos metabólicos

### HIPOGLUCEMIA

Dado que el cerebro necesita glucosa y oxígeno para su producción de energía, los efectos celulares de una disminución de la glucosa se parecen a los de la privación de oxígeno que se han descrito anteriormente. Algunas regiones cerebrales son más sensibles a la hipoglucemia que otras. Se produce una afectación selectiva de las neuronas piramidales grandes de la corteza cerebral que, cuando es de carácter grave, puede dar lugar a una necrosis pseudolaminar de la corteza cerebral que afecta predominantemente a los capas III a V. El hipocampo es también vulnerable a los efectos del agotamiento de glucosa, como lo es la hipoxia, y puede presentar una pérdida muy notable de neuronas piramidales en el sector de Sommer (área CA1 del hipocampo). Las células de Purkinje del cerebelo también son vulnerables a la hipoglucemia y, si el grado y duración de lo misma es de intensidad suficiente, puede producirse una lesión global de las neuronas en muchas áreas del encéfalo.

### HIPERGLUCEMIA

La hiperglucemia se produce la mayoría de las veces en el contexto de una diabetes mellitus insuficientemente controlada y puede asociarse a una cetoacidosis o a un coma hiperosmolar. El paciente presenta una deshidratación y entra en estado de confusión, estupor y finalmente coma. El agotamiento de líquidos debe corregirse de forma gradual, puesto que de lo contrario puede producirse un edema cerebral grave.

### ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

La patogenia de la encefalopatía hepática o el coma hepático se ha expuesto ya en el Capítulo 19. La respuesta celular del SNC en el coma hepático es predominantemente glial. Las alteraciones de Alzheimer tipo II son manifiestas en la corteza cerebral y los ganglios basales, así como en otras zonas de la sustancia gris subcortical, pero no se han identificado alteraciones estructurales en las neuronas.

## Cuadros tóxicos

Las alteraciones celulares y tisulares producidas por los agentes tóxicos se exponen en el Capítulo 2. En este capítulo, sólo se comentan los aspectos de diversos cuadros tóxicos cuya importancia es exclusivamente neurológica.

## MONÓXIDO DE CARBONO

Muchas de las alteraciones anatomopatológicas que se producen tras una exposición aguda al monóxido de carbono son las propias de la hipoxia. Así, son una consecuencia conocida de la exposición al monóxido de carbono las lesiones selectivas de las neuronas de las capas III y V de la corteza cerebral, el sector de Sommer del hipocampo y las células de Purkinje. Puede producirse también una necrosis bilateral del globo pálido, que es más frecuente en la hipoxia inducida por el monóxido de carbono que en la de otras causas.

## METANOL

Los signos anatomopatológicos de la toxicidad por metanol se observan la mayoría de las veces en la retina, en donde la degeneración de las células ganglionares puede causar ceguera. Se produce también una necrosis bilateral selectiva del putamen cuando la exposición es intensa. Hay algunos indicios de que el formiato, un importante metabolito del metanol, puede desempeñar un papel en la toxicidad retiniana.

## ETANOL

Aunque los efectos agudos son reversibles y no causan problemas neurológicos a largo plazo, el abuso crónico del alcohol se asocia a una gran variedad de problemas neurológicos. Dado que se acompaña de déficit nutricionales, resulta difícil determinar cuáles de los efectos «tóxicos» del consumo crónico de etanol constituyen un efecto directo del etanol y cuáles se deben a los déficit nutricionales secundarios. Los síntomas de disfunción cerebelosa del alcoholismo crónico se observan en aproximadamente el 1 % de los pacientes con antecedentes de consumo elevado de etanol de forma crónica, y consisten en un síndrome clínico de ataxia del tronco, marcha inestable y nistagmo. Las alteraciones histológicas son la atrofia y la pérdida de células granulosas, predominantemente en el vermis anterior (Fig. 30-35). En los casos avanzados, se produce una pérdida de células de Purkinje, que puede ser completa, y una proliferación de los astrocitos adyacentes (*gliosis de Bergman*) entre la capa de células granulosas que ha sufrido una pérdida



Figura 30-35

Degeneración cerebelosa de origen alcohólico. La porción anterior del vermis (parte superior de la figura) es atrofica, con aumento de la separación entre las circunvoluciones.

de neuronas y la capa molecular del cerebelo. El síndrome alcohólico fetal se expone en el Capítulo 11.

## RADIACIÓN

Los efectos retardados de la radiación aparecen como un cuadro sintomático de evolución más rápida correspondiente a masa intracraneal, con cefaleas, náuseas, vómitos y papiledema, en un intervalo de meses o años después de la radiación<sup>114</sup>. Las alteraciones anatomopatológicas consisten en grandes zonas de necrosis de coagulación con edema adyacente. Las lesiones típicas están restringidas a la sustancia blanca, y todos los elementos del interior de las mismas presentan necrosis, incluyendo astrocitos, axones, oligodendrocitos y vasos sanguíneos. En las zonas adyacentes a las áreas de necrosis de coagulación, se pueden detectar esferoides proteináceos y los vasos sanguíneos presentan engrosamiento parietal con depósito de material fibrinoide intramural. Además de la necrosis, la radiación también puede inducir la aparición de tumores. Habitualmente, estos tumores no se observan hasta transcurridos años desde la radioterapia, y pueden ser sarcomas poco diferenciados, gliomas y meningiomas.

### Lesión combinada por metotrexato y radiación

La toxicidad del metotrexato se produce la mayoría de las veces cuando el fármaco se ha administrado junto con la aplicación de radioterapia, ya sea de forma simultánea, ya sea con una separación en el tiempo. El intervalo de tiempo transcurrido entre los hechos desencadenantes y la aparición de los síntomas varía considerablemente, pero puede ser de hasta varios meses. Es frecuente que los síntomas progresen rápidamente una vez iniciados, y suelen empezar con somnolencia, ataxia y confusión. Aunque algunos pacientes presentan una recuperación funcional después del inicio de los síntomas, otros pueden entrar en coma y, excepcionalmente, la neurotoxicidad por metotrexato puede ser la causa de la muerte del paciente. No se han aclarado los mecanismos de estos efectos retardados del metotrexato.

La causa de los síntomas es la presencia de áreas focales de necrosis de coagulación en la sustancia blanca, a menudo adyacentes a los ventrículos laterales, aunque en ocasiones se localizan en otras zonas de la sustancia blanca. La necrosis se puede distribuir afectando a toda la sustancia blanca o al tronco encefálico. Los axones de las áreas adyacentes suelen estar dilatados y forman esferoides axonales. Los axones y los cuerpos celulares de la vecindad de las lesiones sufren mineralización distrófica, y también se observa gliosis.

## TUMORES

La incidencia anual de tumores del SNC oscila entre 10 y 17 por cada 100 000 personas, para los tumores intracraneales, y 1 a 2 por cada 100 000 personas, para los tumores intramedulares; aproximadamente, la mitad son tumores primarios y el resto tumores metastásicos. Los tumores del SNC representan el 20 % de todos los tumores malignos en la infancia. El 70 % de los tumores infantiles del SNC se origina en la fosa posterior, mientras que en el adulto una proporción comparable de tumores se origina en los hemisferios cerebrales por encima del tentorio<sup>3, 115-117</sup>.



Los tumores del sistema nervioso presentan características exclusivas que los diferencian de los procesos neoplásicos que se originan en otras localizaciones del organismo. En primer lugar, la distinción entre lesiones benignas y malignas es menos evidente en el SNC que en otros órganos. Algunos tumores gliales con características histológicas benignas, incluyendo una baja frecuencia de mitosis, uniformidad celular y crecimiento lento, pueden infiltrar grandes regiones del encéfalo, causando déficit clínicos graves y un pronóstico malo. En segundo lugar, la capacidad de extirpar quirúrgicamente los tumores gliales infiltrantes sin comprometer la función neurológica es limitada. En tercer lugar, la localización anatómica del tumor puede tener consecuencias mortales con independencia de su clasificación histológica; por ejemplo, un meningioma benigno puede dar lugar a parada cardiorrespiratoria al comprimir el bulbo raquídeo. Finalmente, el patrón de diseminación de los tumores primarios del SNC es diferente del que presentan otros tumores: incluso los gliomas más malignos no suelen metastatizar fuera del SNC. El espacio subaracnoideo constituye una vía para la diseminación de los tumores, de manera que los tumores muy anaplásicos y también los bien diferenciados pueden diseminarse en el encéfalo y la médula espinal cuando alcanzan las vías del LCR.

Los cuatro tipos principales de tumores cerebrales son:

- Gliomas.
- Tumores neuronales.
- Tumores poco diferenciados.
- Meningiomas.

## Gliomas

Los gliomas se originan en las células gliales y son *astrocitomas*, *oligodendrogliomas* y *ependimomas*.

## ASTROCITOMA

Existen varias categorías diferentes de tumores derivados de los astrocitos, como el astrocitoma fibrilar, el glioblastoma multiforme, el astrocitoma pilocítico y el xantastrocitoma pleomórfico, así como otros tipos más infrecuentes. Estos tumores presentan características histológicas típicas, zonas de localización preferente en el encéfalo, grupos de edad con afectación típica y una evolución clínica relativamente característica.

### *Astrocitomas fibrilares (difusos) y glioblastoma multiforme*

Estos tumores representan aproximadamente el 80 % de los tumores cerebrales primarios del adulto. Habitualmente, se localizan en los hemisferios cerebrales, aunque también pueden afectar al cerebelo, tronco encefálico y médula espinal, principalmente en pacientes entre el 4.º y el 6.º decenios de la vida. Los signos y síntomas de presentación más frecuentes son: convulsiones, cefaleas y déficit neurológicos focales relacionados con la localización anatómica del tumor. Los astrocitomas fibrilares muestran un espectro de diferenciación histológica que se correlaciona bien con la evolución clínica.

**MORFOLOGÍA.** Los **astrocitomas fibrilares difusos** son tumores bien diferenciados o bien evolucionan hacia formas menos diferenciadas y de alto grado de malignidad, que se denominan **astrocitoma anaplásico** y **glioblastoma multiforme**. El aspecto macroscópico del astrocitoma fibrilar difuso es el de un tumor mal delimitado, grisáceo e infiltrante, que expande y distorsiona el encéfalo sobre el que asienta (Fig. 30-36). El tamaño de estos tumores oscila entre unos pocos centímetros y lesiones masivas que sustituyen a todo un hemisferio. La superficie de corte del tumor puede ser dura a blanda y gelatinoso; se puede observar degeneración quística. En el glioblastoma multiforme, las variaciones en el aspecto macroscópico del tumor en cada región del mismo son características (Fig. 30-37). Algunas áreas son duras y blanquecinas, mientras que otras son blandas y amarillas (debido a la necrosis tisular), y otras presentan degeneración quística y hemorragia. El tumor puede aparecer bien delimitado del tejido cerebral adyacente, aunque siempre existe infiltración más allá de su borde externo.

Los estudios radiológicos muestran un efecto de masa así como alteraciones en el encéfalo adyacente al tumor, como edema. Los astrocitomas de alto grado presentan vasos patológicos «permeables» que, por tanto, se pueden demostrar cuando se inyecta medio de contraste en el sistema venoso.

En el estudio microscópico, los astrocitomas fibrilares bien diferenciados se caracterizan por un incremento leve o moderado en la densidad de núcleos gliales, un pleomorfismo nuclear variable y una trama de prolongaciones astrocitarias con positividad para GFAP, que hace que el fondo del tumor tenga un aspecto fibrilar. La transición entre el tejido neoplásico y el tejido normal es indistinguible, y se pueden observar células tumorales infiltrando el tejido normal a cierta distancia de la lesión principal. Los astrocitomas anaplásicos presentan regiones con mayor densidad celular y muestran un pleomorfismo nuclear más intenso que los astrocitomas fibrilares bien diferenciados; también presentan algunas células en mitosis y una cierta proliferación de los endotelios vasculares.

Cuando el astrocito neoplásico predominante tiene un citoplasma eosinófilo brillante con abundantes prolongaciones gruesas, se aplica la denominación de **astrocitoma gemistocítico**.

El **glioblastoma multiforme** presenta un aspecto histológico similar al del astrocitoma anaplásico con las características adicionales de *necrosis* y *proliferación vascular* o de *células endoteliales* en forma de ovillos de células endoteliales aglomeradas que protruyen en la luz vascular. Cuando la proliferación de células vasculares es muy intensa, el ovillo forma una estructura redondeada que se denomina **cuerpo glomeruloide** (Fig. 30-38). El factor de crecimiento de células endoteliales vasculares (VEGF), producido por los astrocitos malignos quizá en respuesta a la hipoxia, contribuye a esta forma característica de alteración vascular. En el glioblastoma multiforme, la necrosis presenta habitualmente un patrón en serpiente, y se observa en zonas de células tumorales muy atípicas agrupadas a lo largo de los bordes de las regiones necróticas, dando lugar a un patrón his-



Figura 30-36

Astrocitoma bien diferenciado. A, El tumor en el lóbulo frontal derecho ha expandido las circunvoluciones y las ha aplanado (flechas). B, Sustancia blanca expandida en el hemisferio izquierdo con aumento del grosor del cuerpo caloso y los fórmices.

tológico que se ha denominado en **pseudoempalizada** (Fig. 30-38).

En la afección denominada **gliomatosis cerebral**, los astrocitos neoplásicos infiltran múltiples regiones del encéfalo y, en ocasiones, todo él.

Los esquemas de grado histológico en los astrocitomas fibrilares tienen utilidad clínica para establecer el pronóstico y aplicar las opciones terapéuticas. El sistema de tres grados (astrocitoma bien diferenciado, astrocitoma anaplásico y glioblastoma multiforme) se utiliza con frecuencia; también es frecuente la utilización de un sistema de cuatro

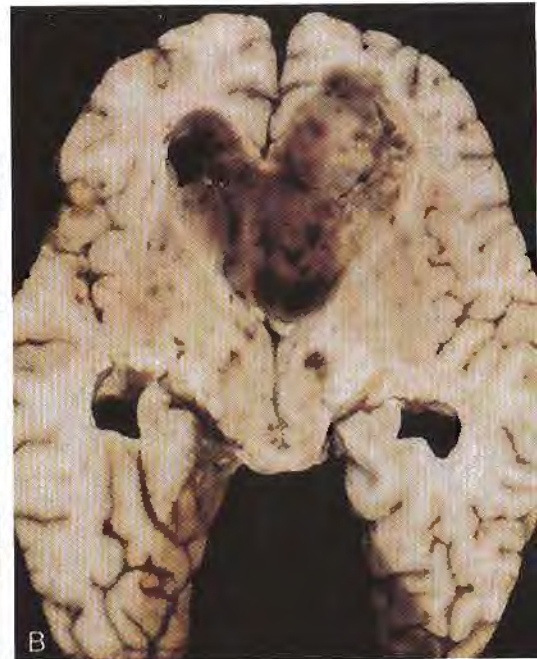
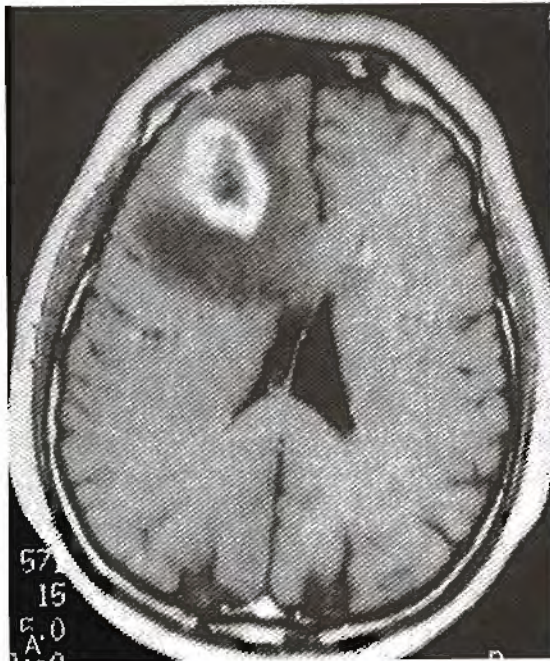


Figura 30-37

A, Tomografía computarizada (TC) de un gran tumor en el hemisferio cerebral, con captación de material de contraste e intenso edema peritumoral. B, Glioblastoma multiforme que aparece como una masa necrótica, hemorrágica e infiltrante.

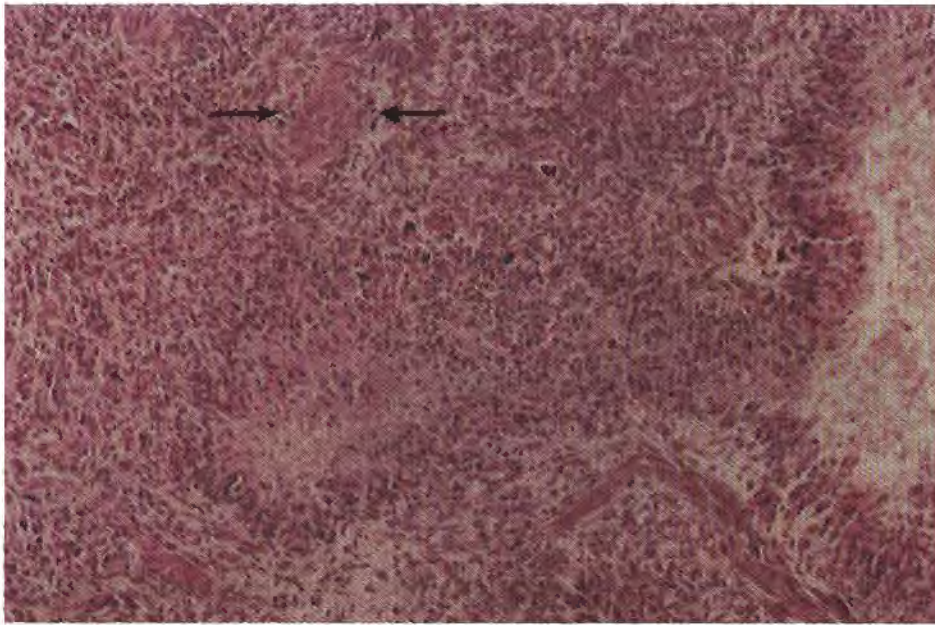


Figura 30-38

Glioblastoma multiforme. Focos de necrosis con pseudoempalizada de los núcleos de las células tumorales y con proliferación de células endoteliales, que forman una estructura «glomeruloides» (flechas).

grados (grados 1, 2, 3 y 4) según la presencia de alteraciones histológicas específicas (pleomorfismo nuclear, mitosis, proliferación de células endoteliales y necrosis)<sup>3, 117, 118</sup>. El marcador de proliferación Ki-67 también se ha utilizado para discriminar los grados de anaplasia en los astrocitomas y en otros tipos de tumores cerebrales<sup>119</sup>. Debido a que el rango de anaplasia celular en los astrocitomas fibrilares puede ser extremadamente variable en las distintas regiones del tumor, una única muestra pequeña de biopsia puede no ser representativa del tumor en su conjunto.

**Genética molecular.** Se ha observado que las alteraciones genéticas se relacionan con la progresión de los tumores astrocitarios desde un grado histológico bajo hasta alto grado, lo que forma parte de la evolución natural de la enfermedad en muchos pacientes<sup>120</sup>. Entre las alteraciones que se observan con mayor frecuencia en los astrocitomas de bajo grado están la inactivación del *p53* y la expresión excesiva de PDGF-A y su receptor. La transición hasta astrocitoma de alto grado se asocia a la alteración adicional de genes de supresión tumoral, el gen *RB*, el gen *p16/CDKN2A* y un supuesto gen supresor tumoral en el cromosoma 19q.

Aproximadamente, la tercera parte de los glioblastomas presenta mutación del gen *p53*; estos tumores se denominan *glioblastomas secundarios* y aparecen en pacientes más jóvenes cuyos tumores han evolucionado desde un astrocitoma de bajo grado. Otra tercera parte de los glioblastomas no presentan esta alteración, sino que muestran una amplificación del gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (*EGFR*). Esta anomalía se observa característicamente en pacientes de edad mayor con una historia clínica breve y sin signos de progresión desde un astrocitoma de bajo grado; estos tumores se denominan *glioblastomas primario o de novo*. El tercio restante de glioblastomas no muestra ninguno de estos patrones de alteraciones genéticas, y todavía no se han descubierto los cambios asociados a los mismos. Estos tipos genéticamente característicos de glioblastoma no se pueden diferenciar desde el punto de vista histológico, y no existe

certeza de que la supervivencia tras el diagnóstico sea diferente en los tres grupos<sup>121, 122</sup>.

**Manifestaciones clínicas.** Los síntomas de presentación de los astrocitomas dependen, en parte, de la localización de la lesión y de su velocidad de crecimiento. Los astrocitomas tienden a presentar una anaplasia mayor con el transcurso del tiempo. En los astrocitomas bien diferenciados, los síntomas pueden permanecer estáticos o evolucionar de manera lenta durante un número variable de años. Sin embargo, los pacientes presentan finalmente un período de deterioro clínico más rápido, que generalmente se correlaciona con la aparición de características anaplásicas y con un crecimiento más rápido del tumor. El pronóstico de los pacientes con glioblastoma es muy malo. Con las opciones terapéuticas actuales, que incluyen la resección quirúrgica, cuando ésta es posible, además de radioterapia y quimioterapia, la supervivencia media tras el diagnóstico es de sólo 8 a 10 meses; menos del 10 % de los pacientes permanece con vida al cabo de 2 años. La supervivencia es sustancialmente menor en los pacientes de mayor edad. Los astrocitomas bien diferenciados presentan una supervivencia media de más de 5 años.

#### *Astrocitoma pilocítico*

Estos astrocitomas se distinguen de los demás por su aspecto anatomopatológico y su conducta es casi invariablemente benigna. Es característico que aparezcan en niños y adultos jóvenes, y generalmente se encuentran en el cerebelo, aunque pueden darse también en el suelo y las paredes del tercer ventrículo, los nervios ópticos y, de forma muy ocasional, en los hemisferios cerebrales.

Macroscópicamente, un astrocitoma pilocítico es a menudo quístico, con un nódulo mural en la pared del quiste (Fig. 30-39); si es sólido, puede estar bien delimitado o, con menor frecuencia, puede ser infiltrante. En el examen microscópico, el tumor está formado por células bipolares con unas extensiones

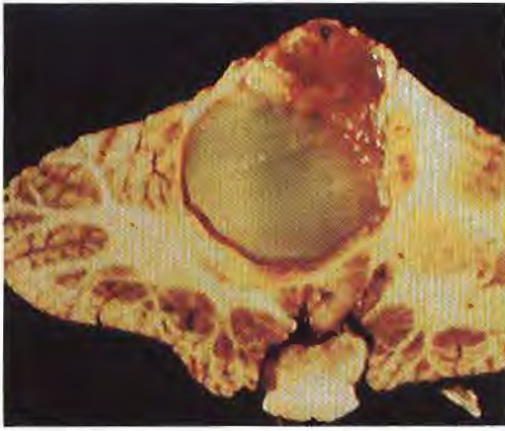


Figura 30-39

Astrocitoma pilocítico en el cerebelo con un nódulo tumoral en un quiste.

largas y finas, «en forma de pelos»; a menudo hay fibras de Rosenthal y microquistes. Se observa un aumento del número de vasos sanguíneos, frecuentemente con unas paredes engrosadas, pero ello no implica un pronóstico desfavorable; casi nunca hay necrosis ni mitosis.

Estos tumores son de crecimiento muy lento y algunos pacientes han sobrevivido más de 40 años después de una resección incompleta.

#### *Xantastrocitoma pleomórfico*

Este tumor se localiza con mayor frecuencia en la superficie del lóbulo temporal en niños y adultos jóvenes, habitualmente con antecedentes de convulsiones. En el estudio microscópico, el tumor está constituido por astrocitos neoplásicos, formas celulares lipidizadas y groseras, abundante reticulina e infiltrados de células inflamatorias crónicas. En algunas ocasiones presenta transformación anaplásica.

#### *Glioma del tronco encefálico*

Se trata de un subgrupo clínico de los astrocitomas, que aparecen la mayoría de las veces en los dos primeros decenios de la vida y constituyen alrededor del 20 % de los tumores cerebrales primarios en este grupo de edad. En la autopsia, aproximadamente el 50 % de ellos ha evolucionado hasta convertirse en glioblastomas. Con la radioterapia actual, la tasa de supervivencia a los 5 años para el conjunto del grupo, que incluye todos los grados de astrocitomas, es del 20 al 40 %.

## OLIGODENDROGLIOMA

Estos tumores constituyen, aproximadamente, un 5 a 15 % de los gliomas, y son más frecuentes en el cuarto y quinto decenios de la vida. Los pacientes pueden haber presentado manifestaciones neurológicas, a menudo con crisis convulsivas, durante varios años. Las lesiones se encuentran la mayoría de las veces en los hemisferios cerebrales, con una predilección por la sustancia blanca.

**MORFOLOGÍA.** Macroscópicamente, los oligodendrogliomas son unas masas grises, gelatinosas y bien delimitadas, a menudo con quistes, hemorragias focales y calcificaciones. En el estudio microscópico, el tumor está formado por láminas de células regulares con núcleos esféricos que contienen una cromatina finamente granular (similar a la de los oligodendrocitos normales) rodeada por un halo de citoplasma claro. Es característico que el tumor contenga una delicada red de capilares anastomosados. La calcificación, que se observa en hasta un 90 % de estos tumores, oscila entre la presencia de focos microscópicos y los depósitos masivos. Hasta el momento, no se han desarrollado marcadores inmunohistoquímicos fiables para el diagnóstico del oligodendroglioma.

**Manifestaciones clínicas.** En general, los pacientes con oligodendroglioma tienen un pronóstico mejor que el de los pacientes con astrocitomas. El tratamiento actual con cirugía y radioterapia permite un promedio de supervivencia de 5 a 10 años. Los pacientes con oligodendroglioma anaplásico tienen peor pronóstico. Se ha utilizado el término *glioma mixto* para designar las lesiones con regiones de oligodendroglioma y astrocitoma (con menos frecuencia, de algún otro componente glial).

## EPENDIMOMA Y TUMORES PARAVENTRICULARES RELACIONADOS

Los ependimomas aparecen a menudo junto al sistema ventricular revestido de ependimo, incluyendo el conducto central de la médula espinal, que a menudo está obliterado. En los dos primeros decenios de la vida, es característico que aparezcan cerca del cuarto ventrículo y constituyen un 5 a 10 % de los tumores cerebrales primarios en este grupo de edad. En el adulto, la médula espinal es su localización más frecuente.

**MORFOLOGÍA.** En el cuarto ventrículo, es característico que los ependimomas sean masas sólidas o papilares que se extienden desde el suelo del ventrículo (Fig. 30-40A). Aunque a menudo su delimitación es mejor que la de los astrocitomas, su proximidad a los núcleos vitales de la protuberancia y el bulbo raquídeo suele hacer que la extirpación completa sea imposible. En los tumores intramedulares, esta clara delimitación hace posible a veces una extirpación completa. Microscópicamente, los ependimomas están formados por células con núcleos regulares, redondos u ovalados, con abundante cromatina granular. Entre los núcleos, se observa un fondo fibrilar fino que puede ser muy denso. Las células tumorales pueden formar estructuras de tipo glandular («rosetas», canales) que se asemejan al conducto ependimario embrionario con prolongaciones largas y delicadas que van a parar a una luz (Fig. 30-40B); son más frecuentes las **pseudoroseas perivasculares** (Fig. 30-40B), en las que las células tumorales están dispuestas alrededor de vasos sanguíneos, con una zona intermedia formada por extensiones ependimarias finas dirigidas hacia la pared del vaso. Inmunoquímica, en alrededor del 50 % de los ependimomas puede demostrarse la presencia de GFAP. La mayoría de los tumores son bien diferenciados, pero existen también formas anaplásicas.

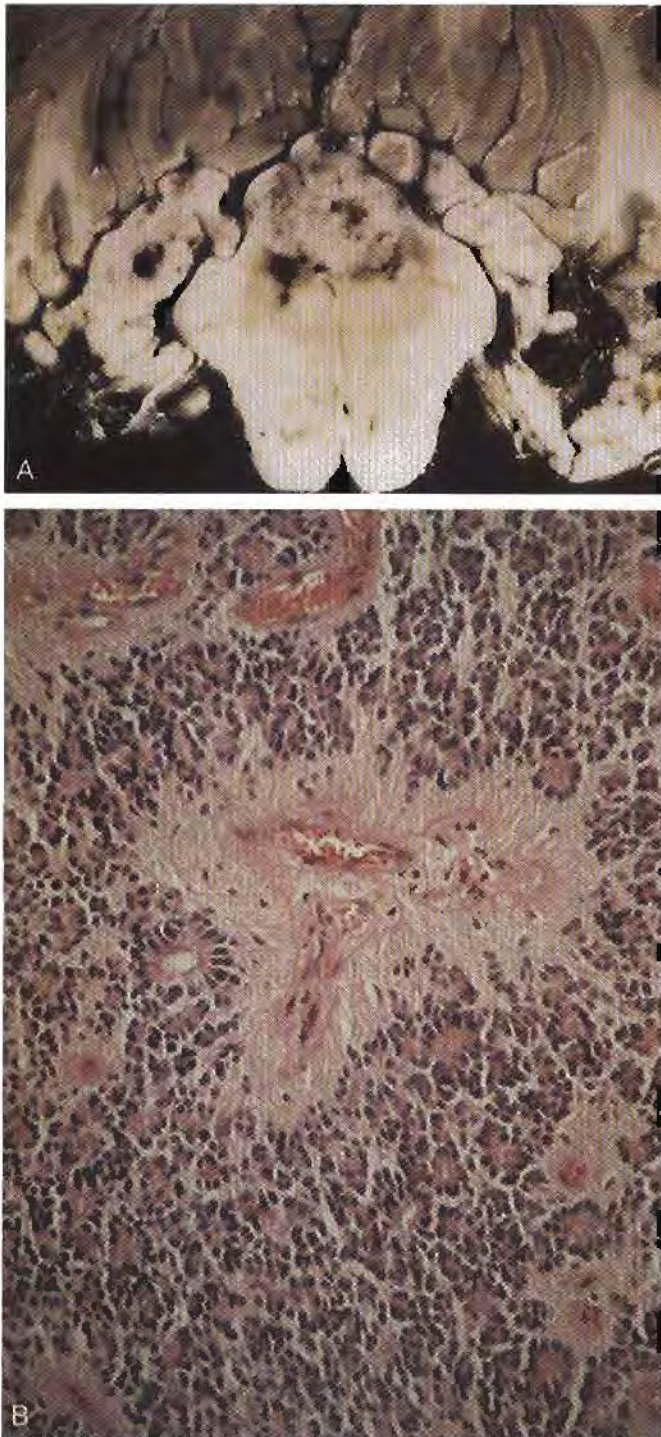


Figura 30-40

Ependimoma. A, El tumor crece en el cuarto ventrículo, distorsionando, comprimiendo e infiltrando las estructuras adyacentes. B, Aspecto microscópico del ependimoma.

**Manifestaciones clínicas.** Los ependimomas de la fosa posterior se manifiestan a menudo por una hidrocefalia secundaria a una obstrucción progresiva del cuarto ventrículo más que por una invasión de la protuberancia o el bulbo raquídeo. El pronóstico es malo a pesar del crecimiento lento del tumor

y de la habitual ausencia de signos histológicos de anaplasia. Dada su relación con el sistema ventricular, la diseminación al LCR es un hecho frecuente. Se ha descrito un promedio de supervivencia de unos 4 años después del tratamiento quirúrgico y la radioterapia.

- Los *ependimomas mixopapilares* aparecen en el *filum terminale* de la médula espinal y, como su nombre indica, pueden contener elementos papilares sobre un fondo mixoide, mezclados con células ependimarias más típicas. Las células cuboideas, a veces con un citoplasma claro, están dispuestas alrededor de núcleos papilares que contienen tejido conjuntivo y vasos sanguíneos. Las áreas mixoides contienen mucopolisacáridos neutros y ácidos. El pronóstico depende de lo completa que sea la extirpación quirúrgica: si el tumor se ha extendido al espacio subaracnoideo y ha rodeado las raíces de la cola del caballo, la recidiva es más probable.
- Los *subependimomas* son nódulos sólidos, a veces calcificados, de crecimiento muy lento, unidos al revestimiento ventricular y que protruyen en el interior del ventrículo. Generalmente son asintomáticos y constituyen hallazgos accidentales en la autopsia, pero si son lo bastante grandes o tienen la localización apropiada, pueden causar una hidrocefalia. La mayoría de las veces se encuentran en los ventrículos laterales o en el cuarto ventrículo y, en esta última localización, al igual que otros tumores del cuarto ventrículo, puede ser imposible su extirpación quirúrgica. En el examen microscópico tienen un aspecto muy característico, con agrupaciones de núcleos de aspecto ependimario dispersas en un fondo fibrilar glial fino y muy denso.
- Los *papilomas de plexo coroideo* pueden aparecer en cualquier lugar a lo largo del plexo coroideo y son más frecuentes en los niños, en los que la mayoría de las veces se encuentran en los ventrículos laterales. En los adultos, son más frecuentes en el cuarto ventrículo. Estos tumores reproducen casi exactamente la estructura del plexo coroideo normal y constituyen crecimientos intensamente papilares. Las papilas tienen unos ejes de tejido conjuntivo cubiertos por un epitelio cuboideo o cilíndrico ciliado. Clínicamente, los papilomas de plexo coroideo suelen producir una hidrocefalia debida bien a obstrucción del sistema ventricular por el tumor, bien a una sobreproducción de LCR. Se ha sugerido un papel etiológico de los papovirus en estos tumores.

Existen ejemplos raros de *carcinoma de plexo coroideo*, que se asemejan mucho histológicamente a un adenocarcinoma. Estas lesiones suelen encontrarse en los niños; cuando se produce una lesión de este tipo en un adulto, debe considerarse la posibilidad de un carcinoma metastásico procedente de otro lugar del organismo.

El *quistе coloide del tercer ventrículo* suele aparecer en adultos jóvenes. Dado que está adherido al techo del tercer ventrículo, este tumor puede obstruir los orificios de Monro y dar lugar a una hidrocefalia no comunicante, que a veces causa rápidamente la muerte. La cefalea, a veces posicional, constituye un síntoma clínico importante. El quiste tiene una cápsula fibrosa fina, un revestimiento de epitelio cuboideo bajo o plano, y a menudo contiene una sustancia proteica gelatinosa.

## Tumores neuronales

Hay varios tipos de tumores del SNC que contienen neuronas de aspecto maduro (*células ganglionares*); estas células pueden constituir la totalidad de la población celular de la lesión (*gangliocitomas*). Sin embargo, es más frecuente la presencia de una mezcla con una neoplasia glial, y en este caso la lesión recibe el nombre de *ganglioglioma*. La mayor parte de estos tumores son de crecimiento lento, pero a veces el componente glial adquiere un carácter manifiestamente anaplásico, y la enfermedad adopta entonces un curso mucho más rápido.

**MORFOLOGÍA.** Macroscópicamente, los **gangliocitomas** son masas bien delimitadas, con una calcificación focal y pequeños quistes, que generalmente se encuentran en el suelo del tercer ventrículo, el hipotálamo o el lóbulo temporal. En el examen microscópico, las células ganglionares neoplásicas forman agrupaciones celulares separadas por un estroma que no es muy celular. El ganglioglioma tiene un aspecto macroscópico similar al de un glioma de grado comparable. Se encuentran con mayor frecuencia en el lóbulo temporal y a menudo tienen un componente quístico. Las células ganglionares neoplásicas forman agrupaciones irregulares y tienen una orientación de las neuritas aparentemente aleatoria. Son frecuentes las formas binucleadas. Las neuronas neoplásicas pueden detectarse a menudo con el empleo de reacciones inmunohistoquímicas para las proteínas neuronales, los neurofilamentos y la sinaptosina.

Los **neuroblastomas cerebrales** son neoplasias extraordinariamente raras que aparecen en los hemisferios cerebrales de los niños y tienen un comportamiento más agresivo. Microscópicamente, se parecen a los neuroblastomas periféricos (Capítulo 11), puesto que están formados por células pequeñas indiferenciadas con rosetas de Homer Wright características. Por el contrario, el **neurocitoma central** es una neoplasia neuronal no anaplásica que se encuentra sobre todo dentro y en las zonas adyacentes del sistema ventricular, y se caracteriza por la presencia de unos núcleos uniformes, redondeados y distribuidos de forma regular, que se parecen a los del oligodendroglioma. Sin embargo, los estudios ultraestructurales e inmunohistoquímicos revelan el origen neuronal de las células tumorales.

## Tumores poco diferenciados

Algunos tumores, aunque de origen neuroectodérmico, expresan pocos o ninguno de los marcadores fenotípicos de las células maduras del sistema nervioso y se describen como poco diferenciados, o embrionarios, en el sentido de que conservan características celulares de las células primitivas indiferenciadas. El más frecuente de estos tumores es el *meduloblastoma*, que supone un 20 % del total de tumores encefálicos de la infancia.

### MEDULOBLASTOMA

Este tumor se observa predominantemente en los niños y es exclusivo del cerebelo. Puede haber una expresión de marcadores neuronales y gliales, pero es frecuente que el tumor sea en gran parte indiferenciado.

**MORFOLOGÍA.** Los meduloblastomas están situados en la línea media del cerebelo en los niños (Fig. 30-41A); las localizaciones laterales se observan con mayor frecuencia en los adultos. El crecimiento rápido puede obstruir el flujo del LCR, dando lugar a una hidrocefalia. El tumor es con frecuencia bien delimitado, de color gris y friable, y puede observarse una extensión del mismo a la superficie de las circunvoluciones del cerebelo con afectación de las leptomeninges (Fig. 30-41B). Microscópicamente, el tumor suele ser extremadamente celular, con láminas de células anaplásicas (Fig. 30-41C). Las células tumorales individuales son pequeñas y tienen escaso citoplasma con núcleos hiper cromáticos, que con frecuencia son redondos, pero que también son a menudo alargados o en forma de media luna. Las mitosis son abundantes, y se detectan marcadores de proliferación celular, como el antígeno Ki-67, en un elevado porcentaje de las células. El tumor es capaz de expresar fenotipos neuronal (gránulos neurosecretorios o rosetas de Homer Wright, como en el neuroblastoma; Capítulo 11) y glial (GFAP). En los bordes de la masa tumoral principal, las células del meduloblastoma tienden a formar cadenas celulares lineales que se extienden a través del neuropilo, y a diseminarse por la corteza del cerebelo, formando agregaciones debajo de la piamadre, atravesándola y dando lugar a siembras en el espacio subaracnoideo. La extensión al espacio subaracnoideo puede provocar una respuesta desmoplásica intensa. La diseminación a través del LCR es una complicación muy frecuente que se manifiesta en forma de masas nodulares por todo el neuroeje, incluyendo la presencia de metástasis en la cola de caballo que, dada su vía de diseminación directa por el LCR, reciben a veces el nombre de metástasis en «gota».

**Manifestaciones clínicas.** El tumor es intensamente maligno y el pronóstico de los pacientes no tratados es infausto; sin embargo, se trata de un tumor exquisitamente radiosensible. El pronóstico está también en relación con la cantidad de tumor extirpada, y se obtienen tasas de supervivencia superiores tras una extirpación completa. Además, la radiación de todo el neuroeje reduce la probabilidad de una recidiva. Con una extirpación total y radioterapia, la tasa de supervivencia obtenida a los 5 años ha llegado a ser del 75 %. La alteración genética más frecuente es la pérdida de material del brazo corto del cromosoma 17. A menudo, esta alteración se produce en el contexto de un cromosoma anómalo procedente de la duplicación del brazo largo del cromosoma 17 (isocromosoma 17q o i(17q)).

## Otros tumores parenquimatosos

### LINFOMA ENCEFÁLICO PRIMARIO

El linfoma encefálico primario representa aproximadamente el 2 % de los linfomas extraganglionares, y constituye alrededor del 1 % de los tumores intracraneales. En los pacientes inmunodeprimidos, incluyendo los afectados por el SIDA, el linfoma encefálico primario es el tumor cerebral más frecuente del SNC. En los pacientes inmunocompetentes, la gama de edades es relativamente amplia, y la frecuencia aumenta a partir de los 60 años de edad.

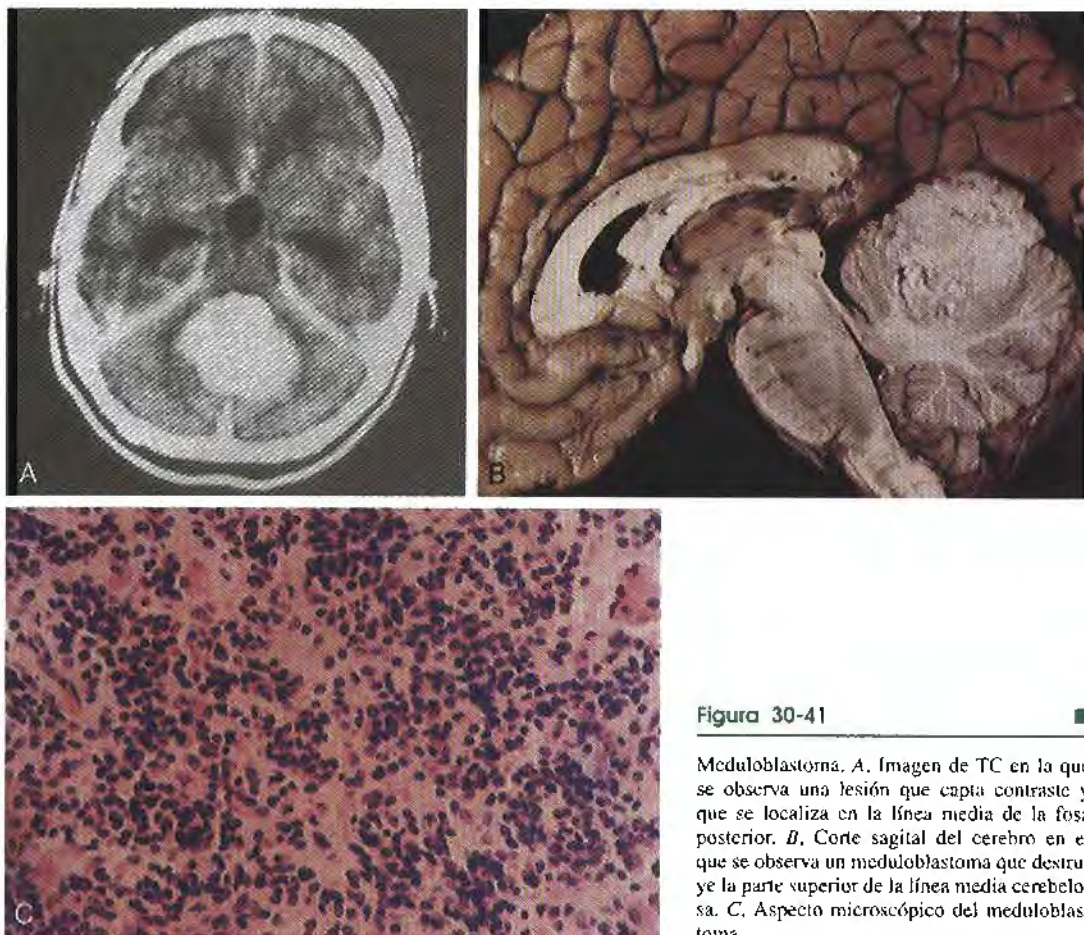


Figura 30-41 ■

Medulloblastoma. A. Imagen de TC en la que se observa una lesión que capta contraste y que se localiza en la línea media de la fosa posterior. B. Corte sagital del cerebro en el que se observa un medulloblastoma que destruye la parte superior de la línea media cerebelosa. C. Aspecto microscópico del medulloblastoma.

El término *primario* hace referencia a la distinción entre estas lesiones y la afectación secundaria del SNC por un linfoma no hodgkiniano originado en otro lugar del cuerpo (Capítulo 15). Los pacientes con linfoma encefálico primario presentan a menudo múltiples masas tumorales en el parénquima cerebral; la afectación fuera del SNC de ganglios linfáticos, médula ósea o extraganglionar, son complicaciones tardías extremadamente raras. Por el contrario, el linfoma no hodgkiniano ganglionar o extraganglionar originado fuera del SNC rara vez afecta al parénquima encefálico; la afectación del sistema nervioso, cuando se produce en un linfoma no hodgkiniano, suele manifestarse por la presencia de células malignas en el LCR y alrededor de las raíces nerviosas intradurales, y en ocasiones por la infiltración de zonas superficiales del cerebro o la médula espinal por células del linfoma.

La mayoría de los linfomas encefálicos primarios proceden de células B. En la población inmunodeprimida, todas las neoplasias parecen tener su origen en células B y contener genomas del virus de Epstein-Barr en las células B transformadas. Sea cual sea el contexto clínico en el que aparezca, el linfoma encefálico primario es una enfermedad agresiva que tiene una respuesta a la quimioterapia relativamente mala en comparación con los linfomas periféricos.

**MORFOLOGÍA.** Las lesiones son con frecuencia múltiples y afectan a menudo a estructuras de la sustancia gris profunda, así como a la sustancia blanca y a

la corteza. La diseminación periventricular es una observación frecuente. Los tumores están relativamente bien delimitados en comparación con las neoplasias gliales, pero no están tan bien definidos como las metástasis y a menudo presentan zonas extensas de necrosis central. En el estudio citológico, las células son casi siempre las de un linfoma de alto grado (Capítulo 15), con mayor frecuencia un linfoma de células grandes, aunque también se observan sarcomas inmunoblásticos y patrones de células pequeñas no hendidas. En las lesiones, las células malignas infiltran el parénquima encefálico y se acumulan alrededor de los vasos sanguíneos. Las tinciones para retilulina demuestran que las células infiltrantes están separadas entre sí por material con afinidad para la plata; este patrón, denominado en «aro», es característico del linfoma encefálico primario. También se observa a veces un infiltrado benigno mixto de células T y B, que a menudo contiene un componente plasmocítico, adyacente a las lesiones de linfoma.

## TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES

Los tumores encefálicos de células germinales primarios aparecen a lo largo de la línea media, la mayoría de las veces en las regiones pineal y supraselar. Suponen el 0.2 al 1 % de

los tumores encefálicos en los individuos de origen étnico europeo, pero hasta en el 10 % en personas de origen japonés. La mayoría aparecen en adolescentes y adultos jóvenes. En los tumores de la región pineal hay un intenso predominio del sexo masculino, que no se observa en las lesiones supraselares. No está claro si estos tumores reflejan la transformación de una población de células germinales, por lo demás normal, de un resto ectópico de células germinales procedente del desarrollo, o de células germinales que han migrado hacia el SNC en una fase tardía del desarrollo. Sea cual sea la respuesta, los tumores de células germinales (al igual que los linfomas) tienen muchas características comunes con las neoplasias homólogas en las gónadas. Sin embargo, a diferencia de los linfomas, la afectación del SNC por un tumor de células germinales gonadal no es infrecuente, y debe considerarse siempre la posibilidad de que exista un tumor primario fuera del SNC. La clasificación histológica de los tumores de células germinales encefálicos es la misma que la utilizada en el testículo (Capítulo 23), pero la lesión a la que se da el nombre de seminoma en el testículo se denomina germinoma en el SNC. Las respuestas celulares a la radioterapia y la quimioterapia son aproximadamente similares a las de otras lesiones de histología similar en otras localizaciones. A pesar de ello, puesto que el tumor se extiende con frecuencia al LCR, puede presentar una amplia diseminación por la superficie del encefalo y en el sistema ventricular, lo que complica el tratamiento.

## TUMORES DE LA GLÁNDULA PINEAL

Estos tumores se originan a partir de las células especializadas de la glándula pineal (pineocitos) que presentan características de diferenciación neuronal. Su aspecto histológico oscila desde el de lesiones bien diferenciadas (*pineocitomas*), con áreas de neuropilo, células tumorales con núcleo pequeño y redondo, sin signos de mitosis o necrosis, hasta el de tumores de alto grado (*pineoblastomas*), formados por células pequeñas densamente agrupadas con necrosis y abundantes imágenes de mitosis, con escasos signos microscópicos de diferenciación neuronal. El pineoblastoma es un tumor muy agresivo que se suele diseminar a través del espacio subaracnoideo, es más frecuente en niños y puede aparecer en pacientes con retinoblastoma.

En la región pineal también pueden aparecer gliomas, que se originan a partir de las células gliales de la glándula. En las biopsias de pequeño tamaño, los gliomas de bajo grado en esta localización pueden ser difíciles de diferenciar de la reacción glial que acompaña a los quistes no neoplásicos de la región pineal.

## Meningiomas

Los meningiomas son tumores predominantemente benignos de los adultos, que tienen su origen en la célula meningoelital de la aracnoides y que suelen estar íntimamente asociados a la duramadre. Los meningiomas pueden encontrarse en cualquiera de las superficies externas del cerebro, así como en el sistema ventricular, en donde surgen de las células del estroma de la aracnoides del plexo coroideo.

**MORFOLOGÍA.** Macroscópicamente, los meningiomas suelen ser masas redondeadas, con una base bien definida en la duramadre, que comprimen el cerebro subyacente, pero que pueden separarse de él con facilidad (Fig. 30-42A). No es infrecuente la extensión del tumor al hueso que lo recubre. La superficie de la masa suele estar encapsulada por un tejido fibroso fino, y puede tener un aspecto abombado o polipode. Otro patrón de crecimiento característico es el de la variante **en placa**, en la que el tumor se extiende en forma de lámina por la superficie de la duramadre. Esta forma se asocia con frecuencia a alteraciones reactivas hiperostósicas en el hueso subyacente. Las lesiones pueden tener una consistencia finamente arenosa, lo que refleja la presencia de escasas calcificaciones, o pueden estar extraordinariamente calcificadas con cuerpos de psamoma. No presentan signos macroscópicos de necrosis ni hemorragia extensa.

Se han identificado varios patrones histológicos, aunque se considera que la mayoría de ellos tienen poca trascendencia para el pronóstico. Entre los

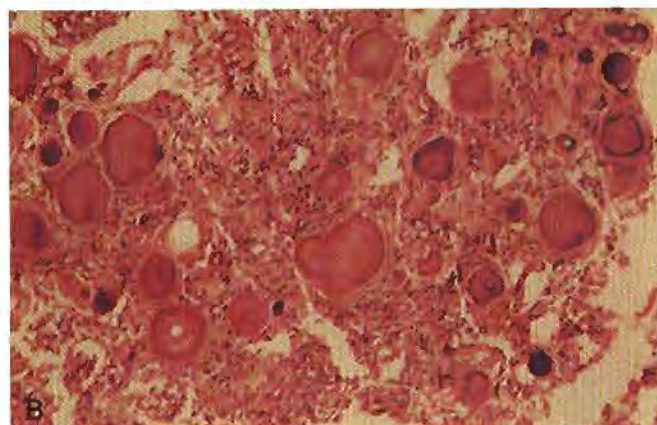
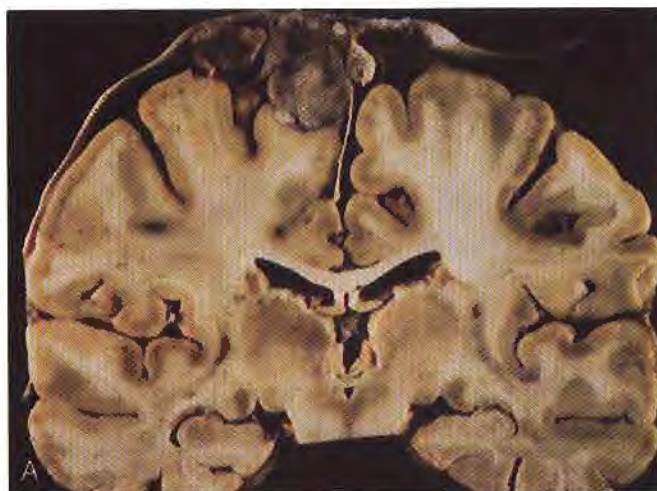


Figura 30-42

A, Meningioma multilobulillar parasagital adherido a la duramadre y causando compresión del cerebro subyacente. B, Meningioma con patrón en remolino de las células y cuerpos de psamoma.



patrones histológicos que se observan en los meningiomas se encuentran los siguientes: **sincitial**, que es una denominación apropiada dada la presencia de agrupaciones de células formando espirales que constituyen grupos compactos sin membranas celulares visibles; **fibroblástico**, con células alargadas y abundante depósito de colágeno entre ellas; **de transición**, que tiene a la vez características de los tipos sincitial y fibroblástico; **psamomatoso**, con un patrón dominante de cuerpos de psamoma, que aparentemente se forman a partir de la calcificación de los nidos sincitiales de células meningoeliales (Fig. 30-42B); **secretor**, con pequeñas gotas intracitoplásmicas positivas para el PAS y luces intracelulares observadas con el microscopio electrónico; y **microquístico**, con un aspecto esponjoso y laxo. Hay un patrón histológico que se asocia a un mayor riesgo de recidiva; se trata de la variante **papilar**, que tiene células pleomórficas dispuestas alrededor de núcleos fibrovasculares. La degeneración xantomatosa, la metaplasia y el pleomorfismo nuclear moderado son frecuentes en los meningiomas y no tienen trascendencia pronóstica.

Los estudios inmunohistoquímicos de los meningiomas han mostrado que son positivos para el antígeno de membrana epitelial, a diferencia de otros tumores que aparecen en esta región. La tinción de queratina suele estar limitada a las lesiones con el patrón secretor, y estos tumores son también positivos para el antígeno carcinoembrionario.

Los **meningiomas malignos** son tumores extraordinariamente infrecuentes y pueden ser difíciles de identificar histológicamente. Las características que respaldan este diagnóstico son la infiltración del cerebro subyacente, la presencia de mitosis abundantes con formas atípicas, los focos microscópicos multifocales de necrosis y la pérdida del patrón de crecimiento habitual del meningioma.

La alteración citogenética más frecuente es una pérdida del cromosoma 22, especialmente del brazo largo (22q). Las deleciones se producen en la región de 22q12 portadora del gen *NF2* (véase más adelante). En efecto, el 50 al 60 % de los meningiomas no asociados a neurofibromatosis de tipo 2 presenta mutaciones en el gen *NF2*. Estas alteraciones genéticas son más frecuentes en los meningiomas con características histológicas fibroblásticas o de transición.<sup>123</sup>

**Manifestaciones clínicas.** Los meningiomas suelen ser lesiones de crecimiento lento que se manifiestan por unos síntomas vagos que no indican localización, o bien por trastornos focales atribuibles a la compresión del encéfalo subyacente. Son localizaciones frecuentes de estos tumores: la zona parasagital de la convexidad, la duramadre que recubre la convexidad lateral, el ala del esfenoides, el surco olfatorio, la silla turca y el *foramen magnum*. Los meningiomas son infrecuentes en la población pediátrica y, en general, presentan un moderado predominio (3:2) del sexo femenino, aunque este cociente es de 10:1 en los pacientes con meningiomas en la médula espinal. Las lesiones suelen ser solitarias; su presencia en múltiples lugares, especialmente de forma asociada a neuroomas del acústico o tumores gliales, sugiere un diagnóstico de neurofibromatosis de tipo 2. Los tumores expresan a menudo

receptores de progesterona, y se ha descrito un crecimiento rápido de los mismos durante el embarazo.

## Tumores metastásicos

En los pacientes hospitalizados, las lesiones metastásicas, en su mayor parte de carcinomas, suponen, aproximadamente, la mitad de los tumores intracraneales. Las cinco localizaciones primarias más frecuentes son los pulmones, la mama, la piel (melanoma), los riñones y el aparato digestivo, que son el origen de alrededor del 80 % del total de las metástasis. Algunos tumores raros (p. ej., coriocarcinoma) tienen una elevada probabilidad de producir metástasis en el cerebro, mientras que otros tumores más frecuentes (p. ej., carcinoma de próstata) no las producen casi nunca, ni siquiera cuando causan metástasis en el hueso adyacente. Las meninges son también una localización frecuente de la afectación metastásica. Estas metástasis se manifiestan en forma de masas y a veces pueden causar incluso los síntomas de presentación del tumor maligno.

**MORFOLOGÍA.** Macroscópicamente, las metástasis intraparenquimatosas forman masas muy bien delimitadas, a menudo en la zona de unión de la sustancia gris con la blanca, y generalmente rodeados por una zona de edema. La carcinomatosis meníngea, con nódulos tumorales que tachonan la superficie del encéfalo, la médula espinal y las raíces nerviosas intradurales, constituye una complicación ocasional que se asocia en especial al carcinoma de células pequeñas y al adenocarcinoma pulmonares, así como al carcinoma de mama.

## Síndromes paraneoplásicos

Además de los efectos directos y localizados producidos por las metástasis, los *síndromes paraneoplásicos* pueden afectar a los sistemas nerviosos central y periférico, y pueden preceder a la identificación clínica de la neoplasia que los causa.<sup>124</sup> Estos síndromes se exponen con las enfermedades de los nervios periféricos en el Capítulo 29; aquí se mencionan brevemente sólo aquéllos que afectan al SNC (Tabla 30-3).

- **Degeneración cerebelosa paraneoplásica:** los signos característicos consisten en destrucción de las células de Purkinje, gliosis y un leve infiltrado inflamatorio. El proceso parece consistir habitualmente en una lesión de las células de Purkinje que se produce a través de anticuerpos, con signos y síntomas cerebelosos.
- **Encefalitis límbica:** se caracteriza por una demencia subaguda. Las alteraciones anatomopatológicas son más notables en las zonas anteriores e internas del lóbulo temporal y se asemejan a un proceso infeccioso, con manguitos inflamatorios perivasculares, nodulillos microgliales, una cierta pérdida neuronal y gliosis. Puede observarse un proceso similar que afecta al tronco encefálico, de forma aislada o junto con la afectación del sistema límbico.

Tabla 30-3. SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS

Síndrome	Objetivo	Tumor	Antígeno	Función posible
Degeneración cerebelosa subaguda	Células de Purkinje	Cáncer de mama y cáncer ginecológico Enfermedad de Hodgkin Carcinoma pulmonar de células pequeñas	Yo Tr Hu	Desconocida Desconocida Proteína de fijación a RNA
Encefalitis límbica, encefalitis del tronco del encéfalo	Diferentes neuronas en estructuras límbicas y del tronco del encéfalo	Carcinoma pulmonar de células pequeñas	Hu	Proteína de fijación a RNA
Neuropatía sensitiva subaguda	Neuronas de los ganglios de las raíces posteriores	Carcinoma pulmonar de células pequeñas	Hu	Proteína de fijación a RNA
Opsoclonos/mioclonos	Los síntomas indican el tronco del encéfalo, aunque el objetivo preciso es desconocido	Cáncer de mama y cáncer de pulmón de células pequeñas Neuroblastoma	Ri Desconocido	Desconocido —
Degeneración de la retina	Fotorreceptores	Carcinoma pulmonar de células pequeñas, cáncer ginecológico	Recoverina	Traducción de la señal a través de cGMP durante la visión
Síndrome del hombre rígido	Interneuronas espinales	Cáncer de mama	Amfifisina	Función en las vesículas sinápticas
Síndrome miasténico de Lambert-Eaton	Unión neuromuscular (terminales presinápticas)	Carcinoma pulmonar de células pequeñas	Canal del calcio presináptico	Permite la entrada de $Ca^{2+}$ en las terminales para facilitar la liberación del neurotransmisor

■ **Neuropatía sensitiva subaguda:** se puede producir en asociación con encefalitis límbica o de manera aislada. Se caracteriza por pérdida de neuronas sensitivas en los ganglios de las raíces dorsales, de nuevo en asociación con inflamación.

La relación entre los procesos malignos subyacentes, las características clínicas y los antígenos responsables del síndrome es compleja. Algunos tipos tumorales presentan múltiples tipos de autoanticuerpos, y estos mismos anticuerpos pueden dar lugar a diferentes síndromes clínicos. El tumor que causa con mayor frecuencia síndromes paraneoplásicos es el carcinoma pulmonar de células pequeñas.

## Tumores de vainas nerviosas del sistema nervioso periférico

Estos tumores se originan en las células del nervio periférico, como las células de Schwann, las células perineurales y los fibroblastos. Muchos expresan las características de las células de Schwann, como la presencia de antígeno S-100 y la posibilidad de diferenciación melanocítica. A medida que el nervio sale del encéfalo y la médula espinal, se produce una transición entre la mielinización por parte de los oligodendrocitos y la mielinización que llevan a cabo las células de Schwann. Esta zona de transición está a unos mm del parénquima encefálico; por tanto, los tumores del nervio periférico se pueden originar dentro de los confines de la duramadre y pueden causar alteraciones en el encéfalo o la médula espinal adyacentes. Diversos tumores de histogénesis similar y evolución parecida también se pueden originar a lo largo de los nervios periféricos.

## SCHWANNOMA

Estos tumores benignos tienen su origen en células de Schwann procedentes de la cresta neural, y se pueden asociar a la neurofibromatosis tipo 2 (véase más adelante). Los síntomas se deben a la compresión local del nervio afectado.

**MORFOLOGÍA.** Los schwannomas son masas encapsuladas, bien delimitadas, que están unidas al nervio pero que pueden ser separadas de él (Fig. 30-43A). Los tumores son masas duras, de color gris, pero pueden presentar también áreas de degeneración quística y un aspecto amarillo y xantomatoso. Microscópicamente, estos tumores presentan una mezcla de dos patrones de crecimiento (Fig. 30-43B). En el patrón de **Antoni A**, contienen células alargadas con extensiones citoplásmicas dispuestas en fascículos en áreas de celularidad moderada o alta con escasa matriz de estroma; las «zonas sin núcleos» de las extensiones que se encuentran entre las regiones de empalizada nuclear se denominan cuerpos de Verocay. El patrón de **Antoni B** consiste en un tejido celular menos denso, con un entramado laxo de células similares a las que se observan en las áreas Antoni A junto con microquistes y alteraciones mixoides. En ambas áreas, la citología de las células individuales es similar, con un citoplasma alargado y un núcleo oval y regular. Con el microscopio electrónico, se observa un depósito de membrana basal que engloba células aisladas y colágeno con espaciado amplio. Dado que la lesión desplaza, al crecer, al nervio de origen, las tinciones argentícas

## NEUROFIBROMA

Hay dos lesiones histológicamente y tal vez también biológicamente distintas a las que se ha dado el nombre de neurofibroma. La forma más común de neurofibroma es la que se produce en la piel (*neurofibroma cutáneo*) o en los nervios periféricos (*neurofibroma solitario*). Estos tumores aparecen de forma esporádica y también asociados a la neurofibromatosis de tipo 1 (véase más adelante). Las lesiones cutáneas se manifiestan en forma de nódulos, a veces con hiperpigmentación; estas lesiones pueden crecer hasta alcanzar un gran tamaño y adquirir una configuración pedunculada. El riesgo de transformación maligna de estos tumores es extraordinariamente bajo y los problemas estéticos constituyen su principal morbilidad. El segundo tipo es el *neurofibroma plexiforme*, que se considera que afecta sólo a pacientes con neurofibromatosis de tipo 1. Una importante preocupación en la asistencia de estos pacientes es la dificultad de extirpar quirúrgicamente estas lesiones cuando afectan a troncos nerviosos importantes, ya que tienen una gran posibilidad de transformación maligna.

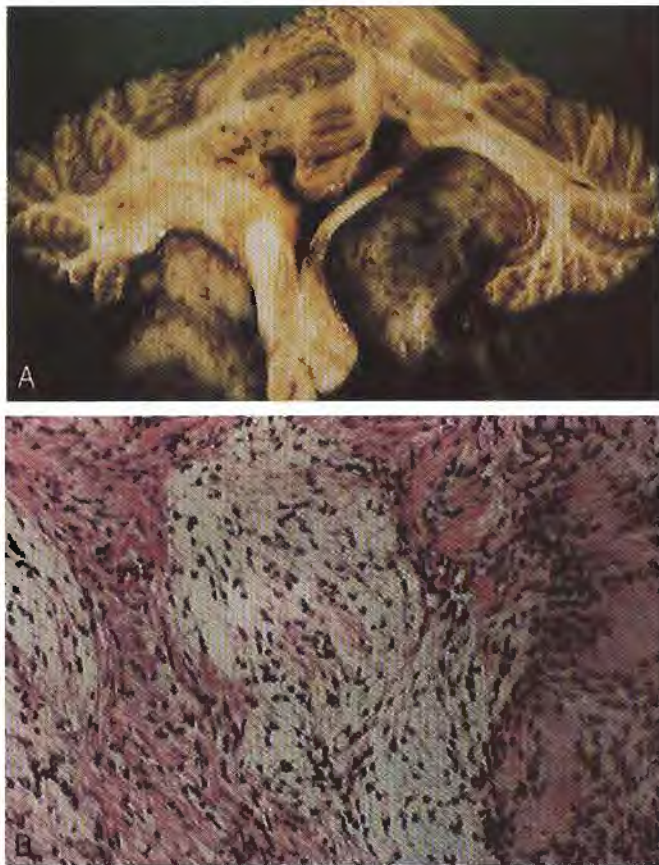


Figura 30-43

Schwannoma. A. Schwannomas bilaterales del VIII par. (Cortesía del Dr. K.M. Earle.) B. Tumor con áreas celulares (Antoni A) incluyendo cuerpos de Verocay (a la derecha) y regiones mixoide más laxas (Antoni B).

muestran que los axones son excluidos del tumor, aunque pueden quedar atrapados en la cápsula. El origen de estos tumores en células de Schwann se pone de manifiesto por su inmunoreactividad para S-100. En los schwannomas, pueden observarse diversas alteraciones degenerativas, como pleomorfismo nuclear, transformación xantomatosa e hialinización vascular. La degeneración maligna es extremadamente rara en los schwannomas, aunque puede producirse una recidiva local tras una resección incompleta.

**Manifestaciones clínicas.** Dentro de la bóveda craneana, la localización más frecuente es el ángulo pontocerebeloso, en el que están adheridos a la rama vestibular del octavo par craneal (Fig. 30-43). Los pacientes presentan a menudo tinnitus y pérdida de la audición, y a este tumor se le denomina también neuroma del acústico. En otras zonas intradurales, se afectan preferentemente los nervios sensitivos, en especial las ramas del trigémino y las raíces dorsales. Cuando son extradurales, los schwannomas se asocian la mayoría de las veces a los troncos nerviosos grandes, en los que se mezclan las conducciones motora y sensitiva.

**MORFOLOGÍA.** Los *neurofibromas cutáneos*, que se encuentran en la dermis y se extienden a la grasa subcutánea, son masas bien delimitadas, pero no encapsuladas, formadas por células fusiformes. Aunque no son infiltrantes, las estructuras adyacentes quedan envueltas a veces por los bordes de la lesión. El estroma de estos tumores está fuertemente colagenizado y contiene escaso material mixoide. Las lesiones localizadas en los nervios periféricos tienen un aspecto histológico idéntico.

**Neurofibroma plexiforme.** Estos tumores pueden aparecer en cualquier lugar de un nervio, aunque la parte en la que la hacen con mayor frecuencia es el tronco de mayor calibre. A menudo son múltiples. En la zona de cada lesión se observa una expansión irregular del nervio de origen, ya que todos sus fascículos están infiltrados por la neoplasia. A diferencia de lo que ocurre con los schwannomas, no es posible separar la lesión del nervio. Los extremos proximal y distal del tumor pueden tener unos márgenes mal definidos, con extensiones del tumor y células individuales que se introducen entre las fibras. Microscópicamente, la lesión tiene un fondo mixoide laxo con una celularidad escasa. Existen diversos fenotipos celulares, como el de células de Schwann con núcleos alargados típicos y extensiones de citoplasma rosado, células fibroblásticas multipolares más grandes y una variedad de células inflamatorias que a menudo incluyen mastocitos. Puede demostrarse la presencia de axones dentro del tumor. En varios estudios ultraestructurales e inmunohistoquímicos se ha demostrado que las células neoplásicas presentan marcadores de diversas líneas de diferenciación, como células de Schwann, células perineurales y fibroblastos.

## TUMOR MALIGNO DE VAINAS NERVIOSAS DEL SISTEMA PERIFÉRICO (SCHWANNOMA MALIGNO)

Se trata de sarcomas de gran malignidad que son localmente infiltrantes, y que con frecuencia dan lugar a recidivas múltiples y finalmente a una diseminación metastásica. A pesar

de su nombre, estos tumores no proceden casi nunca de una degeneración maligna de schwannomas. Surgen más bien *de novo* o por una transformación de un neurofibroma plexiforme. Este hecho constituye la base de su asociación con la neurofibromatosis tipo 1. Estos tumores pueden aparecer también después de la radioterapia.

**MORFOLOGÍA.** Las lesiones son masas tumorales mal definidas, con una infiltración frecuente a lo largo del eje del nervio del que proceden, así como una invasión de los tejidos blandos adyacentes. A la naturaleza maligna de la neoplasia se asocia a menudo la presencia de necrosis. Microscópicamente, puede observarse una amplia gama de alteraciones histológicas. Puede haber patrones que recuerden a un fibrosarcoma o un histiocitoma fibroso maligno. En otras áreas, las células tumorales se parecen a las células de Schwann, con núcleos alargados y extensiones bipolares prominentes. Puede haber también formación de fascículos. Son frecuentes las mitosis, la necrosis y la anaplasia nuclear extrema. Algunos de los tumores malignos de vaina nerviosa periférica, aunque no todos, son inmunoreactivos para la proteína S-100. Además del aspecto básico de estos tumores, puede haber una amplia variedad de patrones histológicos mixtos «divergentes», con estructuras epiteliales, diferenciación rhabdomioblástica (los denominados **tumores Trifón**), cartilago e incluso hueso. Se ha aplicado el término **schwannoma maligno epitelioide** a los casos de tumores agresivos que tienen su origen en vainas nerviosas y contienen células tumorales con unos bordes visibles y formando nidos de tipo epitelial. Presentan inmunoreactividad para S-100, pero no para la queratina, lo que les diferencia de los tumores epiteliales verdaderos.

## Síndromes neurocutáneos (facomatosis)

Se trata de un grupo de trastornos caracterizados por la presencia de hamartomas y tumores situados por todo el cuerpo, pero que afectan de manera más intensa al sistema nervioso y a la piel. Muchos de los trastornos se heredan con un patrón autosómico dominante, y se han relacionado con genes de supresión tumoral. Los síntomas son atribuibles en parte a la localización de los hamartomas o tumores; algunos pacientes presentan un retraso mental grave mientras que en otros el problema más importante es un trastorno convulsivo. La mayor parte de estas enfermedades (incluyendo las *neurofibromatosis tipos 1 y 2*, el *complejo de la esclerosis tuberosa* y la *enfermedad de von Hippel-Lindau*) se consideran síndromes tumorales familiares, mientras que otros (como el *síndrome de Sturge-Weber*) parecen ser esporádicos.

### NEUROFIBROMATOSIS (véase también el Capítulo 6)

#### *Neurofibromatosis de tipo 1 (NF1)*

Este trastorno autosómico dominante se caracteriza por la presencia de neurofibromas (plexiformes y solitarios), gliomas del nervio óptico, nódulos pigmentados del iris (*nódulos*

*de Lisch*) y manchas hiperpigmentadas cutáneas (*manchas de café con leche*). Es una de las enfermedades genéticas más frecuentes, con una incidencia de 1 por cada 3000 personas. Excepto en el caso de los neurofibromas plexiformes, los tumores que aparecen en la NF1 son histológicamente similares a los que aparecen de manera esporádica. En los pacientes con NF1, existe una propensión para que los neurofibromas sufran degeneración maligna con una incidencia mayor de la que se observa en tumores comparables de la población general. Esto ocurre especialmente en los neurofibromas plexiformes.

El gen responsable del trastorno, situado en 17q11.2, ha sido identificado y codifica una proteína denominada *neurofibromina*. Esta proteína contiene una región homóloga a una familia de proteínas activadoras de la guanosina trifosfatasa (GTPasa). Se supone que esta actividad permite a la neurofibromina desempeñar un papel importante en la regulación de la transducción de la señal<sup>125</sup>. La proteína se expresa ampliamente y los mayores niveles se observan en el tejido neural. El gen *NF1* actúa realmente como un gen supresor tumoral, a juzgar por las pruebas de una pérdida de la heterocigosidad en algunos tumores de pacientes con NF1. Las mutaciones que afectan al gen *NF1* son muy variadas y no parecen ser específicas de los cambios que causan. El fenotipo clínico no se correlaciona con el tipo o localización de la mutación en el gen *NF1*, y la evolución de la enfermedad es variable. Algunos pacientes son portadores del gen y no presentan síntomas; otros desarrollan una enfermedad progresiva con deformidades en la columna vertebral, lesiones desfigurantes y compresión de estructuras vitales, entre ellas la médula espinal.

#### *Neurofibromatosis de tipo 2 (NF2)*

Es un trastorno autosómico dominante en el que los pacientes presentan una amplia gama de tumores, principalmente schwannomas del acústico bilaterales y meningiomas múltiples. En estos pacientes también pueden aparecer gliomas, sobre todo ependimomas de la médula espinal. Muchos pacientes con NF2 presentan también lesiones no neoplásicas, como crecimientos nodulares de células de Schwann en la médula espinal (schwannosis), meningioangiomas (una proliferación de células meníngeas y vasos sanguíneos que crece en el encéfalo) y hamartoma glial (pequeños grupos de células gliales en localizaciones anómalas, a menudo en las capas superficiales y profundas de la corteza cerebral). Este trastorno es mucho menos frecuente que la NF1, con una frecuencia de 1 por cada 40 000 a 50 000 personas.

El gen *NF2* se localiza en el cromosoma 22q12, y su producto, la merlina, muestra similitud estructural con una serie de proteínas del citoesqueleto<sup>126</sup>. Esta proteína está ampliamente distribuida en los tejidos y su función es todavía desconocida. Existe una cierta relación entre el tipo de mutación y los síntomas clínicos, de manera que las mutaciones sin sentido suelen dar lugar a un fenotipo más grave que las mutaciones con sentido erróneo.

### ESCLEROSIS TUBEROSA

La esclerosis tuberosa se caracteriza por la aparición de hamartomas y tumores benignos en el encéfalo y otros tejidos. Los hamartomas del SNC se manifiestan en forma de *nódulos*

*tuberosos corticales* y hamartomas subependimarios. En otras localizaciones del organismo, las lesiones son angiomiolipomas renales, hamartomas gliales retinianos y miomas pulmonares y cardíacos. Pueden identificarse quistes en diversas localizaciones, como el hígado, los riñones y el páncreas. Las lesiones cutáneas consisten en angiofibromas, engrosamientos en forma de parches localizados (parches de chagrú), áreas hipopigmentadas (parches en hoja de fresno) y fibromas subungueales. El análisis genético resulta más complejo a causa de que hay pacientes que son portadores obligados del gen pero no presentan manifestación alguna de la enfermedad. Se han identificado varios loci diferentes en los que las mutaciones pueden dar lugar a esclerosis tuberosa; sin embargo, las alteraciones clínicas y anatomopatológicas causadas por estos genes diferentes son indistinguibles. Un locus de la esclerosis tuberosa (*TSC1*) se encuentra en el cromosoma 9q34, donde codifica una proteína de función desconocida (hamartina)<sup>127</sup>. Otro locus de la esclerosis tuberosa (*TSC2*) se encuentra en el cromosoma 16p13.3 y codifica una proteína (tuberina) con homología para una proteína de activación de la GTPasa<sup>128</sup>.

**MORFOLOGÍA.** Los hamartomas corticales de la esclerosis tuberosa son áreas duras de la corteza que, a diferencia de la corteza adyacente más blanda, tienen un aspecto similar a las patatas, y de ahí el apelativo de «tuberosas». Estos hamartomas están formados por neuronas dispuestas de forma aleatoria, y que carecen de la organización laminar normal del neocórtex. Además, algunas células grandes expresan fenotipos intermedios entre los correspondientes a la glia y a las neuronas, con filamentos intermedios de tipo neuronal (neurofilamentos) y glial (GFAP). Estas células tienen unos núcleos vesiculares grandes con nucléolos que se parecen a los de las neuronas, y un citoplasma eosinófilo abundante similar al de los astrocitos gemistocíticos. Se observan características hamartomatosas similares en los nódulos subependimarios, en los que se forman agrupaciones de células astrocíticas grandes bajo la superficie ventricular. Estas masas en forma de múltiples gotas que protuyen en el sistema ventricular han dado origen al término «goteo de vela». En estas áreas subependimarias se observa un tipo de tumor que es específico de la esclerosis tuberosa (astrocitoma de células gigantes subependimario).

El tratamiento es sintomático e incluye la administración de anticonvulsivos para el control de las crisis.

## ENFERMEDAD DE VON HIPPEL-LINDAU

Este trastorno se hereda con un patrón autosómico dominante e incluye una tendencia a presentar tumores característicos (hemangioblastomas capilares) en los hemisferios cerebelosos, la retina y, con menos frecuencia, el tronco encefálico y la médula espinal. Los pacientes pueden presentar también quistes en el páncreas, el hígado y los riñones, y muestran una intensa tendencia a la aparición de carcinoma de células renales (Capítulo 21). La frecuencia de la enfermedad es de 1 caso por cada 30 000 a 40 000 personas.

El gen de la enfermedad de von Hippel-Lindau, que es un gen supresor tumoral, se encuentra en el cromosoma 3p25-26 y codifica una proteína (pVHL) que inhibe el paso de «alargamiento» durante la síntesis de RNA. El producto del gen lleva a cabo esta acción a través de la interacción con dos miembros (elongina B y elongina C) de un complejo trimolecular mediante competición con el tercer miembro normal del complejo (elongina A). Cuando se producen mutaciones en el pVHL, se pierde la capacidad de interacción con el complejo elongina B/C, aunque no se sabe cuál es el mecanismo por el que este defecto causa las lesiones. Las mutaciones con sentido equivocado, pero no otros tipos de mutaciones, suelen dar lugar a un fenotipo que incluye, además de los tumores vasculares, el feocromocitoma suprarrenal.

**MORFOLOGÍA.** Los hemangioblastomas capilares cerebelosos son la principal manifestación neurológica de la enfermedad; son tumores muy bien vascularizados que se manifiestan a menudo en forma de una lesión quística con un nódulo mural. Microscópicamente, la lesión está formada por una mezcla de proporciones variables de vasos capilares delicados con células «de estroma» entre ellos. Estas células tienen una histogénesis incierta, con un citoplasma vacuolado abundante, ligeramente PAS positivo, con abundante lípidos y con un fenotipo inmunohistoquímico indefinido.

El tratamiento se orienta a las neoplasias sintomáticas, con resección de los hemangioblastomas cerebelosos y tratamiento con láser de las lesiones retinianas. Pueden practicarse neofrectomías parciales para el tratamiento de los carcinomas renales cuando estos tumores son bilaterales. La policitemia se asocia a la presencia de un hemangioblastoma en alrededor del 10 % de los casos; se ha demostrado que el tumor produce eritropoyetina en estos pacientes, aunque no se conoce el origen celular del factor de crecimiento.

## REFERENCIAS

1. Kandel E, et al: Principles of Neural Science. New York, Elsevier, 1991.
2. Adams RD, et al: Principles of Neurology, 6th ed. New York, McGraw-Hill, 1997.
3. Graham D, Lantos P (eds): Greenfield's Neuropathology, 6th ed. New York, Oxford University Press, 1997.
4. Parent A: Carpenter's Human Neuroanatomy, 9th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1996.
5. Mountcastle V: The columnar organization of the neocortex. *Brain* 120:701-722, 1997.
6. Peters A, et al: The Fine Structure of the Nervous System: Neurons and Their Supporting Cells. Philadelphia, WB Saunders, 1991.
7. Cáccamo D, Rubinstein L: Tumors: application of immunohistochemical methods. In García J (ed): Neuropathology: The Diagnostic Approach. St. Louis, Mosby, 1997, pp 193-218.
8. García J, Mena H: Vascular diseases. In García J (ed): Neuropathology: The Diagnostic Approach. St. Louis, Mosby, 1997, pp 263-320.
9. Koliatsos V, Price D: Axotomy as an experimental model of neuronal injury and cell death. *Brain Pathol* 6:447-465, 1996.
10. Chin SS-M, Goldman JE: Glial inclusions in CNS degenerative disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 55:499-508, 1996.
11. Norenberg M: Astrocyte responses to CNS injury. *J Neuropathol Exp Neurol* 53:213-220, 1994.

12. Barron K: The microglial cell. A historical review. *J Neurol Sci* 134(Suppl):57-68, 1995.
13. Hickey WF, Kimura H: Perivascular microglial cells of the CNS are bone-marrow derived and present antigen *in vivo*. *Science* 239:290292, 1988.
14. Keane R, Hickey WF (eds): *Immunology of the Nervous System*. New York, Oxford University Press, 1997.
15. Rowland LP, et al: Cerebrospinal fluid: blood-brain barrier, brain edema, and hydrocephalus. In Kandel ER, et al (eds): *Principles of Neural Science*. New York, Elsevier, 1991, pp 1050-1060.
16. Boyle C, et al: Prevalence and health impact of developmental disabilities in US children. *Pediatrics* 93:399-403, 1994.
17. Bayer S, et al: Embryology. In Duckett S (ed): *Pediatric Neuropathology*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1995, pp 54-107.
18. O'Rahilly R, Müller F: *The Embryonic Human Brain*. New York, Wiley-Liss, 1994.
19. Friede RL: *Developmental Neuropathology*. Berlin, Springer-Verlag, 1989.
20. Harding B, Copp A: Malformations. In Graham D, Lantos P (eds): *Greenfield's Neuropathology*, 6th ed. New York, Oxford University Press, 1997, pp 397-533.
21. Perrimon N: Hedgehog and beyond. *Cell* 80:517-520, 1995.
22. Czeizel A, Dudás I: Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 327:1832-1835, 1992.
23. Dobyns W: Lissencephaly and other malformations of cortical development. *Neuropediatrics* 26:132-147, 1995.
24. Mizuguchi M, et al: Lissencephaly gene product. Localization in the central nervous system and loss of immunoreactivity in Miller-Dieker syndrome. *Am J Pathol* 147:1142-1151, 1995.
25. Roessler E: Mutations in the human Sonic hedgehog gene cause holoprosencephaly. *Nat Genet* 14:357-360, 1996.
26. Volpe J: *Neurology of the Newborn*, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1995.
27. Kinney H, Armstrong D: Perinatal neuropathology. In Graham D, Lantos P (eds): *Greenfield's Neuropathology*, 6th ed. New York, Oxford University Press, 1997, pp 536-599.
28. Graham D, et al: The nature, distribution and causes of traumatic brain injury. *Brain Pathol* 5:397-406, 1995.
29. Leestma J: *Forensic neuropathology*. In Garcia J (ed): *Neuropathology: The Diagnostic Approach*. St. Louis, Mosby, 1997, pp 475-527.
30. Knight B: *Forensic Pathology*, 2nd ed. New York, Oxford University Press, 1996.
31. Povlishock J, Jenkins L: Are the pathobiological changes evoked by traumatic brain injury immediate and irreversible? *Brain Pathol* 5: 415-426, 1995.
32. Tator C: Update on the pathophysiology and pathology of acute spinal cord injury. *Brain Pathol* 5:407-413, 1995.
33. Tator C, Koyanagi I: Vascular mechanisms in the pathophysiology of human spinal cord injury. *J Neurosurg* 86:483-492, 1997.
34. Caplan LR: *Stroke*. Boston, Butterworth-Heinemann, 1993.
35. Stebbins W, Lie J (eds): *Vascular Pathology*. London, Chapman & Hall, 1995.
36. Joutel A, et al: Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature* 383:707-710, 1996.
37. Tournier-Lasserre E, et al: Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy maps to chromosome 19q12. *Nat Genet* 3:256-259, 1993.
38. De Girolami U, et al: Selective necrosis and total necrosis in focal cerebral ischemia. Neuropathologic observations on experimental middle cerebral artery occlusion in the macaque monkey. *J Neuropathol Exp Neurol* 43:57-71, 1984.
39. Garcia JH, et al: Ischemic stroke and incomplete infarction. *Stroke* 27:761-765, 1996.
40. Auer R, Benveniste H: Hypoxia and related conditions. In Graham D, Lantos P (eds): *Greenfield's Neuropathology*, 6th ed. New York, Oxford University Press, 1997, pp 263-314.
41. Meldrum B: Cytoprotective therapies in stroke. *Curr Opin Neurol* 8: 15-23, 1995.
42. Molinari GF: Lobar hemorrhages. Where do they come from? How did they get there? *Stroke* 24:523-526, 1993.
43. Schievink W: Intracranial aneurysms. *N Engl J Med* 336:28-40, 1997.
44. Suzuki R, et al: The role of endothelin-1 in the origin of cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 77:96-100, 1992.
45. Tyler K, Martin J: *Infectious Diseases of the Central Nervous System*. Philadelphia, FA Davis, 1993.
46. Durand ML, et al: Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. *N Engl J Med* 328:21-28, 1993.
47. Gray F: Bacterial infections. *Brain Pathol* 7:629-647, 1997.
48. Quagliarello V, Scheid W: Treatment of bacterial meningitis. *N Engl J Med* 336:708-716, 1997.
49. Chun CH, et al: Brain abscess: a study of 45 consecutive cases. *Medicine (Baltimore)* 65:415-431, 1986.
50. Garcia-Monco JC, Benach J: Lyme neuroborreliosis. *Ann Neurol* 37: 691-702, 1995.
51. Logiglan EL, et al: Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. *N Engl J Med* 323:1438-1444, 1990.
52. Esiri M: Viruses and rickettsiae. *Brain Pathol* 7:695-709, 1997.
53. Whitley RJ: Viral encephalitis. *N Engl J Med* 323:242-250, 1990.
54. Deresiewicz R, et al: Clinical and neuroradiographic manifestation of eastern equine encephalitis. *N Engl J Med* 336:1867-1874, 1997.
55. Morgello S, et al: Cytomegalovirus encephalitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. An autopsy study of 30 cases and a review of the literature. *Hum Pathol* 18:289-297, 1987.
56. Isaacson S, et al: Cellular localization of poliovirus RNA in the spinal cord during acute paralytic poliomyelitis. *Ann N Y Acad Sci* 753:194-200, 1995.
57. Kaminski H, et al: Spinal cord histopathology in long-term survivors of poliomyelitis. *Muscle Nerve* 18: 1208-1209, 1995.
58. Dalakas M: The post-polio syndrome as an evolved clinical entity. Definition and clinical description. *Ann N Y Acad Sci* 753:68-80, 1995.
59. Melchers W, et al: The postpolio syndrome: no evidence for poliovirus persistence. *Ann Neurol* 32:728-732, 1992.
60. Munsat TL: Poliomyelitis—new problems with an old disease. *N Engl J Med* 324:1206-1207, 1991.
61. Mraz R, Young L: Rabies encephalitis in humans: pathology, pathogenesis and pathophysiology. *J Neuropathol Exp Neurol* 53:1-10, 1994.
62. Seilhean D, et al: The neuropathology of AIDS: the Salpêtrière experience and review of the literature, 1981-1993. *Adv Pathol Lab Med* 7:221-257, 1994.
63. Gray F, et al: Neuropathology of early HIV-1 infection. *Brain Pathol* 6:1-15, 1996.
64. Johnson R, et al: Quantitation of human immunodeficiency virus in brains of demented and nondemented patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Neurol* 39:392-395, 1996.
65. Shi B, et al: Apoptosis induced by HIV-1 infection of the central nervous system. *J Clin Invest* 98:1979-1990, 1996.
66. Lipton S: Neuropathogenesis of acquired immunodeficiency syndrome dementia. *Curr Opin Neurol* 10:247-253, 1997.
67. Tam S, et al: AIDS-associated vacuolar myelopathy. A morphometric study. *Brain* 118:1247-1261, 1995.
68. Sharer L, et al: In situ amplification and detection of HIV-1 DNA in fixed pediatric AIDS brain tissue. *Hum Pathol* 27:614-617, 1996.
69. Chaisson R, Griffin D: Progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS. *JAMA* 264:79-821, 1990.
70. Schmidbauer M, et al: Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in AIDS and the pre-AIDS era. *Acta Neuropathol* 80:375380, 1990.
71. Allen I, et al: The significance of measles virus antigen and genome distribution in the CNS in SSPE for mechanisms of viral spread and demyelination. *J Neuropathol Exp Neurol* 55:471-480, 1996.
72. Chinelli L, Mahler-Aradjo B: Fungal infections. *Brain Pathol* 7: 613-627, 1997.
73. Porter SB, Sande MA: Toxoplasmosis of the central nervous system in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 327: 1643-1648, 1992.
74. Martinez A, Visvesvara G: Free-living, amphi-zoic and opportunistic amoebas. *Brain Pathol* 7:583-598, 1997.
75. Prusiner SB: Human prion diseases and neurodegeneration. *Curr Top Microbiol Immunol* 207:1-17, 1996.
- 75a. Welch WJ, Gambetti P: Chaperonin, brain diseases. *Nature* 392: 23-24, 1998.
76. Goldfarb L, et al: Fatal familial insomnia and familial Creutzfeldt-Jakob disease: disease phenotype determined by a DNA polymorphism. *Science* 258:806-808, 1992.
77. Will R, et al: A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 347:921-925, 1996.
78. Prusiner SB: Prion diseases and the BSE crisis. *Science* 278:245251, 1997.

79. Gambetti P, et al: Fatal familial insomnia and familial Creutzfeldt-Jakob disease: clinical, pathological and molecular features. *Brain Pathol* 5:43-51, 1995.
80. Compston A: Genetic epidemiology of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 62:553-561, 1997.
81. Sadovnick AD, Ebers GC: Epidemiology of multiple sclerosis: a critical overview. *Can J Neurol Sci* 20:17-29, 1993.
82. Allen I, Brankin B: Pathogenesis of multiple sclerosis—the immune diathesis and the role of viruses. *J Neuropathol Exp Neurol* 52:95-105, 1993.
83. Kleinschmidt-DeMasters BK, Norenberg MD: Rapid correction of hyponatremia causes demyelination: relation to central pontine myelinolysis. *Science* 211:1068-1070, 1981.
84. Evans DA, et al: Prevalence of Alzheimer's disease in a community population of older persons: higher than previously reported. *JAMA* 262:2551-2556, 1989.
85. Braak H, Braak E: Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 82:239-259, 1991.
86. Khachaturian ZS: Diagnosis of Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 42:1097-1105, 1985.
87. Mirra S, et al: The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part 1: Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 41:479-486, 1991.
88. Mirra SS, et al: Making the diagnosis of Alzheimer's disease. A primer for practicing pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 117:132-144, 1993.
89. Lendon C, et al: Exploring the etiology of Alzheimer's disease using molecular genetics. *JAMA* 277:825-831, 1997.
90. Selkoe D: Cell biology of the  $\beta$ -amyloid precursor protein and the genetics of Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 61:587-596, 1996.
91. Xia W, et al: Interaction between amyloid precursor protein and presenilins in mammalian cells: implications for the pathogenesis of Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 94:8208-8213, 1997.
92. Kim TW, et al: Alternative cleavage of Alzheimer-associated presenilins during apoptosis by a caspase-3 family protease. *Science* 277: 373-376, 1997.
93. Polymeropoulos MH, et al: Mutation in the  $\alpha$ -synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 276:204-207, 1997.
94. López-Lozano J, et al: Long-term improvement in patients with severe Parkinson's disease after implantation of fetal ventral mesencephalic tissue in a cavity of the caudate nucleus: 5-year follow up in 10 patients. *J Neurosurg* 86:931-942, 1997.
95. Olanow C, et al: Fetal nigral transplantation as a therapy for Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 19:102-109, 1996.
96. Rebeiz J, et al: Corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia. *Arch Neurol* 18:20-33, 1968.
97. Schneider J, et al: Corticobasal degeneration: neuropathologic and clinical heterogeneity. *Neurology* 48:959-969, 1997.
98. Feany M, Dickson D: Widespread cytoskeletal pathology characterizes corticobasal degeneration. *Am J Pathol* 146:1388-1396, 1995.
99. Feany M, et al: Neuropathologic overlap of progressive supranuclear palsy, Pick's disease and corticobasal degeneration. *J Neuropathol Exp Neurol* 55:53-67, 1996.
100. Papp M, et al: Glial cytoplasmic inclusions in the CNS of patients with multiple system atrophy (striatonigral degeneration, olivopontocerebellar atrophy, and Shy-Drager syndrome). *J Neurol Sci* 94:79-100, 1989.
101. Papp M, Lantos P: The distribution of oligodendroglial inclusions in multiple system atrophy and its relevance to clinical symptomatology. *Brain* 117:235-243, 1994.
102. Richardson E: Huntington's disease: some recent neuropathological studies. *Neuropathol Appl Neurobiol* 16:451-460, 1990.
103. The Huntington's Disease Collaborative Research Group: A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell* 72:971-983, 1993.
104. Wellington C, et al: Toward understanding the molecular pathology of Huntington's disease. *Brain Pathol* 7:979-1002, 1997.
105. Koeppe AH: The hereditary ataxias. *J Neuropathol Exp Neurol* 57:531-543, 1998.
106. Campuzano V, et al: Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. *Science* 271: 1423-1427, 1996.
107. Blaese R: Genetic immunodeficiency syndromes with defects in both T- and B-lymphocyte function. In Scriver C, et al (eds): *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 7th ed. New York, McGraw-Hill, 1995, pp 3895-3909.
108. Mitumoto H, et al: Amyotrophic lateral sclerosis. Philadelphia, FA Davis, 1998.
109. Rosen DR, et al: Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 362: 59-62, 1993.
110. Scriver C, et al (eds): *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 7th ed. New York, McGraw-Hill, 1995.
111. Sijstermans EA, et al: Duplication of the proteolipid protein gene is the major cause of Pelizaeus-Merzbacher disease. *Neurology* 50:1749, 1998.
112. Baraldi G, et al: Biochemical diagnosis of Canavan disease. *Childs Nerv Syst* 8:468-470, 1992.
113. Sparaco M, et al: Neuropathology of mitochondrial encephalomyopathies due to mitochondrial DNA defects. *J Neuropathol Exp Neurol* 51:1-10, 1993.
114. Gautin PH, et al: *Radiation Injury to the Nervous System*. New York, Raven Press, 1991.
115. Burger P, et al: *Surgical Pathology of the Nervous System and Its Coverings*, 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, 1991.
116. Russell DS, Rubinstein LJ: *Pathology of Tumors of the Nervous System*, 5th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1989.
117. World Health Organization: *Histological Typing of Tumors of the Central Nervous System*. Berlin, Springer-Verlag, 1993.
118. Daumas-Duport C, et al: Grading of astrocytomas. A simple and reproducible method. *Cancer* 62:2152-2165, 1988.
119. Hsu D, et al: Use of MIB-1 (Ki-67) immunoreactivity in differentiating grade II and grade III gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 56: 857-865, 1997.
120. Louis D: A molecular genetic model of astrocytoma histopathology. *Brain Pathol* 7:755-764, 1997.
121. von Deimling A, et al: Subsets of glioblastoma multiforme defined by molecular genetic analysis. *Brain Pathol* 3:19-26, 1993.
122. Watanabe K, et al: Overexpression of the EGF receptor and p53 mutations are mutually exclusive in the evolution of primary and secondary glioblastomas. *Brain Pathol* 6:217-223, 1996.
123. Wellenreuther R, et al: Analysis of the neurofibromatosis 2 gene reveals molecular variants of meningioma. *Am J Pathol* 146:827-832, 1995.
124. Henson RA, Urich H: *Cancer and the Nervous System*. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1982.
125. Riccardi VM: The clinical and molecular genetics of neurofibromatosis-1 and neurofibromatosis-2. In Rosenberg RN, et al (eds): *The Molecular and Genetic Basis of Neurological Disease*. Boston, Butterworth-Heinemann, 1993, pp 837-853.
126. Trofatter JA, et al: A novel moesin-, ezrin-, radixin-like gene is a candidate for the neurofibromatosis 2 tumor suppressor. *Cell* 72:791-800, 1993.
127. van Sleight M, et al: Identification of the tuberous sclerosis gene *TSC1* on chromosome 9q34. *Science* 277:805-808, 1997.
128. The European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium: Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. *Cell* 75:1305-1315, 1993.
129. Blacker D, et al: Alpha-2 macroglobulin is genetically associated with Alzheimer disease. *Nat Genet* 19:357-360, 1998.

# El ojo

Daniel M. Albert y Thaddeus P. Dryja

## ALTERACIONES CONGÉNITAS

TRISOMÍA 13

TRISOMÍA 21

EMBRIOPATÍAS  
INFECCIOSAS

SÍNDROME DE LA RUBÉOLA  
CONGÉNITA

SÍFILIS CONGÉNITA

LA CONJUNTIVA

DÉFICIT DE VITAMINA A

PINGÜÍCULA Y PTERIGIÓN

TRACOMA

TUMORES EPITELIALES

## LA CÓRNEA

QUERATITIS Y ÚLCERAS  
CORNEALES

Infecciones herpéticas

DISTROFIAS CORNEALES  
HEREDITARIAS

Distrofias del estroma

Distrofia endotelial

## LA ÚVEA

UVEÍTIIS GRANULOMATOSA

Uveítis infecciosa

Sarcoidosis

Oftalmía simpática

MELANOMAS UVEALES

## EL CRISTALINO

CATARATAS

## LA RETINA

RETINOPATÍA DE LA PREMADUREZ  
(FIBROPLASIA RETROLENTAL)

DIABETES MELLITUS

Retinopatía no proliferativa

Retinopatía proliferativa

RETINOPATÍA HIPERTENSIVA  
Y ARTERIOESCLERÓTICA

Retinopatía hipertensiva

Retinopatía arterioesclerótica

RETINITIS PIGMENTOSA

DEGENERACIÓN MACULAR

## DESPRENDIMIENTO DE RETINA

RETINOBLASTOMA

## EL VÍTREO

## EL NERVIÓ ÓPTICO

EDEMA DE PÁPILA

NEURITIS ÓPTICA

ATROFIA ÓPTICA

TUMORES

## GLAUCOMA

TISIS BULBI Y ESTADIO FINAL  
DE LAS ENFERMEDADES  
OCULARES DIFUSAS

Las enfermedades oculares producen una elevada morbilidad. Se calcula que hay de 27 a 35 millones de ciegos en el mundo y es probable que existan otros 13 millones de individuos con alteraciones visuales de menor gravedad<sup>1</sup>. Es raro que las enfermedades de los ojos produzcan la muerte, quedando esto limitado a las neoplasias malignas que aparecen en el ojo, la órbita o los párpados.

El ojo está formado por una serie de elementos anatómicos y funcionales (Fig. 31-1). De acuerdo con ello, nuestro estudio sobre la patología ocular se ocupa de la conjuntiva, la córnea, la úvea, el cristalino, la retina, el vítreo y el nervio óptico. To-

das estas estructuras pueden reaccionar ante una enfermedad general. En algunos casos, como por ejemplo durante el desarrollo de una catarata o un glaucoma, la respuesta puede ser exclusiva y característica de esa parte del ojo. Con frecuencia, la respuesta se parece a la que se observa en otros órganos; por ejemplo, los vasos sanguíneos de la retina se alteran en la hipertensión de la misma manera que los hacen los vasos de los riñones o del cerebro. Igualmente, las infecciones locales, así como las lesiones físicas y químicas, del ojo pueden causar respuestas características (como las que se producen en la córnea transparente y avascular) o pueden ser paralelas a los cam-



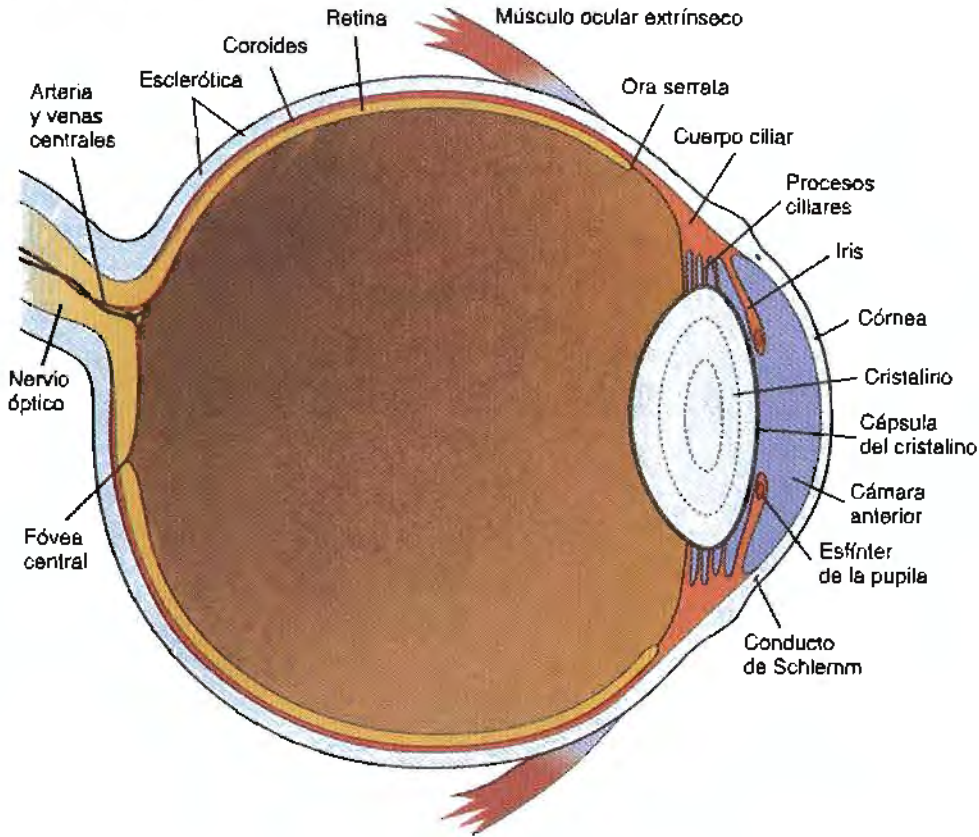


Figura 31-1

Estructuras del ojo.

bios observados en otra parte del cuerpo. Los procesos patológicos de los párpados son semejantes a los de otras zonas de la superficie cutánea, y los de la conjuntiva pueden estar muy relacionados con las alteraciones de otras mucosas.

Un porcentaje importante de las enfermedades que causan ceguera se deben principalmente a procesos oculares tales como glaucoma, cataratas y degeneración macular, que deben ser estudiados separadamente. Entre los tumores oculares, los melanomas merecen especial atención porque su comportamiento es significativamente distinto del que ofrecen los melanomas cutáneos<sup>2</sup>. El retinoblastoma es el prototipo de un variado grupo de cánceres humanos causados por la pérdida de función de los genes supresores del cáncer y también se estudiarán.

## ALTERACIONES CONGÉNITAS

Las aneuploidías cromosómicas suelen asociarse a alteraciones oculares. Las más frecuentes son la trisomía 13 y la trisomía 21 (Capítulo 6).

### Trisomía 13

Casi todos los casos de trisomía 13 se acompañan de alteraciones oculares importantes. Con frecuencia, los ojos son de tamaño anormalmente pequeño (microftalmía). En casos raros, puede haber fusión de los globos oculares, dando lugar a

un proceso afín a la ciclopiya, conocido como *sinoftalmía ciclópea*. Los hallazgos más característicos son: áreas de formación defectuosa del iris y del cuerpo ciliar (*colobomas*), *cataratas* y persistencia de la vascularización embrionaria del vítreo, conocida como *vítreo hiperplásico primario persistente*. Estos trastornos aparecen en un 80 % de los ojos afectados por la trisomía 13. Un hallazgo curioso observado en el 65 % de estos ojos es la presencia de cartílago en el coloboma. En un 75 % de los casos, la retina contiene estructuras tubulares y en roseta, que se conocen como *displasia retiniana*<sup>3</sup>. Un 60 % de las veces, hay signos de desarrollo defectuoso de la córnea, del iris y del ángulo de la cámara anterior (la llamada *disgenesia*), que en algunos casos se asocia a *glaucoma*.

### Trisomía 21

Los hallazgos oculares de la trisomía 21 son peculiares aunque mucho menos importantes que los de la trisomía 13<sup>4</sup>. Los ojos suelen estar distanciados (*hipertelorismo*) y se acompañan de alteraciones de los párpados, como los pliegues palpebrales oblicuos o arqueados, epicanto, y ectropión y everción de los párpados superiores. En muchos pacientes, se desarrolla progresivamente una córnea de forma cónica con ectasia central (*queratocono*), que posiblemente se debe a que los pacientes se frotan los ojos con los puños, y displasia retiniana. El iris de ambos ojos tiene aspecto moteado porque contiene focos de hipoplasia de forma anular rodeados por un estroma bastante normal (*manchas de Brushfield*). Además, puede haber hiperplasia focal del estroma del iris. En pacien-

tes mayores de 15 años pueden verse opacidades del cristalino en forma de pequeñas escamas<sup>5</sup>. Otras alteraciones oculares son: esotropía, miopía intensa, hiperemia de la papila óptica, atrofia del epitelio pigmentario de la retina, palidez intensa de los vasos coroideos y blefarokonjuntivitis crónica.

## EMBRIOPATÍAS INFECCIOSAS

Hay varias infecciones maternas cuya aparición en el embarazo puede causar alteraciones oculares del feto. Entre las más graves están la toxoplasmosis, la enfermedad de inclusiones por citomegalovirus, la rubéola congénita y la sífilis congénita. Todas ellas, salvo la rubéola y la sífilis que se estudian aquí, se han descrito en el Capítulo 9.

### Síndrome de la rubéola congénita

Las alteraciones oculares que se encuentran en el síndrome de la rubéola<sup>6</sup> son: cataratas, glaucoma congénito, anomalías del iris y un trastorno pigmentario de la retina conocido como *retinopatía rubeólica*. La catarata rubeólica es bastante característica en el examen histológico, pues el núcleo embrionario del cristalino situado en el centro muestra persistencia de los núcleos celulares en un área donde esos núcleos desaparecen normalmente bastante antes de nacer. También se ha comprobado que *el virus de la rubéola sigue vivo dentro del cristalino durante varios años después del nacimiento*. Por ello, la cirugía de las cataratas rubeólicas puede ir seguida de liberación del virus y de su paso al interior del ojo, donde puede causar uveítis y endoftalmítis.

En el síndrome de la rubéola congénita, el músculo dilatador del iris está poco desarrollado, y el epitelio del iris tiene aspecto necrótico. Además, suele haber una inflamación crónica, no granulomatosa, del estroma del iris. Estos cambios producen un aspecto *correoso* del iris y dificultan su dilatación normal.

La *retinopatía rubeólica* es el hallazgo más característico de este proceso. El defecto primordial se encuentra en el epitelio pigmentario de la retina, que muestra áreas alternativas de atrofia e hipertrofia; esto produce una imagen oftalmoscópica clínicamente peculiar, llamada *en sal y pimienta*. En algunos casos, esta alteración retiniana es progresiva. Puede aparecer neovascularización subretiniana en algunos pacientes, habitualmente entre los 10 y 18 años de edad.

### Sífilis congénita

Aunque actualmente se observa raras veces, la sífilis congénita produce alteraciones oculares intensas<sup>7</sup>. El hallazgo más común y característico es la inflamación del estroma corneal (queratitis intersticial) que aparece entre los 5 y 20 años de edad. Al principio, la córnea está edematosa e infiltrada por linfocitos y células plasmáticas. Esta afectación suele ser unilateral y puede incluso atacar a un sector solamente de la córnea. Los vasos sanguíneos crecen profundamente en la córnea inmediatamente por delante de la membrana basal del endotelio (membrana de Descemet). El cuadro inflamatorio dura ha-

bitualmente de 2 a 3 meses. El edema y las células inflamatorias desaparecen, pero los vasos persisten, aunque habitualmente no están llenos de sangre (*vasos fantasma*).

## LA CONJUNTIVA

### Déficit de vitamina A

La *queratomalacia* es una forma grave de déficit de vitamina A que se caracteriza por queratinización intensa y difusa del epitelio de todas las mucosas. En el ojo afecta al epitelio corneal y conjuntival (xerofalmía). La hipovitaminosis A se acompaña también de *ceguera nocturna*, al principio como consecuencia del trastorno funcional de los fotorreceptores del tipo de los bastones, y más tarde por los cambios degenerativos que sufre la retina. Este trastorno aparece principalmente en los niños. Secundariamente, puede haber infección bacteriana y úlceras corneales, seguidas de *necrosis corneal, perforación y panofalmitis*. La queratomalacia constituye una causa importante de ceguera en los países subdesarrollados<sup>8</sup>.

### Pinguécula y pterigión

Las *pinguéculas* son lesiones elevadas de color amarillento que aparecen típicamente en la conjuntiva, cerca del limbo nasal de la córnea (Fig. 31-2). Son bilaterales y se observan en pacientes de mediana edad y en ancianos. En el examen histológico, el tejido subepitelial contiene elastina y fibras colágenas anormales<sup>9</sup> (degeneración basófila), que producen un material de aspecto grisáceo que se tiñe con los colorantes de la elastina, pero es negativo para la elastasa.

El *pterigión* es histológicamente idéntico a la pinguécula, pero crece como un tejido vascularizado que se extiende lateralmente hacia la córnea nasal. Esta lesión suele ser bilateral

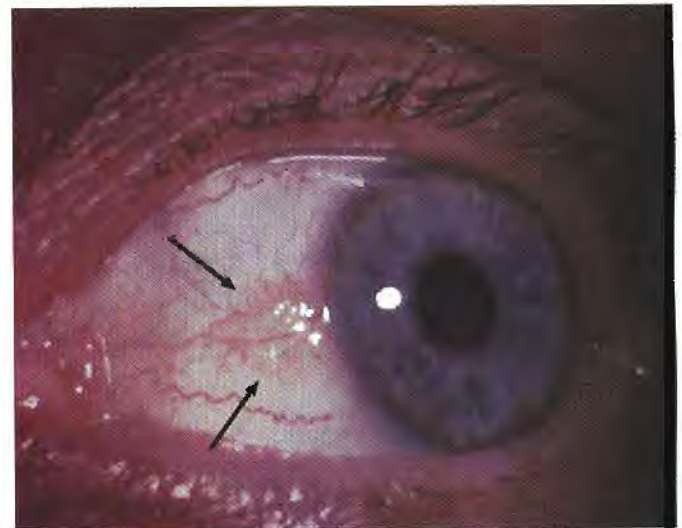


Figura 31-2

Pinguécula (flechas) en el limbo nasal de la córnea.

pero asimétrica, y provoca la desaparición de la capa anterior del estroma corneal (membrana de Bowman). El epitelio que cubre al pterigión o a la pinguécula puede sufrir una serie de alteraciones secundarias, como acantosis, hiperqueratosis y disqueratosis.

## Tracoma

El tracoma, una de las causas principales de ceguera en el mundo, se debe a *Chlamydia trachomatis* (Capítulo 9). Afecta primordialmente a la conjuntiva y al epitelio corneal, causando al final cicatrices de este tejido. En este proceso pueden distinguirse cuatro fases evolutivas (clasificación de McCallan)<sup>10</sup>.

El *estadio I* se caracteriza clínicamente por la formación de folículos conjuntivales (infiltrados inflamatorios por debajo del epitelio conjuntival) y de una inflamación punteada difusa de la córnea. Después se desarrolla un tejido fibrovascular en la sustancia propia de la conjuntiva y la córnea (pannus). Microscópicamente, el epitelio corneal contiene cuerpos de inclusión en el citoplasma formados por microcolonias de cuerpos elementales y cuerpos inicialmente basófilos de mayor tamaño (Fig. 31-3). Se encuentran linfocitos y células plasmáticas que están infiltrando el tejido subepitelial, y polimorfonucleares que infiltran el epitelio corneal y conjuntival.

En el *estadio II*, la inflamación se vuelve más florida, con nuevos folículos y engrosamiento epitelial; el pannus corneal se acentúa. Histológicamente, se observan grandes macrófagos con residuos fagocitados en su interior (células de Leber) en la conjuntiva, acompañándose la hiperplasia epitelial con infiltración por células redondas y edema subepitelial.

En el *estadio III*, desaparecen los folículos, y aparecen cicatrices que dejan después inversión del párpado superior (entropión cicatrizal) y pestañas mal dirigidas (triquiasis). En el examen histológico, todavía pueden verse aislados linfocitos y células plasmáticas en el tejido cicatrizal subepitelial.

En el *estadio IV*, la enfermedad se detiene espontáneamente. Sin embargo, el entropión y la triquiasis residuales siguen

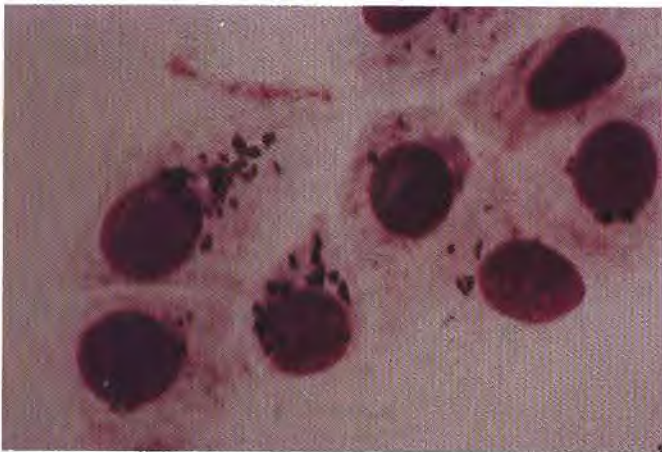


Figura 31-3

Tracoma. Células epiteliales de la córnea mostrando cuerpos de inclusión en su citoplasma (véase el texto).

dañando continuamente la córnea, desnudando su epitelio y volviéndola vulnerable a las infecciones y a ulteriores opacidades secundarias a las cicatrices.

## Tumores epiteliales

El *carcinoma in situ* de la conjuntiva se manifiesta clínicamente como una lesión opaca, blanca, brillante (leucoplasia), o como una masa carnosa<sup>11</sup>. Histológicamente, desaparece la polaridad del epitelio, y se encuentran células pleomórficas atípicas en todo su espesor. A menudo se ven imágenes de mitosis. La membrana basal del epitelio está indemne, y no hay invasión del tejido subepitelial.

El *carcinoma epidermoide* muestra los cambios del carcinoma *in situ*, pero las células tumorales invaden también los tejidos conjuntivos superficiales después de atravesar la membrana basal epitelial<sup>12</sup>. Lo más frecuente es que el carcinoma epidermoide de la conjuntiva invada sólo la superficie; raras veces se observa invasión profunda y aparición de metástasis.

También existen carcinomas formados por células secretoras de moco y por células escamosas del epitelio conjuntival (*carcinoma mucoepidermoide*) (Capítulo 17), además de *melanomas* de la conjuntiva.

## LA CÓRNEA

### Queratitis y úlceras corneales

La inflamación del estroma corneal mientras el epitelio de la córnea permanece indemne se denomina *queratitis del estroma* o queratitis intersticial. La inflamación del estroma acompañada de pérdida del epitelio que lo cubre constituye una *úlcer*a. Las inflamaciones corneales pueden ser de origen infeccioso o no (p. ej., debidas a agentes químicos abrasivos o a la exposición a la luz ultravioleta). La hipocelularidad y ausencia de vasos de la córnea favorecen la aparición de infecciones corneales graves causadas por muchas bacterias, virus, protozoos y hongos, incluso tipos que rara vez se consideran patógenos. Los factores de riesgo para la aparición de úlceras corneales son: el uso de lentes de contacto, los procesos debilitantes y las inmunodeficiencias. Las inflamaciones corneales pueden responder a la aplicación local de antibióticos y esteroides antiinflamatorios, pero las cicatrices residuales de la córnea pueden reducir la visión y obligar al trasplante de córnea.

**MORFOLOGÍA.** Histológicamente, se encuentran numerosas células inflamatorias en el estroma corneal. Muchas veces es difícil identificar exactamente los tipos de células inflamatorias porque sus núcleos se hallan separados entre las láminas de colágeno que están densamente apretadas en el estroma. Las células inflamatorias y también los microorganismos patógenos, si los hay, pueden liberar proteasas que digieren las láminas de colágeno del estroma. Si el estroma ha desaparecido del todo en alguna zona, la membrana de Descemet queda expuesta al con-

facto con la película que forman las lágrimas (un descemetocèle). La perforación de esta membrana va seguida de hipotonía brusca del globo ocular, de su invasión por los agentes infecciosos y, con frecuencia, de la pérdida del ojo.

## INFECCIONES HERPÉTICAS

La causa más frecuente de las úlceras corneales es el virus del herpes simple. Este virus suele causar úlceras unilaterales que, a menudo, recidivan muchas veces en el mismo ojo. Clásicamente se manifiesta por una *úlcer a dendrítica*, que es un fino defecto epitelial que adopta la forma de un grupo de líneas ramificadas, vermiformes, unidas entre sí.

**MORFOLOGÍA.** Hay edema epitelial difuso que produce ampollas dentro del epitelio o entre él y la capa de Bowman del estroma. En los casos crónicos, la inflamación del estroma corneal puede adoptar la forma de una opacidad discoidal localizada, no ulcerada (*queratitis disciforme*). En el examen histológico de una córnea con queratitis herpética recidivante crónica, se observa que la opacidad del estroma contiene linfocitos y células plasmáticas, a veces con alguna célula gigante multinucleada situada habitualmente en el estroma profundo cercano a la membrana de Descemet. Con el microscopio óptico se ven los cuerpos de inclusión virales en el núcleo, y con el microscopio electrónico se ven partículas virales en el núcleo y el citoplasma de las células epiteliales. Resuelta ya la infección, y especialmente después de muchas recidivas, la córnea quizá deje de inflamarse, pero quedará vascularizada y con cicatrices.

## Distrofias corneales hereditarias

Las *distrofias corneales hereditarias* son trastornos primarios de la córnea que son bilaterales y habitualmente simétricos. Son importantes clínicamente porque a veces provocan una pérdida de la visión que puede corregirse con un trasplante de córnea. Existen cinco distrofias corneales bien definidas clínicamente que afectan principalmente al estroma; se sabe que cuatro de ellas se deben a mutaciones del mismo gen. Hay otras distrofias que afectan principalmente al endotelio o al epitelio corneal.

### DISTROFIAS DEL ESTROMA

La *distrofia granulosa*, la *distrofia en enrejado* y la *distrofia de Avellino* son enfermedades autosómicas dominantes del estroma corneal debidas a defectos del gen que codifica la  $\beta$ -queratoepitelina<sup>13</sup>. Suelen aparecer antes de los 20 años y evolucionan de forma lenta con empeoramiento progresivo. La *distrofia granulosa* se caracteriza por la aparición de opacidades blancas, de tamaño variable y bien delimitadas de la parte anterior del estroma. Histológicamente, esas opacidades corresponden a depósitos eosinófilos de aspecto hialino que se distinguen mejor con la tinción tricrómica de Masson (Fig. 31-4). Con el microscopio electrónico, las opacidades están formadas por



Figura 31-4

Distrofia granulosa de la córnea (tinción tricrómica de Masson).

granulaciones densas. La *distrofia en enrejado* se manifiesta clínicamente por opacidades lineales dispuestas en retículo o enrejado que se concentran más en la parte central del estroma anterior. Las opacidades (formadas por amiloide) son histológicamente eosinófilas, metacromáticas, positivas al ácido periódico de Schiff y al rojo Congo. Los depósitos de la *distrofia de Avellino* tienen rasgos clínicos e histológicos parecidos a los que ofrecen los depósitos granulosos y en enrejado. Existe una cuarta variedad, la *distrofia de Reis-Bücklers*, que se debe a una mutación distinta del mismo gen<sup>13</sup>. Las proteínas que se depositan en esta distrofia lo hacen por debajo del epitelio corneal y en la capa de Bowman del estroma corneal anterior.

La forma más grave de distrofia del estroma es la *distrofia macular*, que se hereda con carácter autosómico recesivo. No se conocen los genes responsables, pero se sabe que el gen de una de sus formas se halla en el cromosoma 16<sup>14</sup>. Esta enfermedad se expresa clínicamente por una turbidez difusa del estroma anterior formada por conglomerados de opacidades blanco grisáceas en la región axial. La distrofia macular suele producir deterioro intenso de la visión hacia los 30 años de edad. Este proceso es una mucopolisacaridosis corneal localizada (véase Capítulo 6), que parece ser la consecuencia de un defecto del catabolismo del queratán sulfato en la córnea. Histológicamente, existen depósitos basófilos que se tiñen con los colorantes de los mucopolisacáridos ácidos (Fig. 31-5).

### DISTROFIA ENDOTELIAL

La distrofia más frecuente del *endotelio* corneal es la *distrofia de Fuchs*. Se observa en personas de mediana o avanzada edad y se manifiesta clínicamente por edema del estroma corneal secundario a la desaparición de las células endoteliales, que normalmente actúan como una bomba expulsando el agua

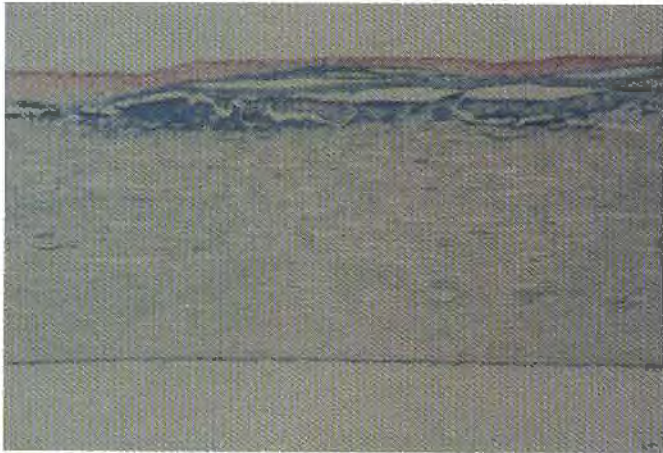


Figura 31-5

Distrofia macular de la córnea. El azul alcian tiñe los depósitos de mucopolisacáridos situados debajo del epitelio.

del estroma y la mantienen así relativamente deshidratada y transparente. Histológicamente, se observan desprendimientos ampollosos del epitelio de la capa de Bowman (queratopatía ampollosa). El endotelio adelgazado se apoya sobre una membrana de Descemet que muestra engrosamientos focales difusos, que se llaman *en gotas* y que se distinguen mejor con la tinción del ácido peryódico de Schiff (Fig. 31-6).

## LA ÚVEA

La úvea es una envoltura vascular formada por la coroides, el cuerpo ciliar y el iris. La uveítis abarca a un grupo amplio y heterogéneo de procesos que tienen en común la inflamación de una o más estructuras del tracto uveal<sup>15</sup>. Las uveítis se clasifican de varias maneras. Clínicamente, conviene separar los

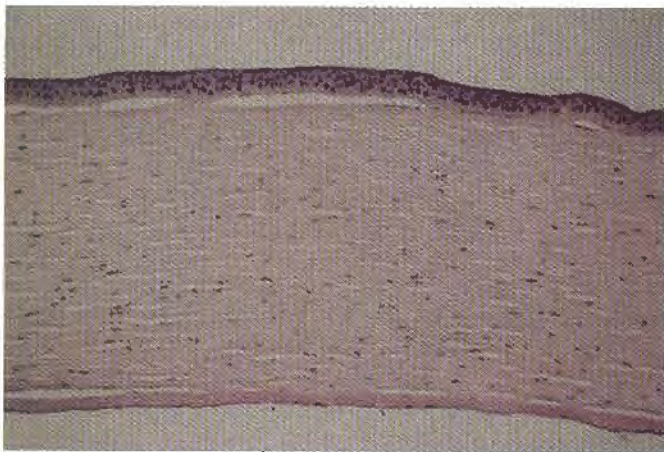


Figura 31-6

Distrofia de Fuchs (tinción de H&E). Obsérvese el engrosamiento focal de la membrana basal por debajo del endotelio (*abajo*) y los desprendimientos del epitelio (*por arriba*) de la capa de Bowman.

casos de uveítis según las estructuras afectadas de la úvea (p. ej., *iritis*, *ciclitis* y *comiditis*). Habitualmente, se observa afectación de más de una parte de la úvea y, con frecuencia, de toda ella (*panuveítis*). Hay otra clasificación de las uveítis basada en su etiología. Las uveítis pueden aparecer después de traumatismos, enfermedades generales o infecciones. Sin embargo, en la mayoría de los casos no se consigue encontrar una causa clínica definitiva.

Desde el punto de vista histológico, hay dos grandes grupos: la *uveítis granulomatosa*, caracterizada por la presencia de células gigantes, de células epitelioideas, o de ambas, y la *uveítis no granulomatosa*, cuyos componentes inflamatorios son solamente linfocitos y células plasmáticas. Lo habitual es que el examen histológico sea incapaz de descubrir la causa de las uveítis no granulomatosas. En cambio, a veces es posible identificar al agente etiológico de las uveítis granulomatosas.

## Uveítis granulomatosa

La uveítis granulomatosa se debe con frecuencia a agentes infecciosos. Otras veces es idiopática (sarcoidosis) o tiene una base inmunitaria, como en la oftalmía simpática.

## UVEÍTIS INFECCIOSA

La uveítis infecciosa puede ser: bacteriana (tuberculosis, lepra, sífilis y tularemia); viral (enfermedad de inclusiones por citomegalovirus y herpes zóster); por hongos (blastomicosis, criptococosis, coccidioidomicosis, aspergilosis, ficomicosis, candidiasis e histoplasmosis) o parásitos (oncocercosis y toxoplasmosis). En todos estos procesos, la inflamación no se limita a la úvea, sino que afecta también a la retina y, con frecuencia, al vítreo y a la esclerótica. En algunos casos, como en la enfermedad por citomegalovirus o en la toxoplasmosis, la infección afecta principalmente a la retina y secundariamente a la coroides.

## SARCOIDOSIS

La uveítis granulomatosa es una complicación de la sarcoidosis que aparece aproximadamente en un tercio de los pacientes con esta enfermedad. Se caracteriza por depósitos corneales *en sebo de cordero* formados por células inflamatorias crónicas (*precipitados queráticos*). Con menos frecuencia, la inflamación granulomatosa afecta a la coroides. La participación de la retina en la sarcoidosis se caracteriza por una periflebitis retiniana con imágenes en *goteo de cera* sobre los vasos retinianos o en sus proximidades, hemorragias retinianas, y masas blanquecinas en el vítreo adyacente. La sarcoidosis retiniana suele asociarse a afectación del sistema nervioso central por esta enfermedad y comporta un pronóstico grave. Habitualmente, los pacientes tienen granulomas en la conjuntiva, y por tanto la biopsia conjuntival es posiblemente un método bastante sencillo para diagnosticar la sarcoidosis en un porcentaje considerable de casos sospechosos. Histológicamente, pueden verse infiltrados granulomatosos no caseosos bien diferenciados en las zonas del ojo afectadas (Fig. 31-7), parecidos a las lesiones que produce esta enfermedad en cualquier otra parte del cuerpo (Capítulo 16).

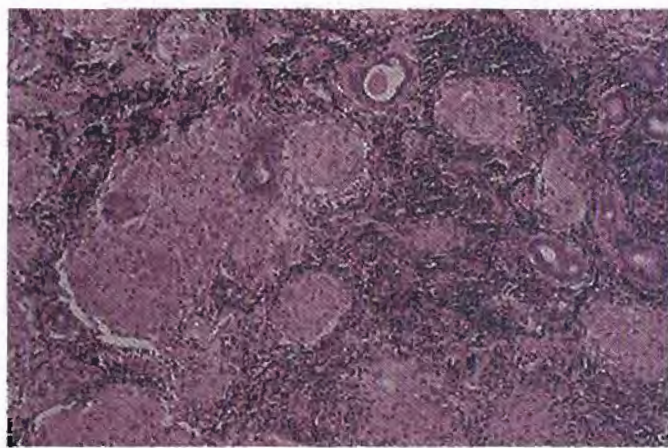


Figura 31-7

Sarcoidosis de la úvea (H&E). Obsérvense los granulomas con células gigantes.

## OFTALMIA SIMPÁTICA

La uveítis simpática es una enfermedad rara pero importante que debe tenerse en cuenta al tratar un traumatismo ocular<sup>16</sup>. Es una uveítis granulomatosa difusa y bilateral, que suele asociarse a lesiones penetrantes de un ojo, especialmente de aquéllas en las que hay prolapso o incarceration uveal. Se cree que la causa es una autosensibilización contra un presunto antígeno que comparten los melanocitos uveales, el epitelio pigmentario de la retina y las células nerviosas de la retina. La única manera de evitar la uveítis simpática es eliminar el ojo lesionado *antes* de que aparezca esta enfermedad.

La uveítis simpática rara vez aparece en las 2 semanas siguientes al momento de sufrir la lesión ocular. Por consiguiente, el paciente cuenta sólo con unas pocas semanas para que el oftalmólogo sopesa, por un lado, las probabilidades de mantener la visión útil del ojo lesionado, y evalúe por otro el riesgo de que el proceso se vuelva bilateral. Si la inflamación ya ha comenzado, la enucleación rápida del ojo lesionado (si está ciego) parece producir *por simpatía* una inflamación más leve del ojo no lesionado<sup>17</sup>. Sin embargo, alguna vez, el ojo lesionado acaba siendo el que conserva más visión, y por ello es esencial evaluar con acierto y precisión el pronóstico de la función visual del ojo lesionado. Los primeros síntomas son: pérdida de la acomodación, visión borrosa y fotofobia en el ojo sensibilizado por simpatía; y los primeros signos consisten en la aparición de precipitados corneales que se ven con la lámpara de hendidura y de infiltrados en la coroides visibles en el examen del fondo de ojo y en la angiografía con fluoresceína.

**MORFOLOGÍA.** Los hallazgos histopatológicos característicos son parecidos en ambos ojos: el lesionado (excitante) y el afectado por simpatía. Hay una inflamación granulomatosa difusa de la úvea formada principalmente por linfocitos y racimos de células epiteloides y, a veces, por células gigantes; al principio pueden verse eosinófilos. La inflamación afecta principalmente a la coroides, que sufre un notable

engrosamiento (Fig. 31-8). La retina puede estar algo afectada, habitualmente en forma de perivascularitis. Dentro de la coroides, la inflamación suele ser menos intensa en la lámina coriocapilar. Aunque la necrosis no es característica, pueden encontrarse granulaciones de pigmento en los macrófagos, lo que sugiere que los melanocitos dislacerados desempeñan cierto papel en la patogenia de la enfermedad. En los casos con lesiones del cristalino puede verse una variedad de inflamación granulomatosa llamada *endoftalmitis facógena*.

En general, la evolución del proceso es prolongada, con exacerbaciones y remisiones. Habitualmente se puede controlar la inflamación con un tratamiento inmunosupresor a largo plazo.

## Melanomas uveales

Los melanomas uveales constituyen la neoplasia primaria del ojo más frecuente en las personas de raza blanca. Aquí se describen los melanomas del tracto uveal (es decir, del iris, cuerpo ciliar, y coroides), pero también aparecen melanomas en la piel de los párpados, la conjuntiva e incluso en la órbita. Es más, aparte de los *melanocitos uveales* (las células que dan lugar a los melanomas uveales), existe otra población de células pigmentadas dentro del ojo: el *epitelio pigmentario* del iris, cuerpo ciliar y la retina. El epitelio pigmentario procede embriológicamente del sistema nervioso central derivado del tubo neural y puede dar lugar a una proliferación no neoplásica (hiperplasia reactiva) en respuesta a diversos estímulos, pero sólo raras veces sufre degeneración maligna. En cambio,



Figura 31-8

Oftalmía simpática mostrando el engrosamiento de la coroides y la presencia de células inflamatorias (flechas).

los melanocitos uveales proceden de la cresta neural y poseen largas prolongaciones, a modo de dendritas, que se extienden desde el centro del cuerpo celular, de forma parecida a los melanocitos de la dermis. Estas células no sufren hiperplasia reactiva, pero son el punto de origen de los melanomas malignos del ojo.

En EE.UU., la incidencia anual ajustada a la edad de los melanomas no cutáneos es de 0.7 por 100 000 personas, la octava parte aproximadamente de los melanomas cutáneos que se detectan en ese mismo país. Los tumores oculares constituyen el 80 % de todos los melanomas no cutáneos publicados. El riesgo de padecer un melanoma ocular es ocho veces mayor en las personas de raza blanca que en las de raza negra.

Los *nevus* son bastante frecuentes en la coroides; la mayoría se descubren casualmente durante una exploración ocular y no empeoran progresivamente. Como el estudio histológico no puede realizarse, algunos de los nevus más grandes se vigilan realizando exámenes periódicos del fondo de ojo, ya que el aumento de su espesor o su circunferencia son signos que pueden indicar su carácter maligno.

**MORFOLOGÍA.** La mayoría de los melanomas se originan en la parte posterior de la coroides (véase Fig. 31-9). Pueden extenderse hacia los lados entre la esclerótica y la retina, o pueden producir masas redondeadas que sobresalen en la cavidad del vítreo y empujan a la retina hacia delante. La clasificación de Callender, elaborada en 1931, recoge la histología y el pronóstico y, algo modificada, sigue utilizándose hoy del modo siguiente<sup>19, 20</sup>:

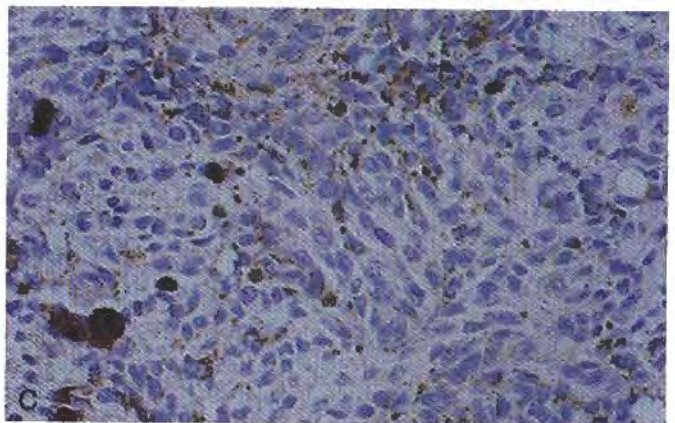
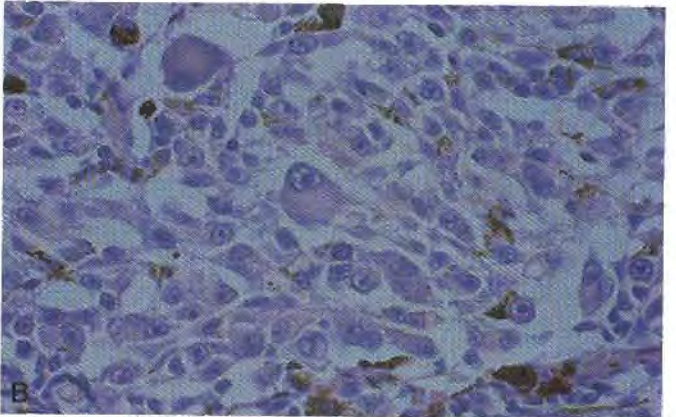
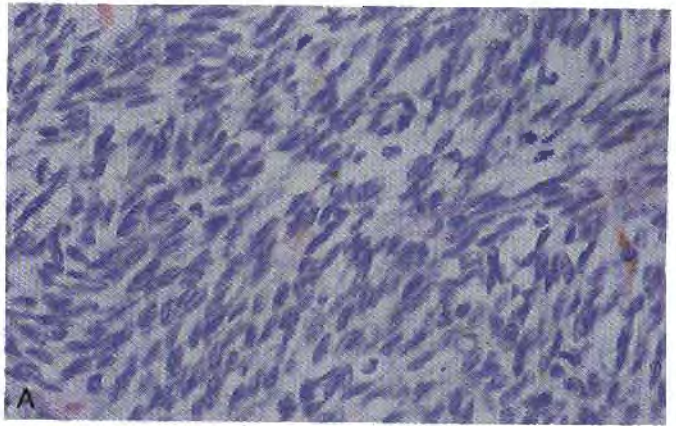


Figura 31-10

**A,** Melanoma maligno de células fusiformes. Las células tienen un núcleo fusiforme con pliegues nucleares, nucléolos mal definidos y escaso citoplasma; es difícil distinguir los bordes celulares. **B,** Melanoma maligno de células epitelioides. Se observan células grandes con núcleos redondos. Los tumores se disgregan fácilmente, los bordes celulares están bien delimitados y tienen un citoplasma eosinófilo (H&E  $\times$  40). **C,** Melanoma maligno de células mixtas. En la variedad celular más frecuente del melanoma ocular se observan células fusiformes y células epitelioides.

■ Los melanomas fusiformes **A** (Fig. 31-10A) están formados por células de gran adherencia, y núcleos fusiformes, con una banda oscura central que con microscopio electrónico se comprueba que corresponde a un pliegue nuclear. Los nucléolos ape-



Figura 31-9

Melanoma maligno de la coroides. Obsérvese a la izquierda el tumor oscuro en forma de botón de canisa con un exudado proteináceo adyacente de color rosado y la retina desprendida. El nervio óptico está situado a las 6, y el cristalino a las 12 del reloj.

nas destacan, el citoplasma es escaso, y los bordes de las células se identifican con dificultad. Estos elementos constituyen el 5 % aproximadamente de los melanomas de la coroides y del cuerpo ciliar. Su pronóstico es bueno, pues sólo un 8 % de los pacientes fallece por metástasis 15 años después de ser enucleados (Dada la frecuencia de las metástasis tardías, los porcentajes de curación a los 5 años son un parámetro de menor utilidad pronóstica en los melanomas oculares).

- Los **melanomas fusiformes B** están formados por células muy adherentes con núcleos fusiformes bien diferenciados y nucléolos prominentes, y con más citoplasma que las del tumor fusiforme A; los bordes celulares no se distinguen bien con el microscopio óptico. Esta variedad celular supone el 40 % aproximadamente de los melanomas de la coroides y el cuerpo ciliar. La forma fascicular del melanoma uveal es un subgrupo de melanomas fusiformes B que se caracteriza por una disposición en empalizada de las células fusiformes, llamada **patrón o dibujo fascicular**, y que supone el 6 % aproximadamente de los melanomas de la coroides. Los melanomas fusiformes A y B son las dos variedades celulares que se observan en casi todos los melanomas del iris. Un 15 % aproximadamente de los pacientes mueren por metástasis 15 años después de la enucleación.
- Los **melanomas epitelioides** están formados por células grandes, de escasa adherencia, núcleos redondos, y nucléolos muy evidentes. Poseen abundante citoplasma eosinófilo y bordes celulares bien delimitados (Fig. 31-10B). Es la forma más rara de melanomas de la coroides y el cuerpo ciliar, siendo su incidencia del 3 % solamente del total de estos tumores. Tiene mal pronóstico, con un 72 % de mortalidad a los 15 años.
- Los **melanomas de células mixtas** son neoplasias de células fusiformes, de tipo B generalmente, que contienen además una población considerable de elementos epitelioides (Fig. 31-10C); es la **variedad más frecuente de melanoma del cuerpo ciliar y la coroides**, dando cuenta del 45 % de estas lesiones. Cerca del 60 % de los pacientes ha fallecido al cabo de 15 años.
- El **melanoma necrótico** es un tumor con necrosis tan intensa que es imposible reconocer la variedad de células que lo componen. Suponen solamente el 7 % de los tumores del cuerpo ciliar y la coroides. Su pronóstico es parecido al de la forma mixta.

En la práctica, los melanomas uveales suelen dividirse en dos grandes grupos: el de células fusiformes (que reúne a las variedades A y B) y el de células no fusiformes (que engloba a las variedades epitelioides, mixta y necrótica). Algo menos del 50 % de los melanomas malignos de la coroides y cuerpo ciliar pertenecen a la variedad de células fusiformes; tienen buen pronóstico y una supervivencia aproximada del 73 % a los 15 años. Un poco más del 50 % corresponden a la variedad de células no fusiformes, cuyo pronóstico es de una supervivencia de alrededor del 35 % a los 15 años. Hay otros parámetros que guardan relación con la supervivencia, y los datos que se

consideran más significativos a este respecto son la variedad celular, su tamaño máximo, la extensión del tumor a la esclerótica y la actividad mitótica. La morfometría también es útil, siendo un signo de mal pronóstico el intenso pleomorfismo de los nucléolos. También se han establecido relaciones entre la configuración de los vasos sanguíneos tumorales y el pronóstico<sup>21</sup>.

**Manifestaciones clínicas.** Lo más frecuente es que el *melanoma del iris* se manifieste como una masa pigmentada, pero su coloración puede ser ligera. Con frecuencia, la pupila está deformada. El *melanoma del cuerpo ciliar* puede provocar congestión vascular episcleral sobre la lesión, dificultar la acomodación y generar una catarata localizada. Además, los melanomas del iris y el cuerpo ciliar también pueden causar glaucoma. El *melanoma de la coroides* puede aparecer como una lesión pigmentada en el examen ocular sistemático, y sus síntomas aparecen al causar desprendimiento de retina, edema macular o hemorragia coroidea. Los melanomas de la región uveal pueden extenderse y salir por algún conducto del ojo hasta la superficie del globo, y pueden asociarse a inflamación ocular.

Durante muchos años, la enucleación del globo ocular ha sido el tratamiento básico de todos los melanomas oculares. Como se comprobó que los melanomas del iris eran de células fusiformes y de escasa malignidad, el tratamiento actual consiste en observarlos y researlos solamente cuando su extensión intraocular amenaza al ojo. En los melanomas coroides y del cuerpo ciliar, se sigue empleando mucho la enucleación de los tumores grandes (> 15 mm de diámetro) y también de los de mediano tamaño (10 a 15 mm). Pero cada vez se está utilizando más la radiación emitida por una fuente de protones o por una placa radiactiva colocada en la esclerótica para tratar los melanomas coroides y del cuerpo ciliar de tamaño mediano y pequeño (< 10 mm).

Las metástasis que produce el melanoma ocular se distinguen de las del melanoma cutáneo por el predominio de las metástasis hepáticas en los tumores de origen ocular. Un 95 % aproximadamente de los pacientes con melanomas uveales metastásicos tienen metástasis hepáticas y, en casi todos ellos, el hígado es el primer órgano afectado por las metástasis.

## EL CRISTALINO

### Cataratas

Las cataratas son opacidades del cristalino. Constituyen una causa importante de pérdida de la visión y de ceguera en todo el mundo. Entre las muchas causas de las cataratas están: las enfermedades metabólicas, como diabetes mellitus, los agentes físicos (luz ultravioleta, radioterapia), enfermedades oculares (uveítis, glaucoma, tumores intraoculares, retinitis pigmentaria), infecciones por virus (rubéola), enfermedades de la piel (dermatitis atópica, esclerodermia), algunos fármacos (corticosteroides) y el envejecimiento. La forma más frecuente es la idiopática, que aparece en ancianos y se llama *catarata senil*<sup>22</sup>.



El oftalmólogo explora las cataratas usando un biomicroscopio con lámpara de hendidura. Con él pueden verse las mismas lesiones *in vivo* que el anatomopatólogo descubre con el microscopio en el cristalino extirpado. Por tanto, se describirán en primer lugar las lesiones que pueden verse con el biomicroscopio y el microscopio óptico en los cortes sin teñir del cristalino, y después se expondrán las lesiones que se observan solamente en el examen histológico.

- La lesión más frecuente en el *envejecimiento* del cristalino es la *esclerosis nuclear* o compresión de las fibras de la parte central (nuclear) del cristalino. Los bordes de esas fibras están bien diferenciados, y todo el núcleo destaca de la corteza más claramente de lo normal. A medida que el proceso empeora, el núcleo se vuelve parduzco (*catarata parda*). Los primeros cambios en la corteza consisten en la aparición de opacidades con aspecto de cuñas o de radios de una rueda en el ecuador del cristalino, las cuales avanzan luego hacia la parte anterior y posterior de la corteza (*catarata cortical*). Es frecuente que aparezcan vacuolas en la cortical del cristalino, y que en las grietas que existen entre sus fibras se acumulen residuos opacos de material degenerado del cristalino (glóbulos de Morgagni).
- Otro tipo de catarata frecuente relacionada con la edad consiste en la aparición de opacidades granulosas en la zona del cristalino situada inmediatamente por delante de la cápsula posterior. Esas opacidades se extienden hacia la periferia (*catarata subcapsular posterior*). El cristalino que presenta una *catarata inmadura* o precoz suele tener una presión osmótica elevada porque el material degenerado del cristalino se impregna de agua y se hincha (*catarata intumescente*). Finalmente, el proceso degenerativo afecta a todo el cristalino (*catarata madura*). El núcleo esclerótico puede quedar enterrado en la corteza cuando ésta se lícua totalmente (*catarata de Morgagni*). En ocasiones, el cristalino afectado por la catarata se encoge después de que la cápsula y el epitelio degeneren, y los residuos del cristalino pasan al humor acuoso (*catarata hipermadura*). A medida que la cápsula se vuelve más permeable y deja escapar material del cristalino, esos residuos son fagocitados por los macrófagos, que pueden obstruir el tracto de salida del humor acuoso dando lugar al *glaucoma facoltico*. Finalmente, el cristalino opacificado puede calcificarse; con menos frecuencia, el material del cristalino se reabsorbe parcial o

completamente, dejando sólo la cápsula residual. Si las cataratas se operan y una parte del epitelio queda por debajo de la cápsula del cristalino, sus células pueden producir fibras lenticulares, opacas y anormales, que tienen el aspecto de grandes glóbulos.

**MORFOLOGÍA.** En los cortes histológicos, pueden verse alteraciones del epitelio. El hallazgo más común es la emigración del epitelio del cristalino por debajo de la cápsula posterior del mismo. Las células epiteliales pueden aumentar de tamaño y mostrar vacuolas (células vesiculosas), que pueden necrosarse y desaparecer parcial o totalmente, o bien sufrir **metaplasia fibrosa**. Después de que el cirujano practique la extracción extracapsular habitual de la catarata, los restos de la cápsula anterior y posterior del cristalino pueden quedar adosados, mientras que en el epitelio de la periferia se forman fibras lenticulares abortivas que tienen forma de rasquilla (**catarata anular de Soemmering**).

## LA RETINA

La retina tiene una estructura compleja que puede resumirse diciendo que depende básicamente de tres neuronas (Fig. 31-11). Un impulso eléctrico, generado por un estímulo luminoso que actúa sobre una célula fotorreceptora (bastón o cono), se transmite a las células de la capa nuclear interna (células bipolares, horizontales y amacrinas). A continuación, los impulsos nerviosos se transmiten a la siguiente capa de células retinianas, que está formada por células ganglionares. Los axones de estas células se prolongan, siguiendo la capa de las fibras del nervio óptico y, ya en el cerebro, establecen sinapsis en el cuerpo geniculado externo y en la región pretectal.

### Retinopatía de la premadurez (fibroplasia retrolental)

La fibroplasia retrolental fue una causa importante de ceguera en los lactantes de EE.UU. y otros países desarrollados



Figura 31-11

Retina normal. De arriba abajo se distinguen las siguientes capas: A, capa de fibras nerviosas, B, capa de células ganglionares, C, capa nuclear interna, D, capa nuclear externa, y E, bastones y conos. (Cortesía de) Dr. Umberto De Girolami, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

durante los años 40 y comienzos de los 50, y sigue apareciendo con una frecuencia escasa pero inquietante todavía. Afecta sobre todo a los prematuros que han sido sometidos a oxigenoterapia. Los principales factores de riesgo de esta enfermedad son: la intensidad y duración de la exposición al oxígeno, el grado de premadurez al nacer y ser portador de un defecto en el gen de la enfermedad de Norrie<sup>23</sup>. La enfermedad aparece debido a que los vasos retinianos periféricos, especialmente los del lado temporal, no están totalmente formados hasta el final de la vida fetal. Los vasos menos desarrollados son los más vulnerables y los que más dañados resultan al ponerse en contacto con el oxígeno. Al parecer, en los lactantes de muy bajo peso al nacer, los vasos retinianos pueden sufrir lesiones con valores de la tensión de oxígeno en sangre arterial que son fisiológicos en el feto a término (es decir, unos 90 mm Hg aproximadamente). Las posibilidades que ahora existen de mantener vivos a los lactantes con pesos de hasta 600 g al nacer han hecho que aumente la incidencia de la fibroplasia retrolental. La dosis de oxígeno definida anteriormente como *inocua* (una concentración ambiental no superior al 40 %, que corresponde a una presión parcial del oxígeno en sangre arterial de 160 mm Hg) se considera ahora peligrosa para los lactantes muy pequeños. Además, se ha descrito algún caso de fibroplasia retrolental inducida por el oxígeno en lactantes a término, y se considera que se debe a una vascularización apenas desarrollada en el lado más periférico de la retina temporal de algunos lactantes.

**Patogenia y anatomía patológica.** El primer estadio patológico es una *fase vasooclusiva*, que consiste en una constricción funcional de los vasos retinianos inmaduros seguida de oclusión estructural<sup>24</sup>. Seguidamente, la retina periférica deja de vascularizarse. Al cesar la exposición al oxígeno, aparece la *fase vasoproliferativa*, que se caracteriza por una intensa proliferación del endotelio vascular y de los fibroblastos, y por la formación de *vasos sanguíneos nuevos*. Esta angiogénesis comienza en el límite entre la zona avascular y la zona vascularizada de la retina, y los vasos nuevos atraviesan la membrana limitante interna de la retina y crecen dentro del vítreo. Estos cambios se vuelven evidentes unas 5 a 10 semanas después de interrumpir la aplicación del oxígeno. *El factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) desempeña un papel importante en estos acontecimientos.* La oxigenoterapia intensiva *inhibe* la producción de VEGF y esto acarrea apoptosis endotelial, y el cese ulterior de la exposición al oxígeno estimula la producción de VEGF con la consiguiente neovascularización (Capítulo 11). En casi el 25 % de los casos, esto va seguido de una fase cicatrizal que produce retracción del componente fibrovascular. La masa retrolental se vuelve cada vez más pálida, y se produce el desprendimiento de la retina. La mácula y los vasos retinianos posteriores se desplazan en dirección temporal, y pueden verse áreas hemorrágicas. Años más tarde puede aparecer neovascularización del iris, seguida de un glaucoma de ángulo cerrado.

## Diabetes mellitus

La incidencia de la retinopatía diabética aumenta conforme lo hace la duración del defecto metabólico. Gracias a los avances terapéuticos, la esperanza de vida de los diabéticos ha aumentado, y la prevalencia de la retinopatía secundaria se

ha elevado mucho. Un 60 % aproximadamente de los diabéticos padecen retinopatía 15 a 20 años después de ser diagnosticados. La retinopatía diabética es, junto con el glaucoma, la degeneración macular y las cataratas, una causa importante de ceguera en EE.UU. y en Europa. Además, alrededor del 2 % de la población diabética sufre alteraciones visuales (lo bastante intensos como para ser considerados legalmente como ciegos) que son atribuibles a la retinopatía. Hay dos grupos de lesiones dentro de la retinopatía diabética, que se conocen como *retinopatía básica o no proliferativa* y *retinopatía proliferativa*<sup>25</sup>.

## RETINOPATÍA NO PROLIFERATIVA (BÁSICA)

La retinopatía diabética básica es la variedad más frecuente de afectación retiniana y se caracteriza por diversas alteraciones estructurales de los capilares, como las siguientes:

- *Lesiones de la membrana basal de los capilares*, que son idénticas a las descritas en la microangiopatía diabética en general (Capítulo 20)<sup>26</sup>.
- *La degeneración de los pericitos* es una característica casi constante de la retinopatía diabética<sup>27</sup>. Se ha sostenido que los pericitos poseen función contráctil y que su desaparición favorece la formación de los microaneurismas y las derivaciones arteriovenosas.
- Los *microaneurismas capilares* son también una manifestación llamativa de la retinopatía diabética, y a menudo es el primer signo clínico de la misma (Fig. 31-12). Estas lesiones son raras en otros puntos del cuerpo del diabético, pero se observan en algunos procesos retinianos diferentes.

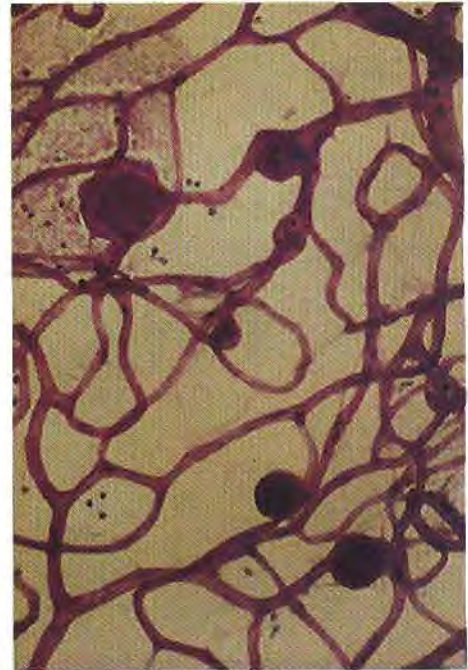


Figura 31-12

Retinopatía diabética. Retina humana de un caso de microangiopatía diabética avanzada, después de la digestión con tripsina. Obsérvense algunos microaneurismas.

La permeabilidad excesiva y las roturas que a menudo sufren los microaneurismas van seguidas de la aparición de *hemorragias* y exudados serosos focales. Además, los microaneurismas pueden trombosarse y ocluirse, en cuyo caso, el examen ulterior de la retina por angiografía con fluoresceína puede dar la falsa impresión de que la retinopatía ha experimentado un retroceso.

- Las *obstrucciones de la microcirculación y la falta de perfusión capilar* se producen en los vasos de la parte posterior del fondo, que carecen de pericitos y de endotelio. Histológicamente, estos vasos parecen tubos formados únicamente por una membrana basal. La falta de perfusión explica la hipoxia que más adelante puede causar la retinopatía proliferativa. En estas áreas se observan con frecuencia depósitos *algodonosos* (Fig. 31-13), y pueden aparecer escotomas debidos a degeneración de las fibras nerviosas y de las células ganglionares.
- *Hialización arteriolar*. Se supone que se debe al aumento de la permeabilidad capilar, insudación de plasma y engrosamiento de la membrana basal. Esto va seguido de estrechamiento de la luz arteriolar, especialmente alrededor de las bifurcaciones vasculares. La oclusión de las arteriolas precapilares explica la aparición de los cuerpos citoides (véase más adelante) en un tercio aproximadamente de las retinas diabéticas.
- También aparece un *aumento gradual del calibre de las venas retinianas*. Otras alteraciones venosas que se producen en respuesta a la isquemia local son: la formación de asas venosas y un aspecto *arrosariado* de la columna sanguínea alojada en las venas. En la fase preproliferativa de la retinopatía diabética, puede producirse obstrucción de la vena central de la retina o de alguna de sus ramas.

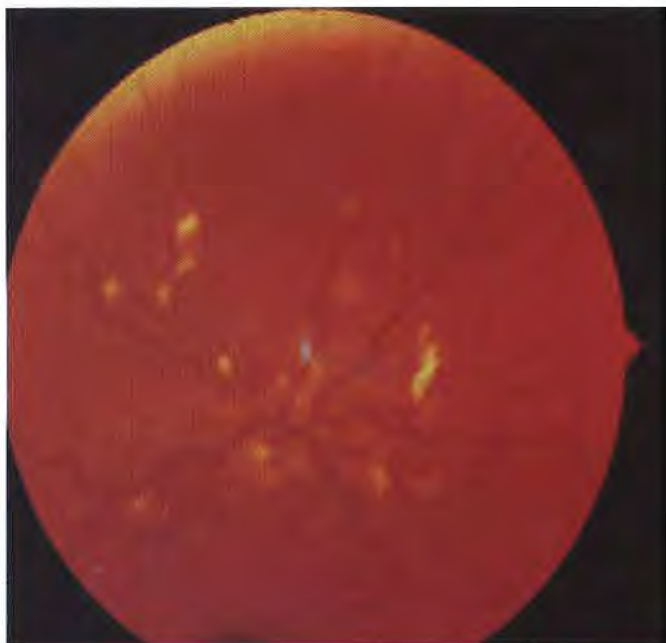


Figura 31-13

Imagen de un fondo de ojo con depósitos algodonosos amarillentos, superficiales.

## RETINOPATÍA PROLIFERATIVA

La retinopatía proliferativa se caracteriza por dos alteraciones: *neovascularización* y *fibroplasia*. La primera aparece en respuesta a la isquemia e hipoxia intensas de la retina. Cada vez hay más pruebas, como las observadas por nosotros, de que las células retinianas isquémicas producen VEGF, que estimula la angiogénesis en los diabéticos y en otras enfermedades con neovascularización de la retina<sup>28</sup>. Los nuevos vasos suelen nacer de las venas más grandes que están rodeadas por áreas de oclusión capilar, o pueden originarse en las arterias de la periferia de la retina. Los nuevos capilares contienen células endoteliales y pericitos, pero no están totalmente formados ni tienen un buen soporte. Al principio, proliferan en el espacio virtual situado entre la membrana limitante interna de la retina y la cara posterior del vítreo, donde presentan aspecto aplanado. Posteriormente penetran en la cavidad del vítreo. En esta fase, suelen producirse hemorragias, pues los vasos se desplazan siguiendo las desviaciones del vítreo durante los movimientos del ojo. Pasado cierto tiempo, la neovascularización va seguida del desarrollo de fibrosis. En esta fase, la membrana neovascular se conoce como *retinitis proliferativa*. El componente fibroso acentúa la tracción de la retina subyacente y con frecuencia culmina en el *desprendimiento de retina*.

## Retinopatía hipertensiva y arteriosclerótica

Las alteraciones que la hipertensión y la arteriosclerosis producen en los vasos de la retina constituyen una pista pronóstica útil para el médico<sup>29,30</sup>.

## RETINOPATÍA HIPERTENSIVA

Los cambios que la hipertensión produce en las arteriolas consisten en estrechamiento y reducción del diámetro de los vasos. En la hipertensión intensa aguda, al comienzo de la hipertensión inaligna, estas alteraciones aparecen inicialmente como *espasmos* focales. Sin embargo, en la hipertensión crónica, el estrechamiento es más difuso. Histológicamente, se manifiestan por un engrosamiento hialino o *en capas de cebolla* de las paredes arteriolaras, como se describió en el Capítulo 12. La retinopatía hipertensiva comprende las siguientes fases:

- *Grado I*: estrechez generalizada de las arteriolas
- *Grado II*: lo observado en el grado I y espasmos focales de las arteriolas
- *Grado III*: las alteraciones del grado II, y además, hemorragias en llama, punteado y manchas hemorrágicas, depósitos algodonosos y exudados céreos densos.

Histológicamente, las *hemorragias en llama* son hemafies extravasados en la capa de fibras nerviosas de la retina. Su forma típica se debe a que los hemafies quedan encerrados en los espacios situados entre unas fibras nerviosas que discurren paralelamente. En cambio, las hemorragias en forma de puntos y manchas aparecen en la capa nuclear in-

terna y se extienden hacia la capa plexiforme externa. Los depósitos algodonosos son microinfartos de la capa de las fibras nerviosas. La interrupción del flujo axonal hace que aparezcan grupos de axones de las células ganglionares que han experimentado una dilatación redondeada en el sitio de la lesión isquémica o el infarto. El axón histológicamente hinchado adopta una forma parecida a la de una célula: de ahí el término de *cuerpo citoide* (parecido a una célula). Los exudados céreos o densos están formados por material lipófilo extravasado situado en la capa plexiforme externa.

- **Grado IV:** todas las alteraciones del grado III y, además, edema de la papila óptica.

## RETINOPATÍA ARTERIOSCLERÓTICA

La retinopatía arteriosclerótica comprende también cuatro grados:

- **Grado I:** aumento del reflejo arteriolar a la luz. Histológicamente, esto corresponde a depósitos hialinos en la subintima y a engrosamiento de la media y adventicia arteriolar que hacen que la pared arteriolar normalmente transparente se vuelva semiopaca.
- **Grado II:** aumento del reflejo arteriolar a la luz y además signos de cruce arteriolo-venular. En los lugares de cruce, la arteriola y la vénula comparten la misma adventicia. La pared semiopaca de la arteria oscurece la columna de sangre venosa de la vénula subyacente. Los signos de cruce arterio-venosos suelen llamarse en conjunto *muecas arteriovenosas*.
- **Grado III:** comprende las lesiones de la retinopatía de grado II más las llamadas arteriolas *en hilos de cobre*. Como consecuencia de los depósitos hialinos de la subintima y del engrosamiento de la media y la adventicia, la pared arteriolar se vuelve lo bastante opaca para reflejar solamente el color rojo de la sangre que circula por los vasos.
- **Grado IV:** comprende los cambios del grado III más la presencia de arteriolas *en hilos de plata*. La opacidad causada por las lesiones esclerosas de la pared arteriolar es suficiente para oscurecer totalmente la sangre intravascular, produciendo una imagen blanca o plateada, debida al engrosamiento de la media y la adventicia.

## Retinitis pigmentosa

Diversas enfermedades oculares y generales provocan una degeneración de la retina, caracterizada por la pérdida de los receptores visuales (bastones y conos) y acompañada habitualmente de proliferaciones focales del epitelio pigmentario de la retina adyacente y de emigración de esas células a la retina sensitiva donde aparecen como células intersticiales pigmentadas (*retinopatía pigmentaria*).

La *retinitis pigmentosa* es el nombre que designa a un grupo de esas retinopatías pigmentarias que son hereditarias, bilaterales y progresivas. Se heredan de forma autosómica recesiva, o recesiva ligada al sexo, o son un rasgo transmitido por la

madre (herencia mitocondrial). La mayoría de los pacientes no tienen ninguna enfermedad general ni otro proceso acompañante (*retinitis pigmentosa no sindrómica*). En una minoría de familias, todos los miembros afectados tienen otras manifestaciones (*retinitis pigmentosa sindrómica*), como sordera (síndrome de Usher) o estatura baja, obesidad, hipogonadismo y polidactilia (*síndrome de Bardet-Biedl*).

Las formas no sindrómicas y la mayoría de las formas sindrómicas de la retinitis pigmentosa tienen mutaciones que afectan a distintos genes según cada familia<sup>31</sup>. Por ejemplo, ciertas familias heredan las mutaciones de la opsinina y periferrina (proteínas de los fotorreceptores) con carácter autosómico dominante<sup>32</sup>.

La ceguera nocturna, debida a la pérdida de los bastones, suele ser un síntoma precoz. Al final, los conos degeneran también y causan ceguera en muchos casos. Dada la heterogeneidad genética subyacente, la gravedad del proceso varía mucho de un paciente a otro. Algunos enfermos quedan con una incapacidad visual grave antes de los 20 años; otros sufren un déficit visual escasamente sintomático incluso a los 70 años; la mayoría padece un deterioro visual intermedio entre estos dos extremos. Los principales hallazgos oftalmoscópicos en los pacientes con síntomas son: pigmentación de la retina en forma de ramificación reticular (pigmentación en espículas óseas), una papila óptica pálida y de aspecto céreo, y la atenuación de los vasos retinianos. Con frecuencia existe una catarata subcapsular posterior. Histológicamente, hay pocos fotorreceptores o faltan por completo. En los que quedan, los segmentos interno y externo son cortos o no existen. El epitelio pigmentario de la retina degenera en algunas zonas, y proliferativa y emigra hacia la retina nerviosa en otras<sup>33</sup>. La palidez cerea de la papila óptica se debe a la membrana glial que crece en la superficie interna de la papila y se extiende sobre la retina peripapilar<sup>34</sup>.

## Degeneración macular

La mácula es la región de la retina posterior donde los fotorreceptores están muy concentrados, y existe un elevado cociente célula ganglionar/fotorreceptor, que proporciona la fina agudeza visual a la que la mayoría de los seres humanos están acostumbrados. Es la parte que enferma en una serie de procesos. Los factores que pueden predisponer a la aparición de lesiones degenerativas en ese lugar son: la ausencia de vasos retinianos en el centro de la mácula (la *fovéola*), la dependencia exclusiva de la foveola de la circulación coroidea subyacente, la gran concentración de fotorreceptores, conos y bastones, y de otras clases de células retinianas, y el consiguiente aumento de las demandas metabólicas.

La *degeneración macular asociada a la edad* (llamada anteriormente degeneración macular *senil*) es la causa más frecuente de deterioro de la visión en los ancianos. Hay pruebas de que existen factores genéticos y ambientales (radiación ultravioleta, fármacos) en su etiología<sup>35-37</sup>, que aún no están suficientemente definidos. La degeneración macular de los individuos más jóvenes es mucho menos frecuente y tiene un origen hereditario más claro<sup>38</sup>. Por ejemplo, hay una forma de degeneración macular de los jóvenes que se debe a la mutación de un gen de transporte (*ABCR*) de unión al ATP que es específico de la célula fotorreceptora<sup>39</sup>.

**MORFOLOGÍA.** La degeneración macular adopta bien una forma atrófica, bien la de degeneración exudativa (*disciforme*)<sup>40</sup>. En la variedad atrófica, la membrana de Bruch situada entre la coroides y el epitelio pigmentario de la retina suele estar engrosada focalmente y generalmente. Los engrosamientos se llaman *drusen*<sup>41</sup>. Suele haber focos donde la membrana coroidocapilar desaparece, y el epitelio pigmentario se atrofia y pierde su pigmento. Los fotorreceptores degeneran en la regiones donde el epitelio pigmentario retiniano se ha atrofiado. Una complicación de la degeneración macular atrófica es la aparición de defectos en la membrana de Bruch (Fig. 31-14). A partir de la coroides se desarrollan nuevos vasos, que atraviesan esos defectos y penetran en el espacio subretiniano, dando origen a la segunda forma, la *degeneración macular disciforme*. Pueden formarse membranas vasculares por debajo o por encima de la retina. Los nuevos vasos, de pared permeable, producen exudados y hemorragias subretinianas (*degeneración macular exudativa*). La organización de esos exudados y hemorragias se acompaña de proliferación del epitelio pigmentario de la retina, metaplasia fibrosa y formación excesiva de tejido fibroso. El resultado final es una elcastriz fibrosa situada en la región de la mácula con degeneración de la neurorretina y pérdida permanente de la visión central.

## Desprendimiento de retina

El *desprendimiento* de retina consiste en la separación de la retina neurosensitiva y el epitelio pigmentario de la retina. Se abre con ello un espacio potencial que es un vestigio de la cavidad original de la vesícula óptica embrionaria. El desprendimiento de retina es una causa frecuente de ceguera. Los oftalmólogos distinguen tres grandes grupos de desprendimientos:

- El *desprendimiento reumatógeno* (de *rhegma* = rotura) se produce cuando una rotura o desgarró de la retina permite

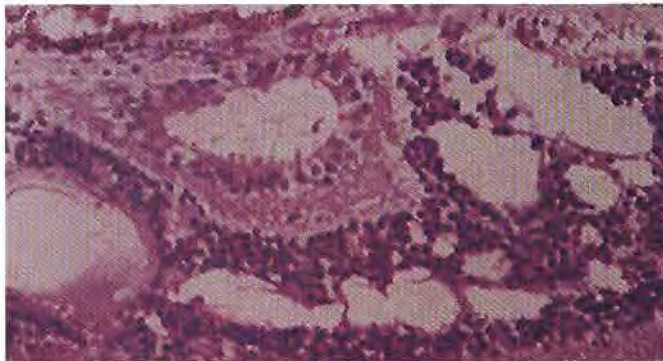


Figura 31-14

Degeneración macular de la retina. Compárese con la retina normal de la Figura 31-12.

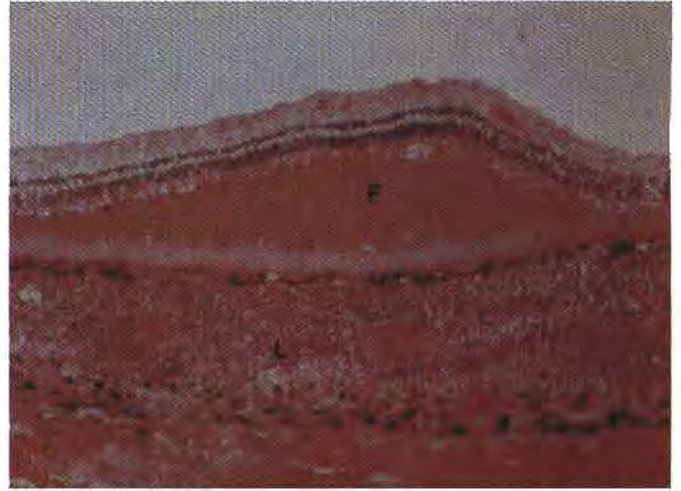


Figura 31-15

Desprendimiento de la retina causado por un linfoma de la coroides. Obsérvese el infiltrado del linfoma (L) en la coroides y la colección líquida (F) situada entre el epitelio pigmentario y la retina desprendida. (Cortesía del Dr. Umberto De Girolami, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

que el humor vítreo se introduzca por debajo de la retina. La grieta o desgarró citado suele deberse a una contracción del colágeno del vítreo, que está sujeto a la superficie interna de la retina (tracción del vítreo).

- El *desprendimiento seroso o exudativo* se produce cuando se acumula líquido debajo de una retina sensitiva indemne. Esto es secundario a alguna enfermedad, como el melanoma maligno de la coroides, la hipertensión maligna y la coroiditis (Fig. 31-15).
- Los *desprendimientos por tracción* aparecen después de formarse membranas fibrosas o gliales en el vítreo. En algunos casos, las membranas se retraen y provocan el desprendimiento de la retina sin causar rotura retiniana. Las membranas citadas pueden formarse en ciertas enfermedades, como la retinopatía diabética, después de un traumatismo ocular penetrante o perforante, o de una intervención quirúrgica intraocular complicada.

El primer cambio histopatológico que sigue al desprendimiento es la degeneración de las capas externas de la retina, porque son las que quedan privadas de riego sanguíneo, es decir, separadas de la membrana coriocapilar<sup>42</sup>. Esto va seguido de degeneración quística de la capa plexiforme externa. Los espacios quísticos pueden confluir y formar quistes cada vez más grandes. En las retinas desprendidas se produce con frecuencia una proliferación glial. El espacio subretiniano está ocupado por el vítreo licuado o por líquido seroso, donde también puede haber células inflamatorias, sangre o células tumorales, según el proceso causante del desprendimiento. En el desprendimiento retiniano de larga duración, el epitelio pigmentario de la retina situado por debajo de la retina nerviosa desprendida prolifera y puede contribuir a las membranas que forman la retina.

## Retinoblastoma

El retinoblastoma es el tumor ocular maligno más frecuente en los niños y es responsable del 1 % aproximadamente de todos los casos de muerte por cáncer en el grupo de edad comprendido entre el recién nacido y los 15 años. El retinoblastoma aparece en cualquier parte del mundo y afecta a todos los grupos raciales. Su frecuencia es aproximadamente de 1 caso por cada 17 000 nacidos vivos. Es un tumor de la lactancia y la niñez; no es excepcional que el tumor se descubra ya al nacer. El riesgo de padecer un retinoblastoma desciende conforme aumenta la edad, diagnosticándose bastante más del 90 % de los casos antes de los 7 años de edad. Afecta a ambos sexos con la misma frecuencia. Cuando el tumor se ha extendido fuera del ojo y de la órbita, suele ser mortal. La mayoría de los casos observados en los países desarrollados se diagnostican antes de extenderse fuera del ojo. La radioterapia, la fotocoagulación con láser y la crioterapia se utilizan para tratar los tumores intraoculares en aquellos ojos que aún conservan posibilidades de una visión útil; en los ojos que tienen tumores grandes, el mejor tratamiento es la enucleación.

**Genética molecular.** Etiológicamente, lo peculiar del retinoblastoma es que parece deberse a defectos de un solo gen, el gen del retinoblastoma (RB). Si en la línea germinal surge un alelo mutante del RB, se puede transmitir con carácter dominante, y los portadores tienen un elevado riesgo (> 90 % del riesgo de la mayoría de las mutaciones) de que en la infancia se desarrolle un retinoblastoma y más adelante en el curso de la vida aparezcan otros cánceres (p. ej., osteosarcoma)<sup>43</sup>. En la mayoría de esos casos de *retinoblastoma hereditario*, hay tumores en ambos ojos (retinoblastoma bilateral); un pequeño porcentaje tiene además otros tumores que aparecen de forma independiente también durante la niñez, bien de la glándula pineal, bien de la región supraselar o paraselar (retinoblastoma trilateral)<sup>44</sup>. Queda un pequeño grupo de portadores que no enferman. La mayoría de los pacientes con retinoblastoma hereditario no tienen antecedentes familiares de este proceso porque han sufrido una nueva mutación de la línea germinal. En el *retinoblastoma no hereditario* (alrededor del 60 al 70 % de todos los pacientes), la mutación inicial que afecta a una copia del gen RB surge en una célula somática retiniana o en una célula somática que es precursora de la retina durante su desarrollo. En casi todos los casos no hereditarios, los tumores afectan a un solo ojo; y el paciente *no* está expuesto a padecer más adelante otros cánceres a lo largo de su vida.

En ambas formas, hereditaria y no hereditaria, del retinoblastoma, los tumores son proliferaciones clonales de las células retinianas sensitivas en las que la línea germinal inicial o la mutación somática afectan a un alelo del RB y en las que se ha perdido también la función del alelo restante, de tipo nativo, del RB. La pérdida de ese segundo alelo del RB puede deberse a una mutación somática que ha aparecido de forma independiente, o a la nodisunción o recombinación cromosómica ocurrida durante la mitosis, o a una modificación epigenética, como es el caso de la metilación de la región del promotor<sup>45-49</sup>.

El gen del RB es un gen prototipo de supresión tumoral (Capítulo 8). La pérdida de las dos copias alélicas nativas del correspondiente *gen de supresión del cáncer* parece ser un paso clave para la transformación maligna. Como ya se ha visto, en cada gen de supresión tumoral subyace el origen de más de

una clase de tumor, como ocurre cuando el gen del RB produce un retinoblastoma y un osteosarcoma, o cuando el gen de la neurofibromatosis de tipo 2 causa un neurinoma del acústico o un meningioma (Capítulo 30).

**MORFOLOGÍA.** Se cree que el retinoblastoma procede de una célula de la retina de origen neuroepitelial. Estos tumores tienden a ser masas nodulares y con frecuencia tienen siembras satélites (Fig. 31-16). En el examen con el microscopio óptico, las áreas indiferenciadas del tumor están formadas por células redondas pequeñas con núcleos hiperromáticos y escaso citoplasma. La semejanza de estas células con los retinoblastos indiferenciados, que son precursores de las células retinianas diferenciadas, ha dado lugar al término **retinoblastoma**. En el seno de muchos retinoblastomas se encuentran estructuras diferenciadas, siendo las más características las rosetas descritas por Flexner y Wintersteiner (rosetas de Flexner-Wintersteiner) (Fig. 13-17). Estas formaciones son racimos de células cilíndricas cortas o cuboideas dispuestas alrededor de una luz central. Los núcleos están desplazados y alejados de la luz, y con el microscopio óptico, la luz parece tener una membrana limitante parecida a la membrana limitante externa de la retina. Hay elementos parecidos a los fotorreceptores que hacen protrusión en la membrana, y algunos se estrechan formando filamentos finos. Son menos frecuentes las rosetas descritas por Wright: células dispuestas radialmente alrededor de una mancha central de fibrillas (rosetas de Homer Wright). Otra estructura diferenciada más que aparece en un pequeño porcentaje de tumores es la «floreccilla» que corresponde a un conato de las células tumorales para diferenciarse en un fotorreceptor.



Figura 31-16

Retinoblastoma. Obsérvese que el tumor retiniano, colindante con el nervio óptico, se disgrega fácilmente.

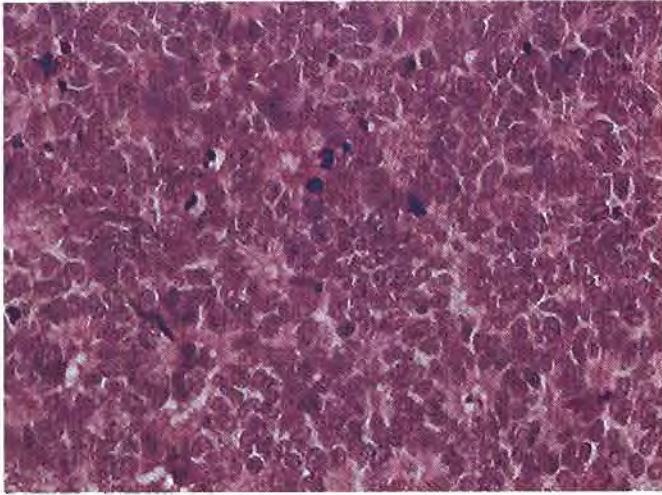


Figura 31-17

Imagen a gran aumento de un retinoblastoma que muestra las rosetas de Flexner-Wintersteiner y numerosas mitosis (H&E  $\times 40$ ).

Las células tumorales pueden diseminarse por los vasos coroideos o extenderse fuera del ojo a través del nervio óptico o el espacio subaracnoideo. Estudiando la médula ósea por punción-aspiración, los frotis de sangre periférica o el líquido cefalorraquídeo, se puede evaluar el grado de extensión del tumor en los pacientes con metástasis de un retinoblastoma. En los casos avanzados, el tumor puede atravesar la esclerótica y crecer dentro de la órbita. Las formas extraoculares francamente extensas producen metástasis en los ganglios linfáticos preauriculares y cervicales. Las metástasis a distancia se localizan sobre todo en el sistema nervioso central, cráneo, huesos distales y ganglios linfáticos.

La necrosis espontánea o la regresión del retinoblastoma viene marcada por la calcificación e inflamación intensa de la masa tumoral. Se desconoce el mecanismo responsable de la necrosis espontánea, que es un acontecimiento raro. También lo es que los tumores formados por células de aspecto homogéneamente benigno muestren diferenciación en fotorreceptores y formación de florecillas, pero hay casos descritos de ello, a los que se ha dado el nombre de *retinocitomas*, suponiéndose que son variedades benignas del retinoblastoma<sup>50</sup>.

## EL VÍTREO

El vítreo del adulto se forma durante el segundo mes del desarrollo embrionario. Está compuesto por un 99 % de agua y el resto es colágeno y ácido hialurónico, que forman un hidrogel muy viscoso. La presencia de células inflamatorias en el vítreo puede ser un signo de infección del ojo (p. ej., endoftalmía bacteriana), de inflamaciones no infecciosas (p. ej., sarcoidosis) o de tumores (p. ej., linfoma ocular). La aparición de depósitos de amiloide en el vítreo se debe casi siempre a formas mutantes de la transtiretina<sup>51</sup> y se observan en la polineuropatía amiloideótica familiar<sup>52</sup>.

## EL NERVIÓ ÓPTICO

### Edema de papila

El edema papilar, o edema del disco óptico, se asocia clásicamente a un aumento de la presión intracraneal. Hay varias características estructurales del nervio óptico que se supone que desempeñan un papel esencial en el patogenia del edema de papila<sup>53</sup>. El espacio subaracnoideo que rodea al nervio óptico es una prolongación del espacio que, con ese nombre, rodea al encéfalo y con el que se halla en comunicación directa. Por tanto, todo aumento de la presión intracraneal se transmite al nervio óptico. Además, la vena central de la retina, que recoge la sangre que regresa de la retina, tiene un trayecto de 8 a 15 mm que discurre en su porción axial por dentro del nervio óptico para después separarse de él y atravesar las meninges. En ese sitio, es vulnerable a la oclusión si aumenta la presión en el espacio subaracnoideo. La papila óptica recibe un abundante aporte de sangre arterial procedente de la arteria central de la retina y de las arterias coroideas nutridas por el polígono arterial de Zinn-Haller. Para que aparezca edema de papila parece importante que exista una diferencia considerable entre la presión arterial y venosa. Pero el factor más importante para que aumente el volumen de la cabeza del nervio óptico en el ojo es la hinchazón de los axones que lo componen.

En las formas agudas, hay edema y congestión vascular en la cabeza del nervio (Fig. 31-18). La excavación fisiológica desaparece y pueden verse hemorragias en el nervio óptico o en la capa adyacente de las fibras nerviosas de la retina. El edema hace que la retina sensitiva se desplace por fuera de los bordes del nervio óptico, y se observan pliegues en la retina y la coroides. Cuando el edema papilar se vuelve crónico, puede haber degeneración de las fibras nerviosas, gliosis y atrofia óptica.

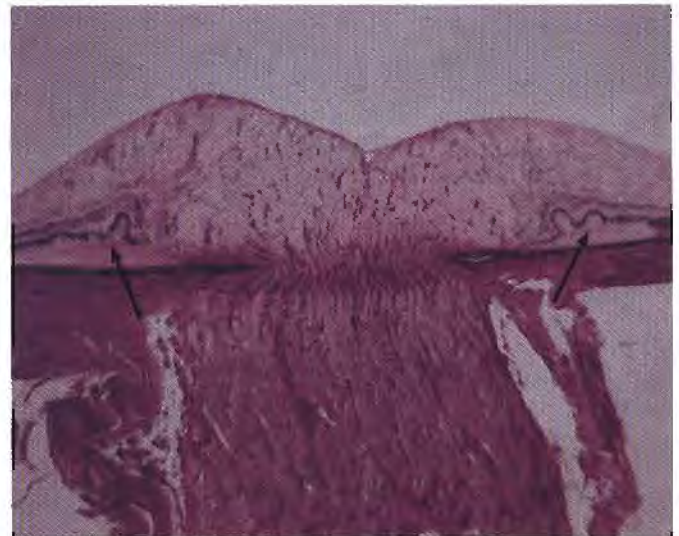


Figura 31-18

Edema de papila en el que se observa el desplazamiento de la retina sensitiva (flechas).

## Neuritis óptica

Bajo el término de *neuritis óptica* se reúnen muchos procesos patológicos no inflamatorios que se describen mejor con el nombre de *neuropatía óptica*. Son muy importantes las neuropatías ópticas de las enfermedades desmielinizantes. Sus rasgos histopatológicos se asemejan a los que se encuentran en el cerebro (Capítulo 30)<sup>54</sup>. Consisten clásicamente en desaparición de la mielina y de los oligodendrocitos, con conservación relativa de los axones. Otras causas de neuritis óptica son: las *enfermedades generales*, como sarcoidosis, enfermedades del colágeno, diabetes mellitus y procesos hematológicos; los *procesos isquémicos*, como arteriitis de la temporal y aterosclerosis; las *intoxicaciones*, especialmente las causadas por el alcohol metílico y el plomo; la propagación al ojo de las *inflamaciones de la órbita o los senos paranasales*; y las *infecciones*.

## Atrofia óptica

El resultado final de las enfermedades progresivas del nervio óptico es la atrofia de este nervio. La variabilidad de los hallazgos propios de la atrofia óptica depende de los factores patogénicos que han intervenido en cada caso<sup>55</sup>. Pero es común a todos ellos la desaparición de la mielina y los cilindroejes, la proliferación de la glía (gliosis), el engrosamiento de los tabiques de la piamadre y el ensanchamiento del espacio que separa al nervio óptico de las meninges, debido a la pérdida del parénquima del nervio. Además, la excavación fisiológica puede ser más profunda o más amplia de lo normal (Fig. 31-19).

## Tumores

Los principales tumores primarios del nervio óptico son los gliomas y los meningiomas, que se han descrito con detalle en

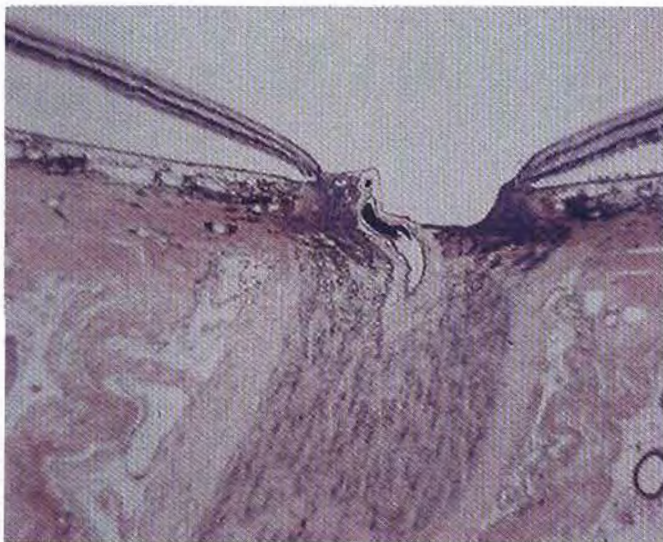


Figura 31-19

Atrofia óptica: véase la depresión de la papila óptica (H&E x 10).

el Capítulo 30. Con menos frecuencia pueden verse hemangiomas, hemangiopericitomas y tumores procedentes de restos congénitos. También pueden extenderse al nervio óptico algunos tumores secundarios procedentes de alguna estructura vecina o distante.

## GLAUCOMA

Es frecuente que, fuera de los oftalmólogos, el glaucoma se considere erróneamente como una entidad patológica, bien diferenciada, con personalidad propia. De hecho, existen varias enfermedades distintas, muchas de las cuales se caracterizan por aumento de la presión intraocular lo suficientemente elevada para que produzcan lesiones de los tejidos oculares. El glaucoma es una de las causas importantes de ceguera en EE.UU. Los tres grupos principales de glaucoma son: 1) glaucoma de ángulo cerrado, 2) glaucoma de ángulo abierto, y 3) glaucoma congénito y juvenil. El término *ángulo* se refiere al ángulo de la cámara anterior del ojo que se forma en la unión entre el tracto uveal y la envoltura esclerocorneal. Esta región es la más importante para el drenaje del humor acuoso.

Los ojos en los que aparece el *glaucoma primario de ángulo cerrado* están predispuestos anatómicamente a sufrir este proceso. Casi siempre, son ojos hipermétropes y más pequeños de lo normal. La superficie periférica del iris está cerca de la superficie interna de la malla trabecular, y produce un ángulo angosto o superficial de la cámara anterior.

El *glaucoma primario de ángulo abierto* supone dos tercios de todos los glaucomas, y tiene una incidencia del 0.5 al 1 % en personas de raza blanca y del 1.5 % en las de raza negra. El ángulo permanece abierto, pero no funciona correctamente para drenar el humor acuoso. No se conoce claramente la naturaleza de esta obstrucción.

La mayoría de los casos de *glaucoma congénito* y de *glaucoma juvenil* se supone que son procesos hereditarios, y existen casos comprobados tanto de herencia recesiva como dominante<sup>56</sup>, pero también hay causas infecciosas (p. ej., rubéola). La incidencia del glaucoma congénito es de alrededor de 1:5000 a 1:10 000 nacidos vivos. Se han identificado los genes responsables del glaucoma juvenil de herencia dominante<sup>57</sup>, del glaucoma congénito recesivo<sup>58</sup> y del síndrome de Rieger (disgenesia del segmento anterior del ojo con glaucoma)<sup>59</sup>. Corresponden a ciertas clases de moléculas, como los citocromos y los factores de transcripción. Se están estudiando los mecanismos por los que los defectos de estos genes producen el glaucoma.

Se desconoce el mecanismo que permite que la presión intraocular elevada produzca degeneración de las células ganglionares de la retina y de sus axones (la llamada *atrofia óptica glaucomatosa*) (Fig. 31-20) y la consiguiente pérdida de la visión. Algunos expertos especulan con la idea de que, en algunos pacientes, la presión elevada puede ser realmente un epifenómeno, y que la atrofia óptica primaria quizá sea la consecuencia de un defecto bioquímico intrínseco de las células ganglionares. El caso infrecuente de un paciente que presenta atrofia óptica glaucomatosa sin aumento de la presión intraocular apoya este punto de vista. Sin embargo, la explicación más clásica se basa en los efectos mecánicos de la presión in-





Figura 31-20

Depresión glaucomatosa. Obsérvese la excavación característica de la papila óptica.

traocular sobre las fibras nerviosas, pues cuando esas fuerzas mecánicas actúan sobre los bordes de la excavación del nervio óptico, interfieren con el flujo axoplásmico y producen necrosis de los axones. Además, o bien como alternativa, el aumento de la presión intraocular puede reducir el riego sanguíneo del nervio óptico, dando lugar a necrosis isquémica de las fibras nerviosas.

**MORFOLOGÍA.** La pérdida de fibras del nervio óptico da lugar a una excavación característica en forma de copa del disco óptico (Fig. 31-20). Cuando las fibras nerviosas desaparecen, se desvanece también la mielina de la porción retrobulbar del nervio, haciendo que el diámetro del nervio disminuya, tanto macroscópicamente como en el examen microscópico. La retina experimenta un adelgazamiento de la capa de las fibras nerviosas, y las células ganglionares de la retina degeneran. Otras alteraciones del ojo expuesto a presiones muy elevadas a largo plazo son: edema del epitelio corneal intracelular e intercelular; edema del estroma corneal, pannus degenerativo y cicatrices corneales; cataratas; necrosis del iris y del estroma de los cuerpos ciliares; atrofia, hialinización y acortamiento de los procesos ciliares; y estasis venosa de la retina, que a veces se acompaña de oclusión de la vena central de la retina. En los lactantes con glaucoma, la envoltura esclerocorneal puede sufrir distensión y adelgazamiento, como consecuencia de la elevación crónica de la presión intraocular, y aumentar el volumen de todo el ojo (búfalmo). En el adulto, la elevación constante de la presión ocular puede causar abultamiento de la córnea o la esclerótica. Estas áreas suelen estar revestidas por tejido uveal atrófico y presentan color oscuro a la inspección (estafiloma).

## TISIS BULBI Y ESTADIO FINAL DE LAS ENFERMEDADES OCULARES DIFUSAS

A excepción de los ojos enucleados por un tumor intraocular, la mayoría de los globos oculares que se envían al laboratorio de anatomía patológica han sido extirpados como consecuencia de ceguera, dolor, y deformidades. Las principales causas de las lesiones oculares suelen ser: traumatismos, glaucoma y procesos inflamatorios intraoculares. En general, existen tres grupos de ojos ciegos en *estadio final*<sup>60</sup>. La *atrofia sin retracción* es un ojo de tamaño normal o grande que presenta atrofia de las estructuras intraoculares. Un ejemplo es el ojo con un glaucoma de larga duración. Si además hay atrofia, el globo ocular es más pequeño de lo normal, y existe *atrofia con retracción*. La *tisis bulbi* (Fig. 31-21) es un ojo con una esclerótica intensamente gruesa y con una desorganización generalizada del contenido intraocular, lo bastante intensa como para dejarlo irreconocible. El globo es pequeño; la córnea está aplanada, retraída y con cicatrices. El cristalino, si no se ha extirpado ni herniado previamente, puede estar desplazado y tener cataratas, a menudo con depósitos de calcio. La mayoría de estos ojos tienen una densa membrana fibrosa que discurre a través del cuerpo ciliar (membrana ciclítica). La formación de hueso dentro del globo ocular es un hallazgo característico de la tisis bulbi, y se debe a metaplasia ósea del epitelio pigmentario de la retina, que forma hueso sin cartilago. Dentro del hueso puede haber médula grasa y, especialmente en las personas jóvenes, esa médula contiene elementos hematopoyéticos. La retina suele estar desprendida y reducida a una cicatriz gliótica, y existe notable atrofia del nervio óptico.

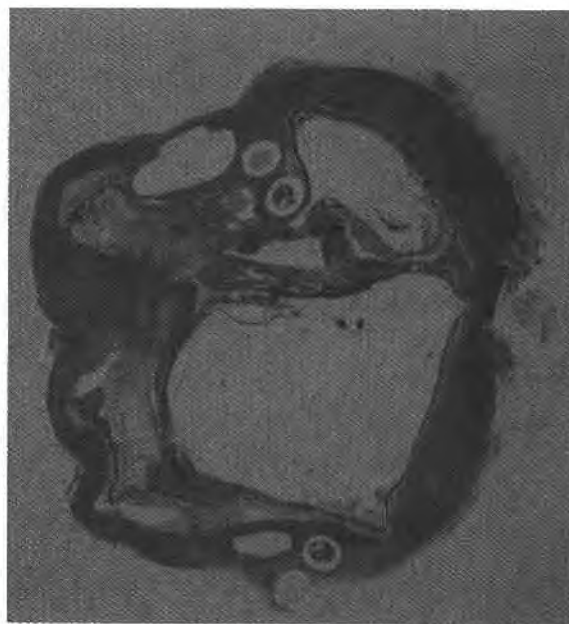


Figura 31-21

Tisis bulbi. Obsérvese el intenso engrosamiento de la esclerótica y la desorganización de las estructuras intraoculares.

## REFERENCIAS

1. Kupfer C, et al: Leading causes of visual impairment worldwide. In Albert D, Jakobiec F (eds): *Principles and Practice of Ophthalmology: Basic Sciences*. Philadelphia, WB Saunders, 1994, p 1249.
2. Albert D: The ocular melanoma story. *Am J Ophthalmol* 123:729-741, 1997.
3. Lahav M, et al: Clinical and histopathological classification of retinal dysplasia. *Am J Ophthalmol* 75:648, 1973.
4. Jaeger EA: Ocular findings in Down's syndrome. *Trans Am Ophthalmol Soc* 78:808, 1980.
5. Robb RM, Marchevski A: A pathology of the lens in Down's syndrome. *Arch Ophthalmol* 96:1039, 1978.
6. Boniuk M, Zimmerman LE: Ocular pathology in the rubella syndrome. *Arch Ophthalmol* 77:455, 1967.
7. Contreras F, Pereda J: Congenital syphilis of the eye with lens involvement. *Arch Ophthalmol* 96:1052, 1978.
8. World Health Organization (ed): *Global Situation: Vitamin A Deficiency*. Expanded Program on Immunization Update. Geneva, World Health Organization, 1988.
9. Austin P, et al: Elastoplasia and elastodystrophy as the pathologic basis of ocular pterygia and pingueculae. *Ophthalmology* 90:96, 1983.
10. McCallan AF: The epidemiology of trachoma. *Br J Ophthalmol* 15:369, 1931.
11. Spencer WH, Zimmerman LE: Conjunctiva. In Spencer WH (ed): *Ophthalmic Pathology*, 4th ed, Vol 1. Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp 38-125.
12. Blodi FC: Squamous cell carcinoma of the conjunctiva. *Doc Ophthalmol* 34:93, 1973.
13. Munier F, et al: Kerato-epithelin mutations in four 5q31-linked corneal dystrophies. *Nat Genet* 15:247-251, 1997.
14. Vance J, et al: Linkage of macular corneal dystrophy (MCD) to 16q: evidence that MCD types I and II are due to the same locus (abstract). *Am J Hum Genet* 57A230, 1995.
15. Elliott J: Introduction to uveitis. In Albert D, Jakobiec F (eds): *Principles and Practice of Ophthalmology: Clinical Practice*, Vol 1. Philadelphia, WB Saunders, 1994, pp 396-406.
16. Albert D, Diaz-Rohena R: Historical review of sympathetic ophthalmia and its epidemiology. *Surv Ophthalmol* 34:1-14, 1989.
17. Lubin JR, et al: Sixty-five years of sympathetic ophthalmia: a clinicopathologic review of 105 cases (1913-1978). *Ophthalmology* 87:109, 1980.
18. Scotto J, et al: Melanomas of the eye and other noncutaneous sites. *J Natl Cancer Inst* 56:489, 1976.
19. Yanoff M, Fine B: *Ocular Pathology: A Text and Atlas*, 3rd ed. New York, Harper & Row, 1989.
20. Callender GR: Malignant melanotic tumors of the eye: a study of histologic types in 111 cases. *Trans Am Acad Ophthalmol* 36:131, 1931.
21. Folberg R, et al: The prognostic value of tumor blood vessel morphology in primary uveal melanoma. *Ophthalmology* 100:1389-1398, 1993.
22. Eagle RJ, Spencer W: Lens. In Spencer W (ed) *Ophthalmic Pathology: A Text and Atlas*, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp 372-437.
23. Shastry B, et al: Identification of missense mutations in Norrie's disease gene associated with advanced retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 115:651-655, 1997.
24. Garner A: Vascular disorders. In Garner AC, Klintworth GK (eds): *Pathobiology of Ocular Disease*. New York, Marcel Dekker, 1982, pp 1479-1575.
25. D'Amico DJ: Diseases of the retina. *N Engl J Med* 331:95-106, 1994.
26. Ashton N: Vascular basement membrane changes in diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 58:344, 1974.
27. Cogan DG, et al: Retinal vascular patterns: IV. diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 66:366, 1961.
28. Aiello L, et al: Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 331:1480-1487, 1994.
29. Scheie HG: Evaluation of ophthalmoscopic changes of hypertension and arteriolar sclerosis. *Arch Ophthalmol* 49:117, 1953.
30. Wagener H, Keith N: Diffuse arteriolar disease with hypertension and associated retinal lesions. *Medicine* 18:317, 1939.
31. Berson E: Retinitis pigmentosa and related diseases. In Albert D, Jakobiec F (eds): *Principles and Practice of Ophthalmology*, Vol 2. Philadelphia, WB Saunders, 1994, pp 1214-1237.
32. Dryja T, Li T: Molecular genetics of retinitis pigmentosa. *Hum Mol Genet* 4:1739-1743, 1995.
33. Cogan D: Pathology [of retinitis pigmentosa]. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 54:629-661, 1950.
34. Garner S, Henkind P: Pathology of retinitis pigmentosa. *Ophthalmology* 89:1425, 1982.
35. Hyman L, et al: Senile macular degeneration: a case-control study. *Am J Epidemiol* 118:213-227, 1983.
36. Eye Disease Case Control Study Group: Antioxidant status and neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 111:104-109, 1993.
37. Evans K, Bird A: The genetics of complex ophthalmic disorders. *Br J Ophthalmol* 80:763-768, 1996.
38. Felber U, et al: Autosomal recessive Sorsby fundus dystrophy revisited: molecular evidence for dominant inheritance. *Am J Hum Genet* 60:57-62, 1997.
39. Allikemets R, et al: A photoreceptor cell-specific ATP binding transport gene (ABCR) is mutated in recessive Stargardt macular dystrophy. *Nat Genet* 15:236-245, 1997.
40. Green W, Enger C: Age-related macular degeneration: histopathologic studies. The 1992 Lorenz E. Zimmerman Lecture. *Ophthalmology* 100:1519-1535, 1993.
41. Klein R, et al: Prevalence of age-related maculopathy. *Ophthalmology* 99:933-943, 1992.
42. Machefer R, Kroll AJ: Experimental retinal detachment in the owl monkey: VII. photoreceptor protein renewal in normal and detached retina. *Am J Ophthalmol* 71:690, 1971.
43. Wong F, et al: Cancer incidence after retinoblastoma: radiation dose and sarcoma risk. *JAMA* 278:1272-1267, 1997.
44. Bader J, et al: Bilateral retinoblastoma with ectopic intracranial retinoblastoma: trilateral retinoblastoma. *Cancer Genet Cytogenet* 5:230-213, 1982.
45. Cavenee W, et al: Expression of recessive alleles by chromosomal mechanisms in retinoblastoma. *Nature* 305:779-784, 1983.
46. Dryja T, et al: Homozygosity of chromosome 13 in retinoblastoma. *N Engl J Med* 310:550-553, 1984.
47. Dryja T: Genetics of retinoblastoma. *Curr Opin Pediatr* 1:413-420, 1989.
48. Sakai T, et al: Allele-specific hypermethylation of the retinoblastoma tumor-suppressor gene. *Am J Hum Genet* 48:880-888, 1991.
49. Greger V, et al: Frequency and parental origin of hypermethylated RB1 alleles in retinoblastoma. *Hum Genet* 94:491-496, 1994.
50. McLean J: Retinoblastoma, retinocytoma, and pseudoretinoblastoma. In Spencer W (ed): *Ophthalmic Pathology: A Text and Atlas*. Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp 1332-1380.
51. Murrell J, et al: Production and functional analysis of normal and variant recombinant human transthyretin proteins. *Biol Chem*, 267:16595-16600, 1992.
52. Benson M, Wallace M: Amyloidosis. In Scriver C, et al (eds): *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. New York, McGraw-Hill, 1989, pp 2439-2460.
53. Heyreh MS, Heyreh SS: Optic disc edema in raised intracranial pressure: I. evolution and resolution. *Arch Ophthalmol* 95:1237, 1977.
54. Arnold A, et al: Retinal periphlebitis and retinitis in multiple sclerosis: I. pathologic characteristics. *Ophthalmology* 91:255, 1984.
55. Sadun A: Optic atrophy and papilledema. In Albert D, Jakobiec F (eds): *Principles and Practice of Ophthalmology: Clinical Practice*, Vol 4. Philadelphia, WB Saunders, 1994, pp 25229-2538.
56. Raymond V: Molecular genetics of the glaucomas: mapping of the first five «GLC» loci. *Am J Hum Genet* 60:272-277, 1997.
57. Stone E, et al: Identification of a gene that causes primary open angle glaucoma. *Science* 275:668-670, 1997.
58. Stoilov I, et al: Identification of three different truncating mutations in cytochrome P4501131 (CYP11B1) as the principal cause of primary congenital glaucoma (buphthalmos) in families linked to the GLC3 A locus on chromosome 2p21. *Hum Mol Genet* 6:641-647, 1997.
59. Somina E, et al: Cloning and characterization of a novel bicoid-related homeobox transcription factor gene, RIEG, involved in Rieger syndrome. *Nat Genet* 14:392-399, 1996.
60. Spencer W: Sclera. In Spencer W (ed): *Ophthalmic Pathology: A Text and Atlas*, Vol 1. Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp 334-372.





# Índice analítico

*Nota:* Los números de página en *cursiva* se refieren a ilustraciones; los seguidos por una *t*, a tablas.

- Abetalipoproteinemia, 850  
 Abombamiento frontal, déficit de vitamina D, 470  
 Aborto  
   espontáneo, 1124  
   séptico, 391-392  
 Abrasión, 456, 457  
 Absceso, 90, 90  
   amebiano, 379-380, 904-905  
   en anillo, 603, 603  
   de Brodie, 1277  
   cardíaco, 603, 603  
   cerebral, 1363, 1363, 1370, 1371  
   *Chlamydia*, 384  
   estafilocócico, 387-387, 389  
   estreptocócico, 390  
   extradural, 1363  
   gonocócico, 384  
   hepático, 379-380, 904-905  
   *Listeria*, 400  
   ósico, 1277, 1277  
   pancreático, 946, 949  
   periodontal, 400-401  
   perirrenal, 1016-1017  
   pulmonar, 753, 754  
     en la fibrosis quística, 507  
   subareolar, 1141-1142  
   subdiafragmático, 877  
   subhepático, 877  
   subperióstico, 1277, 1277  
   *Toxoplasma*, 1370, 1371  
   tuboovárico, 1083  
 Absidia, 403  
 Acalasia, 812-813, 812  
*Acanthamoeba*, especies, 358t  
 Acanthosis, 1217  
   en el pénfigo, 1247, 1247  
 Acantosis, 1217  
   nigricans, 1225-1226  
   paraneoplásica, 340, 341t  
 Ácaro, picadura por, 1255-1257  
 Aceite de pescado, inflamación, 76  
 Acetilaminofluoreno, en carcinogénesis, 328  
 Acetilcolina, en el asma, 743  
 Ácido(s)  
   acetilsalicílico. Véase *Aspirina*  
   ascórbico. Véase *Vitamina C*  
   clorhídrico, secreción gástrica, 822  
   desoxirribonucleico (DNA),  
     efectos de los rayos ultravioleta, 329  
     fragmentación, en la apoptosis, 21, 22  
     lesión, 329  
       reparación, 50-51, 51  
       sustancias químicas, 325-328  
   mutaciones, 151-153  
   mitocondriales, 191  
   reparación, 50-51, 51, 329  
     defectivo, cáncer y, 293  
     gen *p53*, 309, 309  
     genes, 296, 313-315  
     genes *BRCA*, 310-315  
     de la separación de nucleótidos, 329  
   transfección, 297  
   fólico, déficit de, 656-657, 656  
   grasos omega-3, 532  
     en la aterosclerosis, 532  
   5-hidroxiindolacético (5-HIAA), síndrome  
     carcinóide, 872, 872t  
   homogentísico, acumulación celular, 44  
   lipoteicoicos, 362, 362  
   okadoico, en la promoción tumoral, 327  
   pantoténico, 465t  
   periférico de Schiff, tinción, 365, 365t  
   pterilmonoglutámico, déficit de, 656-657,  
     656  
   retinoico, 465, 466  
     efectos teratógenos, 495-496, 496  
     prevención del cáncer, 481  
     úrico, cálculos de, 1032, 1082t, 1033  
 Ácido-alcohol resistencia, tinción para  
   microorganismos, 365, 365t  
 Acidosis, metabólica, en la osteodistrofia renal,  
   1273  
 Acil-coenzima A deshidrogenasa  
   de cadena media, déficit de, 509  
   déficit, síndrome de muerte súbita del  
     lactante, 509  
 Ácino, hepático, 882, 882  
   pancreático, 942, 942  
   pulmonar, 728, 738  
 Acné vulgar, 1251-1252, 1251  
 Acondrogénesis, 1264t  
 Acondroplasia, 1264-1265, 1264t  
 Aerocordón, 1226  
 Acromegalia, adenoma somatotropo, 1169-  
   1171  
 Acropaquia, de los dedos de la mano, 340, 341t  
 Actina, sarcómera, 572  
*Actinomyces israelii*, 354t, 391  
 Activador del plasminógeno, 132, 132  
   en la invasión tumoral, 322  
   de tipo urocinasa (u-PA), 132, 132  
   tisular (t-PA), 132, 132  
 Adaptación, 2, 3  
 ADCC, 204, 213-214  
 Addison, enfermedad de, 1205-1206, 1206  
 Adenitis vestibular, 1084  
 Adenocarcinoma, 279  
   de células claras, ovario, 117  
   colon, 282, 929, 929  
   conductos biliares, 338  
   endometrio, 1105-1107, 1106  
   esófago, 820-821, 821  
   intestinal, 862  
   ovario, 1117  
   trompa uterina, 1110  
   vagina, 1090, 1091  
   vejiga, 1052  
   vesícula biliar, 937, 938  
 Adenofibroma, de ovario, 1117-1118, 1117  
 Adenohipofísis. Véase *Hipofísis, anterior*.  
 Adenolinfoma, 803-805, 805  
 Adenoma, 278  
   de la ampolla de Vater, 862, 863  
   carcinóide, 781-782, 781  
   de células de Hürthle, 1187  
   de corteza suprarrenal, 1198-1200, 1198,  
     1199t, 1207  
     productor de aldosterona, 1200-1291, 1201  
   gástrico, 833, 833  
   de glándulas salivales, 803-804  
   hepático, 825, 825

- anticonceptivos orales, 439  
 hipofisario, 1167-1171, 1168t, 1169, 1170t, 1198-1199, 1198  
 intestinal, 862-866, 863-866  
   familiar, 866, 866  
   transformación maligna, 866  
   tubular, 864, 865  
   tubulovelloso, 866  
   velloso, 865, 866  
 microquístico, 949  
 pancreático, 949  
 papilar, renal, 950  
   tiroideo, 1187  
 paratiroideo, 1193-1194, 1194  
 del pezón, 1149  
 pleomórfico, 279, 803-804, 804  
 renal, 1033  
 sebáceo, 1228t  
 secretor de,  
   gonadotropinas, 1171  
   de hormona  
     adrenocorticotropa, 1171, 1198-1199, 1198  
   de crecimiento, 1169  
   estimulante del tiroides, 1171  
   foliculoestimulante, 1171  
   luteinizante, 1171  
   prolactina, 1169, 1170  
 tiroideo, 282, 1185-1187, 1186  
 Adenomiosis, del endometrio, 1202, 1202  
 de la vesícula biliar, 937  
 Adenosina  
   desaminasa, déficit, mutación del gen, 157t  
   inmunodeficiencia combinada grave, 250  
   terapéutica génica, 151  
   en la reacción de hipersensibilidad de tipo I, 210, 211  
   trifosfato (ATP), agotamiento, en la lesión celular, 5, 7  
 Adenosis  
   esclerosante, de la mama, 1145, 1146  
   de mama, 1043, 1145, 1146  
   de vagina, 1090  
 Adenovirus, 353t  
   infección del aparato gastrointestinal, 376, 842t  
 Adherencias, intestinales, 860, 861  
 Adhesinas, bacterianas, 362-363, 362  
 Aditivos, alimentos, 461  
 Adrenalitis, 1205, 1206  
 Adrenoleucodistrofia, 1324t, 1389  
 Adventicia, 520, 520  
 Aerosoles ácidos, 440t, 441  
 Aflatoxina(s), 402  
   B<sub>1</sub>, 448, 448t  
   en la carcinogénesis, 327, 328  
   carcinoma hepatocelular, 926-927  
 Agammaglobulinemia, ligada al cromosoma X, de Bruton, 248-249  
 Agenesia  
   cuerpo calloso, 1347, 1347  
   definición, 482  
   pancreática, 943  
   renal, 977  
 Agente  
   alquilante, carcinogénesis, 328  
   delta, 897-898, 899, 900  
   tensoactivo (surfactante) pulmonar, déficit de, 497-499, 499  
 Agiria, 1347  
 Agranulocitosis, 213, 677-678. Véase también *Reacción de hipersensibilidad, tipo II (citotóxicas)*  
 Ahogos, 140, 461  
 AINE. Véase *Antiinflamatorios no esteroideos*  
 Alagille, síndrome de, 918  
 Albers-Schönberg, enfermedad de, 1268-1269, 1269  
 Albinismo, 158  
 Albúmina, en la presión osmótica, 123  
 Alcaptonuria (ocronosis), 45, 171  
 Alcohol  
   cáncer  
     efectos sobre el feto, 493  
     gástrico, 833, 834t  
     de mama, 1152  
     oral, 793  
     toxicidad miocárdica, 607-608  
     úlceras pépticas, 829  
   consumo de, 432-435, 433, 433t, 434  
   cáncer  
     déficit  
       de tiamina, 472  
       de vitamina B<sub>6</sub>, 474  
     degeneración cerebelosa, 1391, 1391  
     miocardiopatía dilatada, 608-609  
     síndrome de Wernicke-Korsakoff, 434, 473  
 Aldosterona, biosíntesis, 1197  
 Alelo(s). Véase *Gen(es)*  
   codominancia, 154  
   dominante negativo, 155, 159  
 Alergia, 213. Véase también *Reacción de hipersensibilidad*  
   asma, 744, 745  
   dermatitis de contacto, 1241t, 1240-1242, 1242  
 Alexander, enfermedad de, 1343  
 Alfetoproteína, en el carcinoma hepatocelular, 928  
   diagnóstico de los tumores, 345, 345t  
   tumores de células germinales del testículo, 1068  
 Alginato, de *Pseudomonas*, 398  
 Alimentación compulsiva (atracción), 464  
 Alimentos, seguridad, 461  
 Alport, síndrome de, 1004-1005, 1005  
 Alucinógenos, consumo de, 436  
 Aluminio, en la osteodistrofia renal, 1273  
 Alveolitis, enfermedad intersticial difusa, 459, 459t  
 Alvéolo, 728, 738  
 Alzheimer, enfermedad de, 1342t, 1377-1381, 1378  
   apolipoproteína E, 1381  
   cuerpos de Hirano, 1379  
   degeneración granulovacuolar, 1379  
   depósito de amiloide, 268, 1379-1380, 1380, 1380t  
   genética, 1380, 1380t  
   placas neuríticas, 1377, 1379  
 Amebiasis, 379-380, 380  
 Ameboma, 379  
 Ameloblastoma, 795  
 Amenorrea, en la anorexia nerviosa, 464  
   en el síndrome de Turner, 186  
 Ames, prueba de, 327  
 Amianto, anfíbolo, 764  
   carcinogénesis, 292t, 328  
   carcinoma broncogénico, 774  
   construcción, 442, 443t  
   serpentina, 764  
 Amidas, carcinogénesis, 328  
 Amigdalitis, 796  
 Amilina, en la diabetes mellitus tipo II, 957  
 Amiloide  
   A sérico, en los procesos febriles, 91  
   aspecto hialino, 48  
   carcinoma medular de tiroides, 1191, 1190  
   composición, 268  
   enfermedad de Alzheimer, 268, 1379-1380, 1380, 1380t  
   estructura, 267-268, 268  
   osteodistrofia renal, 1273  
   P sérico, en los procesos febriles, 86  
   tinción con rojo Congo, 272, 272  
 Amiloidosis, 267-273, 268  
   asociada a hemodiálisis, 269, 270  
   cardíaca, 272, 273, 615  
   endocrina, 269t, 270  
   del envejecimiento, 269t, 271  
   esplénica, 272  
   falta de plegamiento de las proteínas, 44  
   gastrointestinal, 273  
   hemorragia, 665  
   hepática, 272  
   heredofamiliar, 270, 271t  
   localizada, 269t, 270  
   manifestaciones clínicas, 273  
   mieloma múltiple, 1023  
   de los nervios, 273  
   patogenia, 269t, 271, 271  
   primaria, 269-270, 269t  
   reactiva, 269t, 270  
   renal, 272, 272  
 Aminas  
   aromáticas, carcinogénesis, 328  
   vasoactivas, en la inflamación, 70-71, 70, 82t  
 Aminoácidos, lesión celular, 11  
 Amiodarona, efectos pulmonares, 773, 773t  
 Arnios  
   infección, 497  
   nodoso, 491  
 Ampolla(s), 1217  
   pulmonares, 741, 741  
   de Vater, 923  
   adenoma, 861, 862  
 Anafilaxia. Véase *Reacción de hipersensibilidad, tipo I (anafiláctica)*  
 Análisis  
   del polimorfismo de longitud,  
   de los fragmentos de restricción, 196, 197  
   en los trastornos genéticos, 196-197, 197  
 Anaplasia, 281-283, 282, 283, 343, 323. Véase también *Tumor(es)*  
 Anasarca, 122, 588  
 Anatomía patológica, 1-2  
   *Ancylostoma duodenale*, 417  
 Androblastoma, 1168, 1223, 1223  
 Androgénesis, mola hidatidiforme, 1130, 1132  
 Andrógenos, en la hiperplasia nodular prostática, 1071, 1071  
 Anejos, tumores (anexiales), 1227-1228, 1228, 1228t, 1229  
 Anemia, 634-663, 635t  
   aplásica, 661-663, 662, 663  
   enfermedades crónicas, 661  
   Fanconi, 180, 314

- ferropénica, 126, 657-660, 657t, 658, 660  
 hemolítica, 213, 635t, 636-651, 637  
 por anticuerpos calientes, 650  
 coagulación intravascular diseminada, 672  
 déficit de glucosa-6-fosfato  
     deshidrogenasa, 640-641, 640, 641  
 drepanocitosis, 641-645, 642-644  
 esféricas hereditaria, 637-639, 639  
 hemoglobinuria paroxística nocturna, 649-650, 650  
 por hemolisinas frías, 651  
 inducida por traumatismos, 651, 652  
 inmunitaria por aglutininas frías, 651  
 leucemia mieloide crónica, 690  
 de mecanismo inmunitario, 650-651, 650t  
 microangiopática, 667  
 talasemia  
      $\alpha$ , 648-649  
      $\beta$ , 645-648, 645, 647, 648t, 648  
 hepatopáticas, 663  
 insuficiencia renal, 663  
 isoimmunización Rb, 500  
 megaloblástica, 635t, 652-657, 652, 653, 653t  
     déficit de  
         folato, 656-657, 656  
         vitamina B<sub>12</sub>, 653-656, 653t, 654  
 mielopática, 662  
 pérdida de sangre, 635-636  
 perniciosas, 653-656, 653t, 654, 827
- Anencefalia**, 1300
- Aneurisma**  
 aórtico, 551-556  
     abdominal, 552-553, 552  
 Charcot-Bouchard, 1357  
 disecante, 551  
 efectos sobre el flujo sanguíneo, 133  
 fusiforme, 552  
 micótico, 136, 553  
 rotura, 553  
 sacular, 561, 562, 1357-1360, 1358, 1359  
     en la poliquistosis renal, 981  
 sífilítico, 553  
 ventricular, tras un infarto de miocardio, 592
- Anéfitos**, 1386
- Angeítis**  
 granulomatosa, enfermedad cerebrovascular, 1355  
 por hipersensibilidad, 544t, 548-549, 549  
 leucocitoclástica, 544t, 548-549, 549  
     cutánea, 544t, 548-549, 549
- Angelman, síndrome de**, 192-193, 192
- Angina**  
 agranulocitosis, 678  
 creciente, 582  
 inestable, 582  
 de pecho, 582  
 preinfarto, 582
- Angiodisplasia intestinal**, 858
- Angiofibroma, nasofaríngeo**, 797
- Angiogénesis**, 59  
 angiopoyetinas, 111-112, 112  
 factores de crecimiento, 111-112, 112, 208t  
     endotelial vascular, 110-112, 111, 112, 113t  
 fibrosis, 110-112, 111, 112, 113t  
 reparación del tejido, 110-112, 111  
 tumor, 320
- Angioma**  
 en araña, en la insuficiencia hepática, 889  
 venoso, 1360
- en vino de Oporto, 561
- Angiomatosis**  
 bacilar, 561-562, 562  
 encefalotrigeminal, 561
- Angiomiolipoma**, 1034
- Angiopatia, amiloidea**, en la enfermedad de Alzheimer, 1357, 1378-1379, 1379
- Angioplastia**  
 con balón, 565-566, 566  
 coronaria transluminal percutánea, 566
- Angiopoyetinas**, en la angiogénesis, 111-112, 112
- Angiosarcoma**, 564-565, 565  
 corazón, 620  
 hígado, 564, 926  
 mama, 1149
- Angiotensina**, en la hipertensión, 538, 539
- Anhidrasa carbónica II, déficit, osteopetrosis**, 1269
- Anillo**  
 de Kayser-Fleischer, en la enfermedad de Wilson, 912  
 en O, signo del, en el encondroma, 1884
- Anión superóxido**, 12, 14. Véase también *Radicales, libres*.  
 en la inflamación, 81
- Aniridia**, gen PAX-6, 496
- Año perforado**, 839
- Anorexia**  
 en el cáncer, 339  
 nerviosa, 464
- Anquilosis**, en la artritis reumatoide, 1294
- Anquirina**, gen, 157t
- Antibióticos**, colitis, 844-845, 845
- Anticardiolipina**, anticuerpos, 134
- Anticentrómero**, anticuerpos, 242
- Anticipación**, en el síndrome del cromosoma X frágil, 189  
 en la miotonía, 1330
- Anticoagulante(s)**  
 endotelial, 233, 128  
 lúpico, 233
- Anticonceptivos orales**, reacciones adversas, 437t, 438-439
- Anticuerpo(s)**  
 anticardiolipina, 134  
 anti células insulares, 954, 955  
 anticentrómero, 242  
 anti descarboxilasa del ácido glutámico, 956  
 anti DNA topoisomerasa I, 242  
 antifosfolípidos, 134  
     síndrome, 134, 986  
     en el lupus eritematoso sistémico, 233  
 antigliadina, 848, 1250  
 anti membrana basal del glomérulo, 984-987, 986  
 antineutrófilos, 543, 993  
 antirreticulina, 1250  
 anti-rotavirus, 376  
 antinucleares, 231-233, 233t  
 antivirales, 365  
 citoplasmáticos antineutrófilos, en la glomerulonefritis rápidamente progresiva, 992  
     en la vasculitis, 543  
 Donath-Laudsteiner, 651
- Antígeno(s)**  
 asociados a tumores, 336, 336  
 CALLA (CD10), 336
- carcinoembrionario (CEA),  
 diagnóstico de tumores, 345, 345t  
 con especificidad  
     tisular, 335  
     tumoral, 334-335, 336  
 de histocompatibilidad, 206-208, 207  
 O, de las bacterias, 365  
 oncofetales, 336, 345, 345t  
 prostático específico (PSA), en el carcinoma prostático, 1077  
 secuestro anatómico, 230  
 autoantígeno, 226-228, 227, 230  
 bacterianos, 365  
 CALLA, 336  
 específico de la próstata, 1077  
 nucleares, 231-233, 233t  
 oculares, 230  
 oncofetal, 336, 345, 345t  
 reacción de hipersensibilidad a, 208-226.  
     Véase también *Reacción de hipersensibilidad*  
 reconocimiento por las células  
     B, 203  
     T, 202, 203, 207, 207  
 secuestro molecular, 230  
 Smith (sm), 232, 233t  
 tumorales, 334-336, 336
- Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)**,  
 diarrea, 846  
 enfermedad ulcerosa péptica, 829  
 inflamación, 76  
 nefropatía, 1022
- Antinucleares**, anticuerpos, 231-233, 233t, 242
- Antioxidantes**, 81  
 inactivación de los radicales libres, 13  
 vitamina E, 471
- Antiproteasas**, 80
- Antitrombinas**, 127, 128
- Antracosis**, 44, 761
- Antro gástrico**, 821, 821
- Aorta**, abdominal, aneurisma, 552-553, 552  
 sífilítico, 553  
 coartación, 626, 526  
 degeneración quística de la media, 555, 555  
 desgarró de la íntima, 554, 554  
 dilatación, 159  
 disección, 554-555, 555  
 pediátrica, estrías grasas, 527  
 en el síndrome de Marfan, 160  
 torácica, aneurisma, 553
- Aortitis**, sífilítica, 386, 553
- Aparato**  
 gastrointestinal. Véase también *Intestino; Estómago*  
 amiloidosis, 272  
 efectos del etanol, 435  
 infección, 375-381  
     adenovirus, 376  
     bacteriana, 376-379, 377, 378  
     barreras, 375  
     Campylobacter, 377-378  
     coronavirus, 376  
     Entamoeba histolytica, 379-380, 380  
     Giardia lamblia, 381, 381  
     helmíntica, 376  
     micótica, 375  
     por protozoos, 375, 379-380, 380  
     rotavirus, 376  
     Salmonella, 378, 378

- Shigella*, 376, 377  
*Vibrio cholerae*, 378-379, 379  
viral, 376  
virus de tipo Norwalk, 376  
*Yersinia*, 377  
kwashiorkor, 464  
lesión por radiación, 454  
genital  
femenino, 1080-1134. Véanse también estructuras específicas.  
anatomía, 1080-1082, 1081  
embriología, 1080, 1080  
infecciones, 1082-1084, 1082, 1084.  
Véase también *Enfermedad(es), de transmisión sexual*.  
masculino, 1055-1077. Véanse también estructuras específicas.  
de Golgi, procesamiento de enzimas lisosómicas, 164, 164  
mitral, 573  
respiratorio. Véase también *Pulmón(es)*  
infección, 368-375  
bacteriana, 370-373, 372-373  
*Coccidioides immitis*, 374, 375  
*Haemophilus influenzae*, 370  
*Histoplasma capsulatum*, 373, 374  
por hongos, 373-3574 374  
*Mycobacterium avium*, 373, 373  
*Mycobacterium tuberculosis*, 370-373, 372, 373  
rinovirus, 368-369, 347  
viral, 368, 369  
virus de la gripe, 369  
metaplasia escamosa, 39, 40  
quemaduras, 439  
urinario, 1041-1053. Véase también *Vejiga*;  
*Úreter*; *Uretra*  
infección, 977  
nefritis tubulointersticial, 1014-1016, 1015, 1016  
normal, 1041-1042  
obstrucción, 1042-1043, 1043  
pielonefritis, 1014-1016, 1014, 1016  
yuxtaglomerular, 975  
Apéndice, 874  
cistadenocarcinoma mucinoso, 875, 876  
inflamación, 874-875, 875  
mucocelo, 876  
normal, 874  
pseudomixoma peritoneal, 875  
Apendicitis, 874-875, 875  
Aplasia  
definición, 492  
pura de la serie roja, 662  
Apolipoproteína  
B, déficit, 850  
E, en la enfermedad de Alzheimer, 1381  
Apoplejía, hipófisaria, 1168  
Apoproteínas, 531  
Apoptosis, 3-4, 19-27  
burbujas citoplasmáticas, 20  
caspasas, 24, 24  
condensación de la cromatina, 20, 27  
cuerpos apoptóticos, 20, 27  
desregulación, 26  
embriogénesis, 20  
enlaces cruzados de proteínas, 21  
estimulada por los linfocitos T citotóxicos, 25, 220  
fagocitosis, 20-24, 68  
fase de ejecución, 24  
fragmentación del DNA, 21, 22  
frente a,  
atrofia, 38  
necrosis, 19  
función de las mitocondrias, 24, 24  
gen  
*bcl-2*, 24, 24, 312-323, 313  
*myc*, 300  
hidrólisis de proteínas, 21  
histología, 20-21, 27  
inducida por el factor de necrosis tumoral, 25, 26  
infecciones virales, 20  
involución dependiente de las hormonas, 20  
isquemia miocárdica, 584  
linfocitos T citotóxicos, 338  
manifestaciones bioquímicas, 21  
mecanismos, 21-25, 23, 24  
mediada por  
el ligando Fas-Fas, 24, 25, 220, 227, 227  
fracaso, 229  
la alteración del ADN, 26  
mortología, 20, 27  
neuronal, proteína inhibidora de la, 25  
pérdida del gen *Rb*, 308  
reacciones inmunitarias, 20, 22  
receptores del factor de necrosis tumoral, 25  
regulación, 22-24, 23, 24, 295, 312-313, 313  
resistencias de las células tumorales, 310  
tiroiditis de Hashimoto, 1178  
tras privación de factor de crecimiento, 26  
tumores, 20  
vías de señalización, 22, 23  
Aracnoiditis, adhesiva, crónica, 1362  
Arañazo de gato, enfermedad por, 88t  
Arbovirus, infección del SNC, 353t, 1365  
Arco aórtico, arteritis de Takayasu, 546-547, 546  
Aréola, 1138  
Argentafinoma. Véase *Tumor carcinóide*  
Arlaminas, carcinoma de células de transición, 1051  
Arisulfatasa,  
A, déficit (leucodistrofia metacromática), 166t, 1388, 1388  
déficit (déficit múltiple de sulfatasas), 166t  
Arnold-Chiari, malformación de, 1347, 1348  
Arriboflavinosis, 473  
Arritmias, tras el infarto de miocardio, 590  
isquemia miocárdica, 585  
muerte súbita cardíaca, 593  
Arsénico, carcinogénesis, 292t, 328  
enfermedades laborales, 444t  
Arteria(s), 520-521, 520. Véanse también las arterias específicas  
angioplastia con balón, 565-566, 566  
colateral, 142  
comunicación venosa anormal, 524  
coronarias, 573  
elástica, 520  
engrosamiento de la íntima, 523, 524  
esclerosis, 524-536. Véase también *Aterosclerosis*  
calcificada de la media, de Mönckeberg, 524  
esplénica, infarto de, 720, 721  
fenestraciones, 520  
hepática, infarto, 919, 920  
inflamación, 542-551, 542t. Véase también *Arteritis*; *Vasculitis*  
interlobar, émbolos, 1029, 1029  
lámina de, 520  
menfúgea, rotura, 1351, 1351  
muscular, 520  
pared, 520, 520  
células  
endoteliales, 521-523, 522t, 523  
musculares lisas, 522-523, 524  
renal, embolia, 1029, 1029  
displasia fibrosa muscular, 1027, 1027  
estenosis, 984-985, 1027, 1027  
sustitución del injerto, 566-567, 567  
tipos, 520  
tumores, 558-565, 558t. Véanse también los tumores específicos.  
Arteriolas, 520  
esclerosis, 524  
hialinización, 48  
Arteriolitis  
hipertensión, 1026, 1026  
necrotizante, en la hipertensión, 1026  
Arteriosclerosis  
diabetes mellitus, 961, 962, 964  
hialina, diabetes mellitus, 961, 961  
hipertensión, 541-542, 542  
tras el trasplante cardíaco, 627, 527  
maligna, 1025  
Mönckeberg (esclerosis calcificante de la media), 524  
retinopatía, 1418  
Arteriopatía  
pulmonar plexogénica, 736, 736  
Arteritis  
de células gigantes (temporal), 544-545, 544t, 545  
enfermedad cerebrovascular, 1354  
Heubner, 1364  
infecciosa, 449  
Takayasu, 544t, 546-547, 546  
Arthus, reacción de, 218  
Articulación, 1246-1259  
alcaptonuria, 171  
artritis reumatoide, 1292-1296. Véase también *Artritis, reumatoide*.  
artropatías por depósito de cristales, 1299-1303. Véase también *Gota*.  
artrosis, 1291-1292, 1292, 1293  
depósito de hemosiderina, 911  
enfermedad degenerativa, 1291-1292. Véase también *Artritis*.  
esclerosis sistémica, 244  
espondiloartropatía seronegativa, 1297-1298  
ganglión, 1303  
lupus eritematoso sistémico, 237  
normal, 1291  
quistes, 1303  
ratón, en la artrosis, 1292  
sarcoma, 1312, 1312  
síndrome  
de Ehlers-Danlos, 160  
de Marfan, 160  
sinovial, 1291  
sinovitis villonodular, 1303-1304, 1303, 1304  
Artritis, 217, 217, 1291-1302  
cardiopatía reumática, 608  
enteropática, 1297

- gotosa, 1299-1302, 1300-1302, 1299t  
 infecciosa, 1298  
 de Lyme, 411, 1298  
 purulenta, 1298  
 psoriásica, 1298  
 reumatoide, 1292-1296.  
 afectación pulmonar, 772  
 agentes microbianos, 1294  
 corazón, 618  
 diagnóstico, 1296  
 evolución clínica, 1296  
 factores genéticos, 1294  
 juvenil, 1296-1297  
 manifestaciones  
 articulares, 1292-1294, 1293  
 cutáneas, 1294, 1294  
 radiológicas, 1296, 1296  
 vasculares, 551, 1294  
 sistema inmunitario, 231, 1294-1295, 1295  
 síndrome de Reiter, 1297  
 tuberculosa, 1298  
 viral, 1298
- Artrorriopsis, miopatía congénita, 1332  
 Artropatía por cristales, 1299-1302. Véase también *Gota*
- Artrópodos, picaduras, 1255-1256  
 encefalitis viral, 1365
- Artrrosis, 1291-1292, 1292, 1293, 1299  
 obesidad y, 481
- Asbestosis, 760t, 764-766, 765  
 mesotelioma, 785-786, 785, 786  
 tumores, 765
- Ascaris*, 356
- Aschoff, cuerpos de, cardiopatía reumática, 599, 600, 601
- Ascitis, quílosa, 558  
 cirrosis, 892, 892  
 fibroma-tecoma, 1122-1123  
 insuficiencia cardíaca derecha, 579
- Asma, 737  
 bronquial, 743-747, 715  
 alergia, 213  
 atópica, 744-745, 714  
 evolución clínica, 747  
 extrínseca, 744  
 inducida por fármacos, 746  
 laboral, 746  
 no atópica, 746  
 relación con la aspirina, 746
- Aspartilglucosamina amida hidrolasa, déficit, 166t
- Aspartilglucosaminuria, 166t
- Aspartoacilasa, déficit, 1285
- Aspergillus*, 402, 402
- Aspergiloma, 402
- Aspergilosis, 402, 402
- Aspiración  
 absceso pulmonar, 753  
 con aguja fina, diagnóstico de los tumores, 342
- Aspirina (ácido acetilsalicílico)  
 efecto antiplaquetario, 668  
 en la inflamación, 76  
 nefropatía, 439, 1020-1022, 1021, 1022t  
 reacciones adversas, 439  
 respuesta asmática, 745  
 síndrome de Reye, 906
- Asterixis, encefalopatía hepática, 890
- Astrocitoma, 1392-1395, 1393-1395  
 producción de factor de crecimiento derivado de las plaquetas, 296, 297t
- Astroцитos, 1342-1343, 1343  
 gemistocíticos, 1342  
 tipo II de Alzheimer, 1343
- Asirotovirus, infección intestinal, 842t
- Ataque cardíaco. Véase *Infarto, de miocardio*
- Ataxia  
 espinoocerebelosa, 190t, 1342t, 1385  
 Friedreich, 1385
- Ataxia-telangiectasia, 51, 1385  
 defectos del DNA, 314
- Atelectasia, 729-730, 727
- Ateroembolia, 139, 527
- Ateroma, 524-525  
 en el infarto de miocardio, 580
- Aterosclerosis, 42, 84, 524-536, 579. Véase también *Enfermedad, de la arteria coronaria; Corazón, enfermedad isquémica; Infarto, de miocardio*  
*Chlamydia pneumoniae*, 536  
 consumo de tabaco, 532  
 diabetes mellitus, 532, 961, 963  
 dieta, 532  
 dislipoproteinemias, 531, 531t  
 edad, 530  
 efectos del flujo sanguíneo, 133, 137  
 enfermedad cerebrovascular, 1308  
 epidemiología, 529-533, 530, 530t, 531t  
 estrías grasas, 527, 529, 535  
 evolución natural, 525, 525  
 factores  
 de la forma de vida, 533  
 genéticos, 531  
 hemostáticos, 533  
 de riesgo, 529-533, 530, 530t, 531t  
 hipercolesterolemia, 535  
 hiperlipidemia, 531-532, 531t  
 hipertensión, 532  
 hipótesis  
 monoclonal, 536  
 de respuesta a la lesión, 533-536, 534  
 homocisteinuria, 533  
 infección, 536  
 lesión endotelial, 521-523, 523, 534, 534  
 lípidos, 522, 535  
 lipoproteínas, 533  
 macrófagos, 535  
 manchas grasas, 527, 530  
 manifestaciones clínicas, 524-526, 525, 536  
 mortalidad por, 524, 531  
 muerte súbita cardíaca, 593  
 oligoclonalidad, 536  
 patogenia, 533-534, 534, 537  
 patrones, 524  
 placa ateromatosa, 526-529, 526, 528. Véase también *Placa, de ateroma*  
 prevención, 536  
 proliferación del músculo liso, 535  
 ración transgénico, 532  
 reducción del colesterol, 532  
 sexo, 531  
 tensiones laminares de cizallamiento, 535  
 trombosis, 533. Véase también *Trombosis*  
 vitamina E, 471
- Atipia coliocéptica, 1087
- Atopia, 213. Véase también *Reacción de hipersensibilidad, tipo I (anafilácticas)*  
 en el asma, 744
- ATPasas, en la lesión celular, 6, 6
- Atresia, definición, 492  
 duodeno, 838  
 esófago, 811, 811  
 vagina, 1088  
 válvula  
 aórtica, 626  
 pulmonar, 626  
 tricúspide, 625  
 vía biliar, 936-937, 937
- Atrofia, 33, 37-39, 38  
 bulboespinal, 1387  
 dentorrubropalidolusiana, 190t  
 espinal, 25, 1327, 1327, 1381  
 fisiológica, 37  
 gástrica, 826  
 lobar, 1381  
 multisistémica, 1383  
 muscular, 1320-1321, 1327-1328, 1327  
 espinal, 25, 1327, 1327, 1387  
 nervio óptico, 1423, 1423, 1424  
 olivopontocerebelosa, 1384  
 orgánica múltiple, 1383  
 parda, 38, 574  
 cardíaca, 574  
 patológica, 37, 38  
 testicular, 911, 1059, 1059, 1060
- Auspitz, signo, 1244
- Autacoides, en la inflamación, 75-76, 75
- Autoanticuerpos. Véase también *Anticuerpo(s); Enfermedades autoinmunitarias*  
 artritis reumatoide, 1295  
 diabetes mellitus tipo I, 954, 955  
 leucemia linfocítica crónica, 690  
 lupus eritematoso sistémico, 234-235, 234
- Autoantígenos, epitopos, 230  
 reacciones inmunitarias. Véase *Enfermedades autoinmunitarias*  
 similitud molecular, 230  
 tolerancia frente, 226-229, 227
- Autoesplenectomía, en la drepanocitosis, 643, 644
- Autofagia, 27, 27
- Autofagolisosoma, 28
- Autólisis, 17
- Axones, 1315, 1316  
 degeneración, 1316, 1320-1321, 1321  
 walleriana, 1320, 1327  
 desmielinización segmentaria, 1316, 1319-1320, 1320  
 gemación, 1316  
 lesión difusa, 1351  
 no mielinizados, 1317  
 regeneración, 1321, 1341
- Babesia bovis*, 358t  
*Babesia microti*, 358t, 413, 413  
 Babesiosis, 413, 413  
*Bacillus anthracis*, 354t, 364  
 Bacterias, 353t, 354t, 355, 355, 316-364. Véase también *Infección* y microorganismos específicos.  
 adhesinas, 362-363, 362  
 antígenos, 364  
 cápsula de carbohidratos, 365  
 clasificación de Lancefield, 350



- endocarditis, 603-604, 603, 604  
 endotoxinas, 364  
 exotoxinas, 364, 364  
 gastroenteritis, 841-844, 842t, 843  
 genoma, 350-351  
 lesión celular, 361-364, 363, 364  
 miocarditis, 612-614, 613t  
 virulencia, 361-364, 362
- Bacteriemia**, 89  
**Bacteriófagos**, 353  
*Bacteroides*, 354t, 391-392  
*Bagasosis*, 760t  
*Balanopostitis*, 1056  
*Balanitidium coli*, 358t  
 Balón, angioplastia, 565-566, 566  
**Banda(s)**  
 amniótica, síndrome de, 491, 491  
 de contracción, infarto de miocardio, 588, 589  
 Z, 1318, 1318
- Bando G**, cromosomas, 176, 177  
**Banti**, síndrome de, 920  
**Barbitúricos**, 435  
 adaptación hepática, 28  
**Bardet-Biedl**, síndrome de, 1419  
**Baritosis**, 760t  
**Barotraumatismo**, 431  
**Barrera**  
 hematoencefálica, 1317  
 nervio-líquido cefalorraquídeo, 1317  
 perineural, 1317
- Barr**, cuerpos de, 184  
*Bartonella*, 354t, 561-562, 562  
**Basofilia**, 679t  
**Basófilos**, reacción de hipersensibilidad tipo I, 209-210, 211
- Bastones de Aluet en la leucemia mieloide aguda**, 710, 710
- Bazo**, 718-721  
 accesorio, 721  
 amiloidosis, 272  
 aumento de tamaño, 719, 720t  
 cirrosis, 892, 892  
 insuficiencia cardíaca derecha, 579  
 ausencia, 721  
 enfermedad de Gaucher, 169  
 función  
 de almacenamiento, 719  
 de filtración, 719  
 inmunitaria, 719  
 hematopoyesis, 719  
 infarto, 142, 721, 721  
 infección por el virus de Epstein-Barr, 394-395  
 leucemia  
 de células peludas, 700  
 mieloide crónica, 711-712, 713  
 linfoma  
 difuso de células grandes B, 693, 693  
 folicular, 691, 692  
 lupus eritematoso sistémico, 239  
 mielofibrosis con metaplasia mieloide, 715, 721  
 normal, 718-719, 719  
 policitemia vera, 713, 714  
 pulpa  
 blanca, 719, 719  
 roja, 719, 719  
 púrpura trombocitopénica idiopática, 666
- rotura, 721  
 sarcoidosis, 767  
 secuestro de plaquetas (hiperesplenismo), 666  
 tuberculosis miliar, 756-757, 757  
 tumores, 721
- Beckwith-Wiedemann**, síndrome de, tumor de Wilms, 515
- Becquerel (Bq)**, 449
- Benceno**, cáncer, 292t
- Benzopireno**, enfermedades laborales, 443, 443t
- Berger**, enfermedad de, 1003-1004, 1003, 1007t
- Beriberi**, 1389  
 húmedo, 473, 473  
 neuropático, 1325  
 seco, 443
- Beriliosis**, 760t, 766
- Berilio**, cáncer, 292t  
 enfermedades laborales, 444t
- Bernard-Soulier**, síndrome de, 668
- Beta (b)**, toxina, *Clostridium perfringens*, 391  
*Staphylococcus aureus*, 387
- Bezoar**, 831, 831
- Bicarbonato**, secreción gástrica, 822
- Bilirrubina**, 45  
 conjugada, 886  
 no conjugada, 886  
 procesamiento hepático, 884-885, 885  
 suero, 886
- Bilis**, composición, 930, 930  
 almacenamiento, 929  
 formación hepática, 884-985, 885, 930, 930  
 reabsorción, 930  
 secreción, 929
- Binswanger**, enfermedad de, 1361
- Bioaerosoles**, espacios cerrados, 441t, 442
- Biometilación**, metabolismo detoxificante, 428-430, 430
- Biopsia**  
 endomiocárdica, 608  
 médula ósea, 634
- Biotina**, 465t
- Bisinosis**, 760t, 770
- Bloom**, síndrome de, 314
- Boca**. Véase *Cavidad bucal*.
- Bocio**, 1183-1184, 1184  
 coloide, 1183  
 endémico, 1183-1184  
 esporádico, 1184  
 intratorácico, 1184  
 multinodular, 1184, 1184  
 no tóxico, difuso (simple), 1183-1184
- Bociógenos**, 1174-1175, 1182
- Bola**  
 micótica, aspergilosis, 402  
 de pelo, 831, 831
- Bolsa cutánea**, 1226
- Bomba atómica**, cáncer, 329
- Bordetella pertussis*, 354t, 396
- Borrelia burgdorferi*, 354t, 356, 410-411, 411, 1298, 1364  
 miocarditis, 613  
*Borrelia recurrentis*, 354t, 365  
*Borrelia spirochetes*, 410
- Borreliosis**, 410
- Botriomicosis**, agranulocitosis, 678
- Botulismo**, 390-391
- Bowen**, enfermedad de,  
 pene, 1057, 1057  
 vulva, 1087, 1087, 1088
- Bradicinina**, inflamación, 72, 73
- Brenner**, tumor de, 1117-1118, 1117
- Brill-Zinsser**, enfermedad de, 407t
- Bronconeumonía**, 751. Véase *Neumonía*.
- Bronquiectasias**, 729, 737t, 747-748, 748
- Bronquiolitis**, 369, 737t, 742-743  
 obliterante, 768, 770  
 bronquitis, 743  
 con neumonía en organización (BONO), 770, 770  
 rechazo del trasplante pulmonar, 773
- Bronquiolos**, 728, 739  
 asma, 746, 746  
 infección, 747-748, 748
- Bronquitis crónica**, 738t, 742, 743
- Brucella abortus*, 365t
- Brucella melitensis*, 365t
- Brucella suis*, 365t
- Brugia malayi*, 419-420, 419
- Bruton**, enfermedad de, 248
- Budd-Chiari**, síndrome de, 921-922, 921
- Buerger**, enfermedad de, 550, 550
- Buftalmos**, 1424
- Bulbos de cebolla**, en la desmielinización segmentaria, 1320, 1320
- Bulimia**, 464
- Burbuja**, celular, 9, 10, 20
- Burkholderia cepacia*, 398
- Burkitt**, linfoma de. Véase *Linfoma de Burkitt*
- Buschke-Löwenstein**, tumor de, 1058
- Byler**, síndrome de, 888
- C2, déficit, 251
- C3, activación, 72, 72, 82t  
 déficit, 252
- C3 convertasa, 73
- C3, inflamación, 72, 73, 74
- C3a, inflamación, 73, 74
- C3b, fagocitosis, 65
- C3b, inflamación, 73
- C3bi, inflamación, 73
- C5 convertasa, 73
- C5, inflamación, 72, 75
- C5a, inflamación, 72, 75
- C5b-C9, glomerulonefritis, 989, 989
- Cadherina E**, cáncer, 311, 321
- Cadmio**, cáncer, 292t  
 enfermedades laborales, 444, 445t
- Caenorhabditis elegans*, gen reloj, 49
- gen del receptor de la insulina, 49
- Calambres por calor**, 459
- Calcificación**, 46-48, 47  
 anillo mitral, 596, 596  
 distrófica, 19, 46-48, 47  
 nefropatía por analgésicos, 1020, 1021  
 patogenia, 46-48, 47
- esclerosis sistémica**, 244
- facilitada de membrana, 46 47
- fibroadenoma mamario**, 1147-1148
- lesión celular**, 11
- mamografías, 1158, 1158, 1158t
- metastásica, 48
- pancreatitis, 947, 947
- placa ateromatosa, 527
- silicosis, 763, 763
- válvula

- aórtica, 596, 599  
cardíacas, 596, 596
- Calci-filaxia, 1196
- Calcio, lesión celular, 6, 6  
metabolismo, 467  
osteoporosis, 1268
- Calcitonina, 1175  
carcinoma medular de tiroides, 1190
- Cálculo(s)  
de cistina, 1032, 1032t  
de oxalato cálcico, 1032, 1032t  
vesícula biliar, 931-933, 932, 933  
renales, 1032-1033, 1033, 1043t
- Calicivirius, infección intestinal, 841, 842t
- Calicreftina, 73  
inflamación, 72, 73
- Callo óseo, 1274  
tejidos blandos, 1274
- Calymmatobacterium donovani*, 354t
- Cambio(s)  
fibroquísticos, mama, 1143-1144, 1144  
hialino, 48  
de granulomas, síndrome de Cushing, 1199  
de isotipo, en la respuesta inmunitaria, 250
- Campo electromagnético, 445
- Compylobacter*, 354t, 377, 842t 843-844
- Canales  
de Hering, 883  
iónicos, miopatía por alteración, 1331
- Canalículos biliares, 884
- Canavan, enfermedad de, 1389
- Cáncer. Véase *Carcinógenos; Carcinogénesis; Tumor(es)*; neoplasias específicas, p. ej., *Linfoma*
- Candidiasis, 352t, 400-401, 401  
bucal, 790  
esofágica, 816  
genital, 1082t, 1083  
invasora, 400  
síndrome de inmunodeficiencia adquirida, 263-264  
SNC, 1369
- Cannabis sativa*, consumo de, 435  
congestión, 124  
lesión por radiación, 452
- Capilares, 421
- Caplan, síndrome de, 460t, 461, 465
- Cápsula fibrosa, tumor benigno, 285, 285
- Caput succedaneum, 490
- Caquexia, cáncer, 340-340  
factor de necrosis tumoral, 78
- Cara, erupción en alas de mariposa, 390, 390
- Carbamatos, 446, 447t
- Carbono, acumulación celular, 44
- Carburo de tungsteno, en las enfermedades por exposición laboral, 444t, 445
- Carcinogénesis, 324-334, 336t. Véase también *Tumor(es)*  
bases moleculares, 294-316, 316, 317. Véase también *Apoptosis; Gen(es), supresores del cáncer; Oncogenes*  
dieta, 481-482  
química, 325-329, 325, 326  
iniciación, 325-328, 325, 326  
promoción, 325, 326, 327  
radiación, 320-330, 450-451  
viral, 330-334, 332, 334
- Carcinógenos  
dietéticos, 481
- inmunosupresión, 338  
laboral, 289, 292t  
químicos, 325-329, 326t
- Carcinoma, 279. Véanse también localizaciones específicas, p. ej., *Mama*  
adenoide quístico, de glándulas salivales, 805-806, 806  
broncogénico, 774-780. Véase también *Pulmón(es), carcinoma*  
bronquioloalveolar, 780, 780  
de células transicionales  
uréter, 1043, 1043  
vejiga, 1047-1052, 1048t, 1050-1051  
coloide, mama, 1157, 1157  
colorrectal. Véase *Intestino, carcinoma*  
embrionario, 1064-1065, 1064  
epidermoide, 280  
cervix, 1097-1098, 1097  
esófago, 817-820, 819, 819t  
piel, 283, 283, 329, 1229-1231, 1231  
timo, 723-724, 723  
vagina, 1089-1090  
vejiga, 1051  
vulva, 1087-1088, 1088
- hepatocelular, 926-928, 927  
epidemiología, 926  
 $\alpha$ -fetoproteína, 929  
fibrolaminar, 927-929, 928  
manifestaciones clínicas, 928  
patogenia, 888-889  
propagación, 928-929  
unifocal, 927, 927  
variante fibrolaminar, 929  
virus C de la hepatitis, 933
- in situ*, 283, 283  
medular, de mama, 1156, 1156  
mucinoso, de mama, 1156-1157, 1157  
mucoepidermoide, 805, 806
- papilar  
de la mama, 1157, 1157  
seroso, del endometrio, 1106, 1107  
de tiroides, oncogén del, 1188
- renal, 1033-1036, 1035, 1036  
cromóforo, 1035  
diseminación venosa, 287  
metastásico, 1036  
metástasis pulmonares, 782, 782  
no papilar, 1034, 1035, 1037  
papilar, 1034, 1035  
sobre adenoma pleomorfo, 804  
tubular, de la mama, 1157, 1157  
urotelial, 1036, 1037  
verrugoso, del pene, 1058
- Carcinomatosis meníngea, 1361
- Carcinosarcoma, de endometrio, 1108
- Cardias, del estómago, 821 821
- Cardiolipina, anticuerpos anti, 134
- Cardiomegalia, 572
- Cardiopatía  
congénita, 620-626, 621t. Véanse también tipos específicos  
cortocircuito,  
derecha a izquierda, 624-625, 625  
izquierda a derecha, 622-624, 622, 623  
etiología, 621  
incidencia, 621, 621t  
manifestaciones clínicas, 621-622  
obstruktiva, 625-626, 625, 626
- isquémica, 3, 579-593. Véase también *Infarto, de miocardio*  
angina de pecho, 582  
crónica, 592-593  
epidemiología, 579  
muerte súbita cardíaca, 593  
patogenia, 579-582  
lesión de placa, 580, 581  
obstrucciones fijas, 579  
trombos, 580  
vasoconstricción, 580-581, 582t
- Carditis, cardiopatía reumática, 602
- Caries, *Streptococcus*, 389
- Cariólisis, en la necrosis, 9, 17
- Cariorrhexis, en la necrosis, 9, 17
- Cariotipo, 176-177, 177-179, 191
- Carney, síndrome de, 619
- Carnitina  
déficit, 1332-1333  
palmitoiltransferasa, déficit, 1332
- Caroli, enfermedad de, 918
- Cartilago. Véase también *Hueso*  
articular, 1291  
ocronosis, 45, 171  
tumor, formación de, 1282-1286, 1283-1286
- Carúncula, 388-389  
uretral, 1054
- Caspasas, en la apoptosis, 21, 23, 25
- Catalasa, 14, 50
- Cataratas, 1415-1416  
diabetes, 1382  
distrofia miotónica, 1330  
galactosemia, 503-504
- Catecolaminas, cardiotoxicidad, 615  
feocromocitoma, 1210-1211
- Catenina  
 $\beta$ , tumorigénesis, 311  
enlace a la cadherina E, 321
- Cathepsina D, infiltración tumoral, 322
- Caucho, en las enfermedades por exposición laboral, 443t, 443t
- Cavidad bucal, 789-795  
candidiasis, 400, 790  
carcinoma epidermoide, 793-794, 794  
en las enfermedades sistémicas, 791-792, 792t  
eritroplasia, 793  
infección por el virus herpes simple, 790  
inflamación, 789-791, 790  
lesiones reactivas, 791, 791  
leucoplasia, 792-794, 793  
pilosa, 791-792  
quistes, 794  
sequedad, 791-792  
tumores, 792-794, 793, 794  
úlceras aftosas, 790, 790
- CD3, enlace al receptor de la célula T, 202, 202
- CD8, 649
- CD10 (antígeno CALLA), cáncer, 336
- CD34, adherencia leucocitaria, 59, 61t
- CD44, diseminación tumoral, 324
- CD55 (factor acelerador del deterioro), 650
- CD59 (inhibidor de membrana de lisis reactiva), 73, 650
- Cefalohematoma, al nacer, 490
- Cefalosporinas, en la anemia hemolítica por anticuerpos calientes, 650
- Ceguera  
infección por virus herpes, 382

- déficit de vitamina A, 466, 467  
 neuropatía óptica hereditaria de Leber, 191  
 nocturna, en la retinitis pigmentosa, 1419
- Célula(s)**  
 acinares, en la pancreatitis aguda, 945, 946  
 adaptaciones, 2  
 atrofia, 2  
 diferenciación, 96, 96  
 envejecimiento, 4  
 estables (quiescentes), 97, 97  
 hipertrofia, 2, 3, 36  
 lábiles (de división continua), 96, 97  
 muerte, 2-4, 3, 4t, 19-27, 96, 96. Véase también *Apoptosis; Necrosis*  
 permanentes (no se dividen), 96-97, 96  
 precursoras, 96  
 regeneración, 96  
 reloj genético, 49-50, 50  
 tumefacción, frente a hipertrofia, 36
- de Anitschkow, en la fiebre reumática, 599  
 en la cardiopatía reumática, 599  
 en araña, en el rabdomioma, 620  
 balonizadas, mucopolisacaridosis, 171  
 en bastón, 1342
- Burr, 850
- C** (células parafoliculares), 1175  
 caliciformes, bronquitis, 742  
 intestinal, 838
- citolíticas naturales, 204, 204, 205  
 antígenos, 685t  
 en el cáncer, 337-338, 337  
 formación, 633
- del citotrofoblasto, coriocarcinoma, 1065, 1065
- de las criptas intestinales, 838
- cromafines, 1208
- dendríticas, 204  
 foliculares, 204, 259  
 infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, 259, 266  
 trasplante, 255
- endocrinas, intestino, 838  
 estómago, 822
- ependimarias, 1342
- epiteloides, hipersensibilidad retardada, 218, 219
- espumosas, 43, 43  
 colesterosis, 43, 43  
 enfermedad de Niemann-Pick, 169  
 síndrome de Alport, 1005
- estables, 97
- en flor, leucemia/linfoma de células T del adulto, 701
- foliculares dendríticas, 204  
 infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, 259
- foveolares, 821
- de Irois, en la leucemia linfocítica crónica, 690, 690
- de Gaucher, 169, 170
- gigantes, inflamación granulomatosa, 88, 89  
 infección por el virus, de la inmunodeficiencia humana, 255, 256  
 del sarampión, 392, 392  
 seminoma, 1064  
 tiroiditis subaguda, 1179-1180, 1180  
 tumores, 283
- gliales, 1342-1343, 1343
- globoides, 1388  
 en hoja de trébol, leucemia/linfoma, de células T del adulto, 701  
 de Hürthle, tiroiditis de Hashimoto, 1179, 1179  
 de los islotes, 951, 952  
 amiloidosis, 961, 962  
 diabetes mellitus (tipo I), 956  
 de Ito, 883  
 en la cirrosis, 890, 891  
 lábiles, 96  
 lacunar, en la enfermedad de Hodgkin, 702, 703  
 de Langerhans, 204, 1261, 1261  
 lesión por luz ultravioleta, 1230
- LE**, 235  
 en llama, 696  
 tripanosomiasis, 415
- M** (membranosas) del tejido linfoide intestinal, 838  
 mesangiales, 973  
 anticuerpos frente, 987  
 en la glomerulonefritis, 988  
 mordidas, déficit de G6PD, 640-641, 641  
 mucosas del cuello, 822  
 en oruga, cardiopatía reumática, 599  
 osteoprogenitoras, 1260  
 oxífilas, en las glándulas paratiroides, 1192-1193  
 parafoliculares (células C), 1175  
 parietales, 821-822  
 autoanticuerpos frente a las, 825, 827  
 plasmática, formación, 603  
 en la inflamación, 87  
 principales, adenoma paratiroideo, 1193, 1194  
 estómago, 822  
 glándulas paratiroides, 1192  
 progenitoras, 96, 632, 633  
 del hígado, 36  
 periféricas, trasplante de, 225  
 quiescentes, 97  
 de reserva, en la metaplasia, 40  
 sanguíneas, 632-634, 633. Véanse también los tipos celulares específicos.  
 satélite, 1318
- Celulitis, por clostridios, 391, 391
- Centroblastos, linfoma folicular, 691, 691
- Centrocitos, linfoma folicular, 691, 691
- Centros de proliferación, en la leucemia linfocítica crónica, 690
- Ceruloplasmina, inactivación de radicales libres, 12  
 enfermedad de Wilson, 912
- Cervicitis, 1082-1083, 1082t, 1091-1092, 1092, 1093
- Cérvix**, 1091-1098  
 adenocarcinoma, 1098  
 anatomía, 1080, 1081, 1081  
 anticonceptivos orales, 438  
 carcinoma  
 adenocarcinoma, 1098  
 epidermoide, 1097-1098, 1097  
 citología cérvico-vaginal, 343-344, 343  
 evolución clínica, 1098  
 infección, 1082-1083, 1082t, 1091-1092, 1092, 1093  
 neoplasia intraepitelial, 1094-1097, 1095, 1097
- papilomavirus humano, 330, 1093-1094, 1094  
 patogenia, 1093  
 pólipos, 1092, 1092, 1093  
 síndrome de inmunodeficiencia adquirida, 266
- Cestodos, 356
- Cetoacidosis, diabética, 964-966, 965
- Cetonemia, diabética, 966
- Cetonuria, diabética, 966
- Chagas, enfermedad de, 415-416, 613, 614  
 acalasia, 812-813  
 megacolon, 838  
 miocarditis, 416
- Chagoma, 415
- Chancro, sífilis, 385, 385  
 tripanosomiasis, 415
- Charcot, articulación de, 1364
- Charcot-Bouchard, aneurismas, 1357
- Charcot-Leyden, cristales, en el asma, 746
- Charcot-Marie-Tooth, enfermedad de, 1324
- Chédiak-Higashi, síndrome de, 68-69, 69t
- Chlamydia pneumoniae*, 382, 383t  
 aterosclerosis, 536  
*Chlamydia psittaci*, 383, 384t, 383t  
*Chlamydia trachomatis*, 352t, 381t  
 enfermedad inflamatoria pélvica, 379  
 genital, 383-384, 383t, 1082t  
 ocular, 1410, 1410
- Christmas, enfermedad de, 670
- Churg-Straus, síndrome de, 544t, 548-549
- Chvostek, signo, 1196
- Cianosis  
 cortocircuito  
 derecha a izquierda, 624-625, 625  
 izquierda a derecha, 622-624, 622, 623  
 enfermedad de Raynaud, 551
- Cicatriz, 111. Véase también *Fibrosis*  
 formación, 113-116, 114, 115, 118  
 en la infección, 368, 368  
 hipertrofica, 117, 118  
 radial, de la mama, 1145  
 renal, en la pielonefritis, 1018, 118
- Ciclina, cáncer, 300
- ciclo celular, 102-103, 102, 300-301, 301, 302  
 D, cáncer, 301, 308
- Ciclo**  
 anovulatorio, 1201, 1201  
 celular, 96-97, 96  
 cíclicas, 300, 301, 302  
 cinasas dependientes de la ciclina, 301, 301, 302  
 factor transformador del crecimiento  $\beta$ , 308, 311  
 gen  
*ras*, 298  
*Rb*, 307-308, 307  
 puntos de comprobación, 102, 103  
 menstrual, 1081-1082, 1098-1099, 1100  
 alteraciones mamarias, 1038  
 fase lútea inadecuada, 1101
- Ciclofosfamida, cardiotoxicidad, 615  
 carcinoma de células transicionales, 1051
- Ciclooxigenasas, síntesis de eicosanoides, 75, 75
- Ciclosporina, trasplante, 225
- CID, 671-673. Véase también *Coagulación, intravascular diseminada*
- Cilindroma, 1227, 1228
- Cilios defectuosos, síndrome de Kartagener, 747

- Cinasas dependientes de la ciclina. 102, 103  
 cáncer, 300-301  
 ciclo celular, 300, 301, 302  
 inhibidores, 301  
 MAP, 100, 100  
 en la regulación del ciclo celular, 102-103, 102
- Cinc, déficit de, 477, 478, 478t
- Cinmisa, 73
- Cinonógenos, 73  
 de elevado peso molecular, inflamación, 72, 73
- Cirrosis, 884, 889-891, 892  
 alcohólica, 433-434, 433t, 434, 906-909. Véase también *Hepatopatía alcohólica*  
 ascitis, 891, 892  
 biliar, 915t  
 primaria, 915t, 916, 916t, 917  
 secundaria, 915, 915t, 915t  
 cardíaca, 921  
 células de Ito, 890, 891  
 criptogénica, 890  
 depósito de colágeno, 890, 891, 909  
 esplenomegalia, 892, 892  
 etiología, 890  
 hepatitis crónica, 903, 903  
 hipertensión portal, 891-892, 892
- Cirugía  
 de derivación aortocoronaria, 567  
 de injerto de derivación de arteria coronaria, 567
- Cistitis, 1045-1047, 1045, 1046  
 glandular, 1047  
 quística, 1046-1047
- Cistoadenocarcinoma  
 mucinoso, del apéndice, 876, 876  
 del páncreas, 949, 946  
 ovárico, 1114-1114, 1114-1116  
 pancreático, 949, 949
- Cistoadenofibroma ovárico, 1117
- Cistoadenoma, 278  
 mucinoso, del apéndice, 876  
 ovárico, 1114, 1114  
 pancreático, 949  
 papilar, 279  
 linfomatoso, 803-804, 805
- Citocinas, 105  
 adherencia leucocitaria, 59, 61t, 62  
 artritis reumatoide, 1295-1296  
 asma, 744, 745, 746  
 clases, 773  
 diabetes mellitus tipo I, 95616  
 efectos  
 autocrinos, 206  
 endocrinos, 206  
 paraerinos, 206  
 pleiotrópicos, 206  
 enfermedad de Hodgkin, 706  
 estado febril, 91  
 glomerulonefritis, 989  
 inflamación, 58, 78, 82t  
 mieloma múltiple, 695  
 reacción de hipersensibilidad tipo I, 212  
 receptores, 205  
 regeneración hepática, 35, 35  
 secreción de las células citotóxicas naturales, 204  
 sistema inmunitario, 205  
 tipos, 205
- Citocromo C  
 lesión celular, 7
- Citoesqueleto, alteraciones, 29-30, 30
- Citología, diagnóstico tumoral, 342, 343
- Citomegalovirus (CMV), 353t, 398, 398  
 congénito, 398  
 esofágico, 823  
 fetal, 493  
 síndrome de inmunodeficiencia adquirida, 264  
 SNC, 398, 1366
- Citometría de flujo, diagnóstico de tumores, 344
- Citotoxicidad de tipo celular dependiente de los anticuerpos, 204, 213, 214
- Claudicación, tromboangéftis obliterante, 550
- Clonación, 150, 150
- Clonalidad, tumores, 294, 294
- Clones de células T reactivas frente a la proteína básica de la mielina, en la esclerosis múltiple, 229
- Clordano, 447, 447t
- Cloro, transporte epitelial, fibrosis quística, 504, 505
- Cloruro  
 de infeniltetrazolio, prueba de la coloración con, en el infarto de miocardio, 587, 587  
 de vinilo, en la carcinogénesis, 292t, 328  
 en las enfermedades por exposición laboral, 443, 443t
- Clostridium botulinum*, 365t, 390-391
- Clostridium difficile*, 365t, 390-391, 841-842, 842t  
 colitis pseudomembranosa, 844-845, 845
- Clostridium perfringens*, 365t, 390, 391, 843-842t  
 necrosis, 367  
 toxina  
 $\alpha$ , 36444, 390  
 $\beta$ , 391  
 $\delta$ , 390-391
- Clostridium septicum*, 354t
- Clostridium tetani*, 365t, 390-391
- CMV. Véase *Citomegalovirus*
- Coagulación, 130, 131-133, 132  
 antitrombinas, 130, 133  
 inflamación, 72, 73-74  
 intravascular diseminada (CID), 137, 670-673, 671t, 672  
 cáncer, 340  
 evolución clínica, 673  
 oclusión de los sinusoides hepáticos, 920  
 preeclampsia, 1129, 1130  
 pronóstico, 673
- proteína  
 C, 131, 132  
 S, 131, 132
- regulación de la anticoagulación, 130-133, 132
- vía  
 extrínseca, 129, 130, 671  
 intrínseca, 129, 130, 671  
 vitamina K, 472
- Coartación de aorta, 625-626, 625
- Cobalto, enfermedad laboral, 444t, 445
- Cobre  
 acumulación hepática, 912  
 déficit de, 478t  
 generación de radicales libres, 13
- síndrome de Ehlers-Danlos, 161
- Coccidioides immitis*, 374, 375
- Cociente de inteligencia (CI)  
 neurofibromatosis, 175  
 síndrome del cromosoma X frágil, 188  
 trisomía 21, 181
- Cockayne, síndrome de, 51
- Codman, triángulo de, 1282, 1282
- Cohnheim, Julius, 55
- Cnilocitosis, 1087
- Colagenasa, remodelación del tejido, 114, 114  
 tipo IV, infiltración tumoral, 322, 323
- Colágeno  
 cirrosis hepática, 890, 891, 909  
 déficit, manifestaciones esqueléticas, 1265-1266, 1266t, 1267  
 esclerosis sistémica, 241-243, 243  
 genes, 154-155, 155t, 161  
 hueso, 1260-1261, 1261t, 1262  
 matriz extracelular, 105-106, 105t, 106, 110  
 membrana basal glomerular, 972-973, 974  
 osteogénesis imperfecta, 154-155  
 silicosis, 762-763, 763, 764  
 síndrome de Ehlers-Danlos, 160  
 síntesis, 105-106, 106t, 113  
 cicatrización de las heridas, 115, 116  
 fibrosis, 113, 113t  
 tipos, 105, 105t
- Colangiocarcinoma, 926-929, 928
- Colangitis, 936  
 esclerosante, 915t, 917, 917
- Colchicina, defectos de microtúbulos, 29
- Colecistitis, 934-935, 934, 935
- Colecistocina, 942
- Colectinas, fagocitosis, 64
- Coledocolitiasis, 931-933, 932, 933
- colesterol, 932, 933  
 obesidad, 480  
 pigmento, 932-933, 933
- Cólera, 378-379, 378, 379
- Colestasis, 884-888, 888  
 cirrosis biliar secundaria, 915  
 embarazo, 923  
 hepatopatía alcohólica, 909  
 neonatal, 91, 915t
- Colesteatoma, 800
- Colesterosis, 42, 43, 933
- Colesterol, acumulación celular, 42, 43  
 aterosclerosis, 531-532, 531t  
 formación de cálculos biliares, 931-932, 933  
 metabolismo, 162-163, 161t, 162  
 reducción terapéutica, 532
- Colitis. Véase también *Enterocolitis*  
 colágena, 845  
 inducida por *Clostridium difficile*, 844-845, 845  
 linfocitaria, 845  
 pseudomembranosa, 844-845, 845  
 ulcerosa, 953-955, 854, 855, 856t  
 abscesos de las criptas, 854, 855  
 carcinoma y, 855  
 diagnóstico diferencial con la enfermedad de Crohn, 854, 856t  
 lesión de la mucosa, 854-855  
 patogenia, 850
- Coloboma, 1408
- Colon. Véase *Intestino*
- Colorantes azo, carcinogénesis, 1356

- Coma, en la diabetes mellitus tipo I, 964-966, 965
- Comedocarcinoma, mama, 1152, 1152
- Comedones, 1252
- Complejo  
del antígeno leucocitario humano (HLA), 206-208, 207  
artritis reumatoide, 231  
clase  
I, 207-208, 207  
II, 206, 207  
enfermedad autoinmunitaria, 231  
diabetes mellitus de tipo I, 954-955, 955  
enfermedades asociadas, 208, 208t  
expresión en tumores, 338  
lupus eritematoso sistémico, 233-234  
síndrome de Sjögren, 206-208, 207  
trasplante, 225  
antígeno-anticuerpo. Véase *Inmunocomplejos*  
ciclina B/CDK1, ciclo celular, 102-103, 102  
factor VIII-factor de von Willebrand, déficit, 668, 669  
febril del Valle de San Joaquín, 374  
primario, 754, 755  
principal de histocompatibilidad. Véase *Complejo, del antígeno leucocitario humano (HLA)*.
- Complemento  
activación de inmunocomplejos, 217, 217  
déficit de, 251  
lupus eritematoso sistémico, 237  
glomerulonefritis, 988  
hipersensibilidad de tipo II, 213  
inflamación, 71, 72-73, 82t  
tuberculosis, 370
- Compuestos orgánicos volátiles, en las enfermedades por exposición laboral, 442-443, 443t
- Comunicación  
interauricular, 622-623, 622  
interventricular, 622-623, 623
- Concretio cordis*, 618
- Concusión, 1349
- Condiloma  
acuminado, 1553  
pene, 1056, 1056, 1057  
vulva, 1087, 1087  
gigante, 1058  
pene, 1058  
plano, 386
- Condrioblastoma, 1284, 1284
- Condrocálcinosis, 1302, 1303
- Condrocitos, artrosis, 1292
- Condrotin sulfato, mucopolisacaridosis, 170-171
- Condroma, 278, 1283-1284, 1284
- Condrosarcoma, 1285-1286, 1285, 1286, 1305t mixoide, 1305t
- Conducto(s)  
accesorio de Santorini, 942  
arterioso, permeable, 593, 594, 596  
bilares, dilataciones congénitas, 937  
extrahepáticos, 936-937  
atresia, 936-937, 937  
carcinoma, 938  
colangitis fibrosante, 917-918, 917  
escasez, 918  
infección, 936  
litis, 937  
obstrucción, 887-888  
quistes, 937  
de Gartner, quiste, 1090  
interlobulillares, 884  
intrahepáticos, 914-918, 915t  
anomalías, 917-918, 918  
cirrosis primaria, 916-917, 916  
cirrosis secundaria, 915, 915  
colangitis esclerosante primaria, 917, 917  
colangitis fibrosante, 817, 817  
obstrucción, 887-888  
Luschka, 930  
mamario, 1137, 1138  
ectasia, 1141, 1141  
nódular, 1080  
pancreático, 942, 942  
obstrucción, en la pancreatitis aguda, 945, 945  
tirogloso, 1147
- Conexión venosa pulmonar total anómala, 625
- Congestión, 124-125  
hepática, 124-125, 125  
pulmonar, 124
- Conjugación con glutatión, metabolismo detoxificante, 430, 431
- Conjuntiva  
carcinoma  
epidermoide, 1410  
*in situ*, 1410  
mucopidermoide, 1410  
déficit de vitamina A, 1409  
melanoma, 1410  
pingüecula, 1409, 1409  
pterygium, 1409  
tracoma, 1409-1410, 1410  
tumores epiteliales, 1410
- Conjuntivitis  
con cuerpos de inclusión, 384
- Conn, síndrome de, 1200-1201, 1201, 1202
- Consumer Products Safety Commission, 426
- Consumo  
de cocaína, 435, 435  
de codeína, 435  
de drogas, 435-436, 435t, 436
- Contaminación  
ambiental, 4139-442, 440t, 441t  
atmosférica  
aire libre, 439-441, 440  
carcinoma broncogénico, 774  
interiores, 441-442, 441t
- Contaminantes, alimentos, 461
- Contractura, 118  
de Dupuytren, 1308
- Contusión, 456-457, 457  
SNC, 1349-1350, 1350
- Coombs, prueba de antiglobulina, 650
- Cooxidación dependiente de la peroxidasa, en el metabolismo detoxificante, 428, 429
- Corazón, 571-627. Véanse también entradas en *Miocardio*  
amiloidosis, 273, 273, 615  
atrofia parda, 573  
bovino, 553  
infectadas, 602-604, 603  
no infectadas, 605, 605
- cambios relacionados con el envejecimiento, 574, 574t
- cardiopatías congénitas, 620-627, 621t. Véanse también tipos específicos.  
etiología, 621  
incidencia, 621, 621t  
manifestaciones clínicas, 621-622  
obstruccion, 622-626, 625, 626
- cardiopatía isquémica, 579-593. Véase también *Infarto, de miocardio*  
angina de pecho, 582  
crónica, 592  
epidemiología, 579  
muerte súbita cardíaca, 593  
patogenia, 579-582  
cambio en la placa, 580, 581  
obstrucción fija, 559  
trombos, 580  
vasoconstricción, 580-581, 582t  
prótesis, 607, 607, 607t  
válvulas, 573  
valvulopatías, 594-607, 595t. Véanse también enfermedades específicas  
cardiopatía reumática, 599-601, 600, 601, 603  
alteraciones del flujo sanguíneo, 133, 136  
cardiopatía reumatoide, 618  
circulación colateral, 573  
isquemia no letal (precondicionamiento), 580, 590
- cortocircuito de derecha a izquierda, 624-625, 625  
cortocircuito de izquierda a derecha, 622-624, 622, 623  
degeneración basófila, 574  
dilatación, 572  
efecto(s)  
atigado, 42  
del etanol, 435
- enfermedad hipertensiva, 593-594, 593, 594, 594t
- esteatosis, 41-42
- fibroelastoma papilar, 619
- grandes arterias, transposición, 624, 625  
hipertiroidismo, 1175  
hipertrofia, 36, 36, 572, 575-577, 576, 577.  
Véase también *Miocardiópatía hipertrofica*  
apoptosis, 576  
expresión de genes, 576  
fisiológica, 576  
mecanismos compensadores, 576-577  
por presión, 575, 576  
infección, 602-604, 603. Véase también *Endocarditis; Fiebre, reumática*
- insuficiencia, 574-578, 576, 577  
derecha, 578  
hipertrofia cardíaca, 575-577, 576, 577  
izquierda, 577  
manifestaciones hepáticas, 125, 920-921, 920  
miocardiopatía dilatada, 610  
presión hidrostática, 122  
tras el infarto de miocardio, 591, 592-593  
irrigación, 573  
lesión por radiación, 453, 453  
lipoma, 619  
metástasis, 620, 620t  
miocardio, 470  
mixedema, 615

- mixoma, 618-619, 619  
 normal, 470-471  
 paludismo, 412  
 rabdomioma, 620  
 sarcoma, 620  
 síndrome  
   carcinoide, 606, 606  
   de Marfan, 160  
 sobrecarga hemodinámica, 36, 36  
 trasplante, 224, 627, 627  
   rechazo, 627, 627  
 trisomía 21, 182  
 tumores, 618-620, 619, 620t  
 válvula  
   aórtica. Véase *Válvula, aórtica*  
   mitral. Véase *Válvula, mitral*  
   tricúspide. Véase *Válvula, tricúspide*  
 vegetaciones. Véase también *Endocarditis*
- Cordón**  
 espermático, torsión, 1061, 1061  
 umbilical, inflamación, 496
- Corioamnionitis**, 496, 1127, 1128
- Coriocarcinoma**, 1065, 1065, 1067  
 gestacional, 1133-1134, 1134  
 ovárico, 1121  
 testicular, 1065, 1065, 1067
- Coriorretinitis**, *Toxoplasma*, 404
- Coristoma (heteroptopia)**, 280  
 definición, 510  
 duodenal, 823  
 hueso, 46  
 neuronal, 1346  
 pancreático, 823
- Córnea**  
 depósito de cobre, 912  
 distrofia  
   de Avellino, 1411  
   endotelial, 1409-1412, 1412  
   en enrejado, 1411  
   del estroma, 1411, 1411, 1412  
   de Fuchs, 1411-1412, 1412  
   hereditaria, 1411-1412, 1412, 1412  
   macular, 1411, 1411, 1412  
   de Reis-Bücklers, 1411  
 infección por virus del herpes, 382  
 inflamación, 1410-1411  
 úlcera, 1410-1411
- Coroides, linfoma**, 1420  
 melanoma, 1413-1415, 1414
- Coronavirus**, 353t, 376
- Corpúsculos de Hassal**, 722
- Corteza suprarrenal**, 1197-1208  
 adenoma, 1197-1200, 1198, 1199t, 1207  
   productor de aldosterona, 1200-1201, 1201, 1202  
 carcinoma, 1198-1200, 1199t, 1207-1208, 1207  
 hiperplasia congénita, 1201-1204, 1203  
 metástasis, insuficiencia corticosuprarrenal, 1206  
 mielolipoma, 1208  
 quiste, 1208  
 shock, 146
- Corticosteroides, úlcera péptica**, 828
- Cortisol**, biosíntesis, 1197  
 exceso, 1197-1200, 1198, 1199t
- Cortocircuito**  
 cardíaco, 620-625  
   izquierda-derecha, 622-624, 624, 622, 623  
   derecha-izquierda, 624-625, 624
- portosistémico, en la cirrosis, 892, 892  
*Corynebacterium diphtheriae*, 354t, 364, 364  
 Cowden, enfermedad de, cáncer de mama, 1150  
*Coxiella burnetti*, 405  
 Coxsackie, virus, 353t  
 CR3, fagocitosis, 66  
 Craneofaringioma, 1174  
   ameloblástico, 1174  
   papilar, 1174  
 Craneorraquisquisis, 1264  
 Craneotabes, déficit de vitamina D, 468  
 Cráneo, fractura del, 1349  
   tras el nacimiento, 490  
 Creatina cinasa, infarto de miocardio, 590  
**Crecimiento**  
   celular, 96-105, 96-105, 96-99, 102, 104t, 110  
   acontecimientos moleculares, 97-102, 99-101  
   adaptaciones, 34-40  
   atrofia, 37-38, 38  
   hiperplasia, 34-37, 35  
   hipertrofia, 35-37, 36, 37  
   metaplasia, 39-40, 39, 41  
   ciclo, 96-97, 97  
   colágeno, 105-106, 105t, 106  
   elastina, 106  
   factores  
     de crecimiento, 103-104, 104t  
     transcripción, 102  
   fibrilina, 106  
   fibronectina, 106, 107  
   hialuronan, 109  
   inhibición, 103  
   del contacto, 103  
   integrinas, 106-107, 107  
   laminina, 107  
   matriz extracelular, 105-119, 105t, 106-109  
   potencial proliferativo, 96-97  
   proteínas matricelulares, 108  
   proteoglicanos, 108-109  
   receptores de la superficie celular, 99-100, 99  
   regulación, 102-103, 102. Véase también *Protooncogenes; Gen(es), supresores de tumores*  
   defectos, 173, 175  
   señalización intercelular, 97-102, 99-101.  
   Véase también *Señales intercelulares*  
   sindicán, 108, 109  
   sistemas de traducción de señales, 98-101, 99-101  
   tumoral, 284, 288t, 316-324  
   angiogénesis, 320  
   cinética, 317-320, 319, 320  
   diseminación vascular, 323  
   heterogeneidad tumoral, 321  
   invasión de la matriz extracelular, 321-324, 322, 323  
   metástasis, 324  
   velocidad, 284
- CREST, síndrome**, 242, 244  
 anticuerpos, 233t, 242
- Cretinismo**, 1177
- Cruetzfeldt-Jakob, enfermedad de**, 1343, 1371-1373, 1372
- Criador de palomas, pulmón de**, 769
- Crigler-Najjar, síndrome de**, 886-887, 887t
- Crioglobulinemia**, 1010
- Criptococcus**, 401-402, 402, 1369
- Criptococosis**, 401-402, 402  
   síndrome de inmunodeficiencia adquirida, 264
- Criptorquidia**, 1059-1060, 1059
- Crisis aplásica, en la esferocitosis hereditaria**, 639
- Cristalino, cataratas**, 1415-1416  
   esclerosis nuclear, 1416  
   galactosemia, 503-504
- Criterios de Jones, en la fiebre reumática**, 599
- Crohn, enfermedad de**, 851-853, 852, 853, 856t  
   complicaciones, 853  
   fisuras, 851, 852  
   frente a colitis ulcerosa, 854, 856t  
   granulomas, 852, 853  
   lesión(es)  
     de la mucosa, 851  
     salpicadas, 852  
   manifestaciones extraintestinales, 853  
   patogenia, 850-851  
   úlceras, 851-852, 852
- Cromatina**  
   apoptosis, 20, 21  
   X, 184
- Cromatólisis, central**, 1341
- Cromosoma(s)**  
   1, neuroblastoma, 515  
   10, carcinoma de tiroides, 1088  
   15, materno, síndrome de Angelman, 192-193, 192  
   análisis, en la leucemia/linfoma linfoblástico agudo, 686, 686t  
   leucemia de células peludas, 687t  
   leucemia linfoide  
     de células granulares grandes, 687t  
     crónica, 689t, 690  
   leucemia mieloides  
     aguda, 708  
     crónica, 711-712, 712  
   linfoma  
     angiocéntrico, 687t  
     de Burkitt, 686t, 693  
     de células del manto, 687t, 699  
     difuso de células B grandes, 686t, 692  
     folicular, 686t  
     linfocítico de células pequeñas, 686t, 690  
     de la zona marginal, 687t  
   mieloma múltiple, 686t, 695  
   micosis fungoides, 687t  
   plasmocitoma, 687t  
   síndrome de Sézary, 687t  
   análisis con hibridación *in situ* y fluorescencia, 177, 178  
   anillo, 171, 180  
   bandeo G, 176, 177  
   cariotipo, normal, 176, 177-179  
   espectral, 177, 179  
   terminología, 176, 178  
   delección, 180, 180, 184  
   estructura, trastornos, 179-181, 180  
   Filadelfia, 303, 303  
   formación de isocromosomas, 180-181, 180  
   inversión, 180, 180  
   paracéntrica, 180, 180  
   pericéntrica, 180, 180

- mosaicismo, crecimiento intrauterino retardado, 487, 488  
no disyunción, 179  
número, aneuploide, 179  
  euploide, 179  
  trastornos, 179-184, 182, 183  
retraso de la anafase, 179  
sexo. Véase también *Cromosoma, X; Cromosoma, Y*  
  trastornos, 184-187, 187  
tinción fluorescente, 177-178, 179  
translocación, 180, 180  
  en la activación de oncogenes, 301-304, 303, 304t, 316  
  recíproca, 180, 180  
  robertsoniana, 180, 180  
trastornos, 177-187  
valoración  
  posnatal, 193  
  prenatal, 193  
X, alteraciones de, 156, 156t, 184-187, 187  
  frágil, 188-190, 188, 189  
  inactivación, 184  
  supernumerario, 187  
Y, gen de la región Y de determinación del sexo en el, 185  
  supernumerario, 185  
Cromo, carcinogénesis, 292t, 328  
  enfermedades laborales, 444t, 446  
*Crotalaria spectabilis*, 735  
Crouzon, síndrome de, 1264t  
Crup, 798  
*Cryptosporidium*, 358t, 404, 404  
Cuello, 801  
  paraganglioma, 801-802, 802  
  quiste  
    branquial, 801  
    del conducto tirogloso, 801  
Cuerdas  
  tendinosas, 573  
  vocales, pólipos, 768  
  papiloma escamoso, 799, 800  
Cuerpo(s)  
  amarillo, quístico, 1066  
  amiláceos, 1343  
  de amianto, 765, 765  
  de arroz, 1293  
  asteroides, sarcoidosis, 766  
  de Call-Exner, 1121, 1122  
  calloso, agenesia, 1347, 1347  
  de cebra, en las mucopolisacaridosis, 171  
    enfermedad de Nieman-Pick, 169  
  ciliar, melanoma, 1415  
  citoide, retinopatía hipertensiva, 1418  
  de Civatte, 1244  
  coloides, líquen plano, 1244  
  de Councilman, 20, 848  
  de Döhle, leucocitosis neutrófila, 679, 679  
  extraño, cicatrización de heridas, 117  
  ferruginosos, 765  
  gástrico, 821, 821  
  glomeruloide, 1392, 1393  
  grasos ovoides, en el síndrome nefrótico, 995  
  de Hirano, enfermedad de Alzheimer, 1379  
  HX, histiocitosis de Langerhans, 716, 717  
  lipídicos, en la síntesis de eicosanoides, 75  
  de molusco, 1254, 1255  
  de psamoma, 46  
    carcinoma  
      de células renales, 1036  
      papilar de tiroides, 1188-1189  
      residuales, 39  
  Cultivo, 365, 366t  
  *Cunninghamella*, 403  
  Curic (Ci), 449  
  Curling, úlcera, 830  
  Curschmann, espirales, 746  
  Curva dosis-respuesta, toxicidad química, 427, 427  
  Cushing  
    enfermedad de, 1197-1200, 1198, 1199t  
    diagnóstico, 1200  
    hemorragia, 665  
    paraneoplásica, 340, 341t  
    úlceras, 830  
  *Cyclospora cayentanensis*, 404  
  
Dacriocitos, mielofibrosis con metaplasia mielóide, 716, 717  
Dandy-Walker, malformación, 1348  
Darier, signo, 1237  
Daunorrubicina, cardiotoxicidad, 615  
DDT, 446-447, 447t  
Dedos de la mano, acropaquia, 340, 341t  
  tumor glómico, 561  
Defecto cortical fibroso, 1286  
Defensinas, fagocitosis, 68  
Déficit  
  de adherencia leucocitaria, 61, 68, 69t  
  aislado de IgA, 249  
Deformación, congénita, 490-491. Véase también *Malformación, congénita*  
Deformidad  
  en ala de murciélago, 1346  
  del tórax, déficit de vitamina D, 468  
Degeneración  
  corticobasal, 1383  
  macular relacionada con la edad, 1419, 1420  
  nigroestriada, 1383  
  walleriana, 1320, 1321  
Dejerine-Sottas, enfermedad de, 1325  
Deleción génica en el carcinoma de colon, 312, 868, 868  
Demencia, 1377-1381. Véase también *Alzheimer, enfermedad de*  
  enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, 1372  
  neurosífilis, 1364  
  parálisis supranuclear progresiva, 1383  
  posttraumática, 1353  
  vascular (multiinfarto), 1361  
Dendrocitos, 1261  
Dengue, 405  
Denys-Drash, síndrome de, (tumor de Wilms, 515  
Depresiones cubiertas, en el aclaramiento de lipoproteínas, 161, 162  
Dermatán sulfato, mucopolisacaridosis, 170  
Dermatitis. Véase también *Piel*  
  arriboflavínosis, 474  
  atópica, 1241t  
  contacto, 220, 220, 1241-1242, 1241t, 1242  
  déficit de cinc, 477, 478  
  eccematosa, 1241, 1242, 1240, 1241, 1241t  
  herpetiforme, 1249-1250, 1250  
  irritantes, 1241t  
  pelagra, 474, 474  
  relacionada con fármacos, 1241t  
Dermatofibroma, 1232-1233, 1233, 1264  
Dermatofibrosarcoma protuberante, 1233  
Dermatografismo, 1237  
Dermatomiositis, 241-245, 245  
Dermatosis papulosa nigra, 1225  
Dermis, 1216, 1217. Véase también *Piel*  
  dermatofibrosarcoma protuberante, 1233  
  tumores, 1232-1233, 1233  
    vasculares, 559-560, 559, 561-562, 562, 564, 565  
  xantoma, 1234  
Derrame  
  inflamatorio, 89-90, 90  
  pericárdico, 578, 616  
  pleural, 578, 783-785, 783t  
DES (dietilstilbestrol), en el adenocarcinoma, 1090  
Descarboxilasa del ácido glutámico, autoanticuerpos, 956  
Desmielinización, segmentaria, 1306, 1320  
Desmoide, 117, 1308  
Desmoplasia, 278  
Desprendimiento de retina, 1316, 1318, 1318  
Desviación antigénica, virus de la gripe, 369  
Devic, enfermedad de, 1376  
Dextrota límite, en el metabolismo del glucógeno, 171  
Diabetes mellitus, 951-965  
  arteriosclerosis hialina, 541  
  aterosclerosis, 532  
  clasificación, 951-953t  
  complicaciones, 958-959, 959, 961  
  glucosilación proteica no enzimática, 959, 959, 960t  
  hiperglucemia intracelular, 959, 960  
  neuropática, 964  
  ocular, 964  
  productos finales de la glucosilación avanzada, 959, 960t  
  renal, 961-962, 963, 964  
  vascular, 961, 961, 962  
glomerulosclerosis, 1009-1011, 1009  
glucógeno celular, 44  
insulinodependiente (tipo I), 951, 953t  
  anergia de células T, 288  
  autoinmunidad, 955, 956  
  cetoacidosis, 964-966, 965  
  factores  
    ambientales, 956-957  
    genéticos, 955, 955  
    gen HLA de clase II, 955, 955  
    insulinitis, 956, 960, 961  
  manifestaciones clínicas, 964-966, 965  
  modelo de ratón transgénico, 229  
  mortalidad, 966  
  patogenia, 955-957, 955  
  pérdida de células beta, 955  
  sistema inmunitario, 956, 960, 961  
  virus, 956  
  lesiones pancreáticas, 960, 961, 962  
  microangiopatía, 962-963, 963  
  nefropatía periférica, 1008-1010, 1009  
  neuropatía periférica, 1325, 1325  
no insulinodependiente (tipo II), 951, 953t  
  amilina, 958  
  amiloidosis, 961, 962  
  degranulación de las células beta, 962  
  manifestaciones clínicas, 965  
  mortalidad, 965

- obesidad, 958  
 patogenia, 957-958, 957  
 resistencia a la insulina, 957  
 secreción de insulina en las células beta, 957, 957  
 prueba de tolerancia a la glucosa, 954  
 retinopatía, 1417-1418, 1417, 1418  
 secundaria, 953i  
 tipo II en jóvenes, 951, 958
- Diálisis, riñón, 982, 1006  
 amiloidosis, 269T, 270
- Diarrea, 840-846, 841t. Véase también *Enterocolitis*.  
 abetalipoproteinemia, 850  
 agua de arroz, 379  
 cólera, 378-379  
 déficit de disacaridasas, 850  
 definición, 840  
 enfermedad  
     celíaca, 847  
     de injerto contra huésped, 846  
     de Whipple, 849, 849  
*Entamoeba histolytica*, 845  
 esprue tropical, 849  
*Giardia lamblia*, 845, 846  
 infección bacteriana, 841-844, 842i, 843  
 infecciosa, 264, 840-845, 841t, 842i, 843  
 osmótica, 840, 841i  
 pelagra, 474  
 provocada por  
     fármacos, 846  
     por la radiación, 846  
 secretora, 840, 841i  
 síndrome de  
     inmunodeficiencia adquirida, 264, 845  
     de malabsorción, 841i, 847-850, 847i, 848  
 tras el trasplante de médula ósea, 846  
 trastornos de la motilidad, 841i  
 vinjero, 843  
 viral, 376, 840-841, 842i
- Dientes de Hutchinson, 386
- Dieta, 436. Véanse también vitaminas y minerales específicos  
 aterosclerosis, 532  
 cáncer de mama, 1151  
 carcinogénesis, 328  
 carcinoma  
     colorrectal, 482, 868  
     epidermoide esofágico, 818-819, 819t  
     gástrico, 833, 833i  
 enfermedad, 481  
 esperanza de vida, 50  
 fenilcetonuria, 502  
 prevención del cáncer, 481-482
- Dietilestilbestrol (DES), adenocarcinoma, 1090
- Difteria, 364, 364  
 afectación nerviosa periférica, 1323  
 manifestaciones bucales, 792t
- DiGeorge (hipoplasia tímica), síndrome de, 184, 250, 722
- Digestión, trastornos, 846-850, 848, 849
- Dihidropteridina reductasa, déficit de, 503, 503
- Dihidrotestosterona, hiperplasia prostática benigna, 1071, 1271
- Dímero D, 131-132
- Diminutos dobles, en la amplificación de protooncogenes, 304, 304
- Dióxido de azufre, en el aire, 440t, 441
- nitrógeno, en el aire, 440t, 441, 441t
- Disacaridasas, déficit de, 849
- Discos intercalados, 572
- Discrasias de células plasmáticas, 682, 684-697  
 intercambio de plasma, en la hemorragia pulmonar difusa, 771  
 manifestaciones renales, 1010  
 proteasas plasmáticas, en la inflamación, 71-75, 71, 72, 82t
- Diseción aórtica, 554-556, 554-556
- Disentería. Véase también *Diarrea*  
 amebiana, 379  
 bacilar, 376, 377
- Disfagia, 810, 812
- Disgerminoma, 1119, 1120
- Dislipoproteinemias, aterosclerosis, 531, 531t
- Disnea  
 insuficiencia cardíaca izquierda, 577  
 nocturna, paroxística, en la insuficiencia cardíaca izquierda, 577
- Disomía, uniparental, 192
- Displasia  
 broncopulmonar, 499  
 campomélica, 1264t  
 definición, 492  
     epitelial, 283, 284  
     fibrosa, 1286-1287, 1288  
 diatrófica, 1264i  
 fibrosa  
     hueso, 1286-1287  
     monostótica, 1286-1287  
     poliostótica, 1287
- Disqueratosis, 1217
- Disrupción, congénita, 491, 491. Véase también *Malformación, congénita*
- Disse, espacio de, 882-883
- Distrofia  
 de Avellino, 1411  
 corneal hereditaria, 1411-1412, 1412  
 en enrejado, 1411  
 fascioescapulohumeral, 1329t  
 de Fuchs, 1411-1412, 1412  
 macular, 1411  
 miotónica, 1330-1331  
 mutaciones con repetición de tripletes, 190, 190, 190t  
 muscular, 1328-1331  
     mutaciones, 157t  
     autosómica, 1329, 1329t, 1330t  
     Becker, 1328, 1329  
     cinturas, 1329, 1329t, 1330t  
     Duchenne, 1328, 1329  
     de Emery-Dreifuss, 1329t  
     ligada al cromosoma X, 1328, 1329  
     oculofaríngea, 1329t
- Divertículo  
 esófago, 812, 813  
 intestinal, 859-860, 859  
 de Meckel, 839, 839  
 uréter, 1042  
 vejiga, 1044, 1044  
 Zenker, 812, 813
- Diverticulosis, 859-860, 859
- DNA. Véase *Ácido, desoxirribonucleico*
- DNA helicasa, síndrome de Werner, 51
- DNA topoisomerasa I, anticuerpo anti, 242
- Dolor abdominal, en la pancreatitis aguda, 947
- Donath-Landsteiner, anticuerpo, 651
- Dosis efectiva biológica, sustancias químicas, 427
- Douglas, saco de, 837
- Down, síndrome de, 181-182, 182, 183  
 alteraciones oculares, 1408  
 cariotipo con bandeó G, 182
- Doxorrubicina  
 cardiotoxicidad, 609, 615  
 toxicidad miocárdica, 609, 615
- Dubin-Johnson, síndrome de, 887, 887, 887i
- Duncan, enfermedad de, 395
- Duodeno, adenoma, 861, 862  
 atresia, 839  
 glándulas de Brunner, 837  
 heterotopia gástrica, 823  
 úlceras, 827-830, 828, 829  
 de estrés, 830-831
- Dutcher, cuerpos, en el linfoma linfoplasmocitario, 698
- Eccema, 1240-1242, 1240, 1241, 1241i
- Echinococcus*, 356
- Echinococcus granulosus*, 417-418
- Echovirus, 353i
- Eclampsia, 1127-1130, 1129, 1130
- Ectasia  
 anuloaórtica, 558  
 conducto mamario, 1141, 1141i
- Ectasias vasculares (telangiectasias), 561, 1313
- Ectima gangrenosa, 399
- Ectoparásitos, 356, 359
- Ectopia de cristalino, síndrome de Marfan, 159
- Edad. Véase también *Envejecimiento*  
 cáncer, 289-291, 292t  
 de gestación, 486-487, 487  
 materna, trisomía 21, 181
- Edema, 121-124, 122, 122t  
 angioneurótico hereditario, 73  
 cerebral, 124, 1344  
 congestión, 124  
 depresible, 124  
 efectos clínicos, 124  
 frente a hipertrofia, 36  
 generalizada, 121  
 inflamación, 56-57  
 nervio óptico, 1422, 1422, 1423  
 obstrucción linfática, 123  
 presión  
     hidrostática, 122-123, 123  
     osmótica plasmática, 122  
 pulmonar, 124, 730  
 retención  
     de agua, 123-124  
     de sodio, 123-124  
 síndrome  
     nefrótico, 995  
     de Turner, 186  
     subcutáneo, 124
- Edwards, síndrome de, 182-184, 183
- Efélides (peças), 1219
- Eficacia biológica relativa, 449
- Ehlers-Danlos, síndrome de, 160-161  
 hemorragia, 665  
 metabolismo del cobre, 161  
 mutación génica, 157t
- Ehrlichia*, 351, 405
- Ehrlíquiosis, 407t
- Eicosanoides, inflamación, 75-76, 75, 76i, 821



- Eisenmenger, síndrome de, 621
- Elastina, estenosis aórtica, 621  
matriz extracelular, 106
- Electricidad, lesión por, 460
- Elefantiasis, 124
- Embarazo  
aborto espontáneo, 1124  
afectación hepática, 922-923, 992  
alteraciones placentarias, 1125-1127, 1127, 1128  
colestasis intrahepática, 923  
ectópico, 1124-1125, 1125  
esteatosis hepática, 922-923  
gemelar, 1125-1126, 1126  
granuloma piógeno, 560  
insuficiencia renal, 1029  
luteoma, 1123  
manifestaciones bucales, 791, 791, 792t  
melasma, 1209  
necrosis hipofisaria, 673  
preeclampsia, 922, 922, 1127-1130  
toxemia, 673, 1127-1130, 1129, 1130
- Embolia, 136, 137, 137-140  
acabalgante, 139, 139  
aire, 140, 460  
anticonceptivos orales, 438-439  
cerebral, 1354  
colesterol, 139, 527  
por endocarditis, 602  
gaseosa, 140, 460  
grasa, 139-140, 140  
líquido amniótico, 140  
oclusión de la arteria coronaria, 584  
paradójica, 139, 583, 621  
con prótesis valvulares cardíacas, 607  
pulmonar, 138, 139, 732-733, 734  
absceso pulmonar, 753  
membrana fibrosa, 139  
prevención, 735  
renal, 1029, 1029  
sistémica, 139  
tratamiento sustitutivo con estrógenos, 438
- Embrión, 494-495, 494
- Emparejamiento consanguíneo, en los trastornos genéticos, 155
- Empiema, 751, 783  
sinusal, 796  
subdural, 1316  
vesícula biliar, 934
- Enanismo, tanatóforo, 1264t, 1265
- Encefalitis por cuerpos de inclusión de Dawson, 1369
- Encefalitis  
arbovirus, 1365  
citomegalovirus, 398, 1366  
por cuerpos de inclusión de Dawson, 1369  
hemorrágica, necrotizante, 1376-1377  
límbica, 1400, 1401t  
*Naegleria*, 1370  
poliovirus, 1366  
rabia, 1367  
varicela-zóster, 1366  
virus,  
herpes, 382, 1366, 1366  
JC, 1368, 1369
- Encefalo. Véase también *Sistema nervioso central*.  
absceso, 1363, 1363, 1370, 1371  
por *Toxoplasma*, 1370, 1371  
anterior, alteraciones, 1340, 1347  
aporte de glucosa, 1390  
atrofia, 37, 38  
células gigantes, 255, 256  
contusión, 1349-1350, 1349  
depósito de cobre, 912  
edema, 124, 1298. Véase también *Hidrocefalia*.  
citotóxico, 1344  
vasogénico, 1344  
embolia, 1355  
enfermedad de Niemann-Pick, 169  
galactosemia, 503  
hemorragia, 125, 126, 1348, 1352-1353, 1352, 1357-1360, 1358, 1359  
herida, 1349, 1350  
herniación, 1344-1345  
amigdalina, 1344, 1345  
infracortical, 1344, 1345  
transtentorial, 1344, 1345  
infarto, 140  
infección  
por hongos, 1363  
por el virus de la inmunodeficiencia humana, 255, 256  
insuficiencia cardíaca,  
derecha, 578  
izquierda, 577  
lactante prematuro, 489  
lesión  
axonal difusa, 1351  
por contragolpe, 1349-1350  
por golpe, 1349-1350  
malformaciones vasculares, 1360  
preeclampsia, 1129, 1130  
shock, 144  
traumatismo, 1349-1353, 1350, 1351, 1352  
perinatal, 1348, 1349  
secuelas, 1353  
trisomía 21, 182  
venas comunicantes, 1351
- Encefalocele, 1347
- Encefalomielitis. Véase también *Encefalitis*.  
aguda diseminada, 1376-1377
- Encefalomiopatía mitocondrial, 1389-1390  
acidosis láctica, y episodios de ictus, 1389
- Encefalopatía  
espongiforme, 1342t, 1371-1373  
hepática, 889, 1390  
hipertensiva, 1361  
hipóxica, 1353-1357  
insuficiencia cardíaca izquierda, 577  
multiquistica, 1348  
Wernicke, 1390
- Enema, granuloma periférico de células gigantes, 791  
granuloma piógeno, 791, 791
- Encondroma, 1283-1284, 1283, 1284
- Endocarditis  
*Candida*, 401  
infecciosa, 602-604, 603  
manifestaciones renales, 1008  
válvulas artificiales, 607  
Libman-Sacks (no infecciosa, verrugosa), 604, 605-606, 605  
lupus eritematoso sistémico, 136, 238, 605  
micótica, 603  
trombótica, cáncer, 340, 341t  
trombótica no bacteriana, 604, 605-606, 605
- Endocitosis, 27, 27
- Endocrinopatía, paraneoplásica, 340, 341t
- Endoftalmitis facogénica, 1413
- Endometriosis, 1102-1103, 1103
- Endometrio, adenocarcinoma, 1105-1107, 1106  
adenomiosis, 1102, 1102  
cambios  
cíclicos, 1081-1082, 1098-1099, 1099, 1100  
menopáusicos, 1101  
carcinoma, 1105-1107  
anticonceptivos orales, 438, 1101  
seroso papilar, 1106, 1107  
tasas de mortalidad, 290  
tratamiento sustitutivo con estrógenos, 438  
carcinosarcoma, 1107  
extrauterino, 1102-1103, 1103  
hiperplasia, 1104-1105, 1105  
compleja, 1103, 1104  
inflamación, 1101, 1101  
metaplasia, 1105, 1105  
miosis, 1109  
pólipos, 1104, 1104  
sarcoma, 1109  
tumores  
del estroma, 1109  
müllerianos mixtos, 1107
- Endometritis, 1101, 1101
- Endomiocarditis, Loeffler, 612
- Endomisio, 1319
- Endoneurio, 1317
- Endonucleasa, lesión celular, 6, 7
- Endostreptosina, 991
- Endotelina, 126, 127
- Endotelio, 521, 521t  
activación, 522, 523  
adherencia leucocitaria, 56, 59-64, 61t, 62, 63  
anticuerpos frente a, vasculitis, 543  
aterosclerosis, 521-522, 523, 534  
cambios relacionados con la inflamación, 56-59, 57, 58  
coagulación intravascular diseminada, 670  
disfunción, 521, 534  
efectos de la homocisteína, 533  
esclerosis sistémica, 242, 243  
hemostasia, 126-127, 128  
lesión mediada por los leucocitos, 59  
necrosis, inflamación, 59  
óxido nítrico, 79-80, 80, 82t. Véase también *Óxido nítrico*.  
pavimentación leucocitaria, 59, 60  
permeabilidad, inflamación, 56-59, 57, 58  
propiedades  
anticoagulantes, 127, 128  
antiplaquetarias, 127  
antitrombóticas, 127  
fibrinolíticas, 127, 127  
procoagulantes, 127, 128  
protrombóticas, 128  
trombosis, 133-134, 133
- Endotoxinas bacterianas, 364  
shock, 143-144, 144  
síndrome de dificultad respiratoria del adulto, 731-732, 731
- Enfermedad(es)  
por almacenamiento, en la secreción plaquetaria, 668  
de la altitud, 460  
de la arteria coronaria, 579, 592. Véase también *Corazón, cardiopatía isquémica; Infarto, de miocardio*.

- epidemiología, 579
- lupus eritematoso sistémico, 238-239
- patogenia, 579-582, 581, 582t
- tras el trasplante cardíaco, 627, 627
- articular degenerativa, 1291-1302. Véase también *Artritis*
- autoinmunitarias, 84, 226-246, 226t. Véase también las enfermedades específicas.
  - activación linfocitaria policlonal, 230
  - agentes microbianos, 231
  - antígenos secuestrados, 230
  - apoptosis, fracaso, 229
  - desenmascaramiento de epitopos, 230
  - factores genéticos, 230-231
  - fracaso de la anergia de células T, 228
  - fracaso de las células T supresoras, 229
  - fracaso de la tolerancia periférica, 229
  - reacciones cruzadas molecular, 230
- de las cadenas pesadas, 695
- con cambios mínimos, 996-998, 998, 1007
- de los canales, 1331
- celfaca, 847, 848, 1003
- de células falciformes, 641-645, 642-644
  - alteraciones del flujo sanguíneo, 133
  - mutación génica, 152-153, 157t
  - nefropatía, 1022t, 1029-1030
  - oclusión de sinusoides hepáticos, 920
- cerebrovascular, 1353-1361
  - aneurisma sacular, 1357-1360, 1358, 1359
  - angéfitis granulomatosa, 1355
  - arteritis, 1355
  - aterosclerosis, 1355
  - encefalopatía hipertensiva, 1361
  - flujo colateral, 1355
  - hemorragia
    - en hendidura, 1361
    - intracraneal, 1357-1360, 1358, 1359
    - subaracnoidea, 1357-1360
  - hipertensión, 1360-1361, 1360
  - infartos lacunares, 1360-1361, 1360
  - isquemia cerebral
    - focal, 1354-1357, 1356
    - global, 1354
  - malformaciones vasculares, 1360
- por cuerpos de
  - del adulto, 1343
  - Lewy difusa, 1382
  - poliglucosano, 1343
- por depósito
  - de cristales de pirofosfato cálcico, 1302, 1303
  - densos, 1001, 1002
  - lisosómico, 28, 177, 164-171, 164, 165
  - neuronal, 1387
- por descompresión, 140, 460
- exposición laboral al cáncer, 289, 292t
- por exposición laboral, 426, 426t
  - caucho, 444
  - compuestos orgánicos volátiles, 442-443, 443t
  - consumo de cigarrillos, 432
  - herbicidas, 447
  - hidrocarburos alogenados aromáticos, 443
  - metales, 444-446, 444t, 445
  - pesticidas, 446-447, 447t
  - plásticos, 444
  - polímeros, 444
  - pulmonares, 759, 760-766, 760t, 762
  - granulomatosa crónica, 69, 69t
  - por hemoglobina H, 649
  - hemolítica del recién nacido, 213, 499-500, 501, 502, 886
  - del hueso
    - mamífero, 1268-1269, 1269
    - quebrado, 1265-1266, 1266t, 1267
    - colágeno, 154-155
    - mosaicismo gonadal, 193
    - mutación génica, 157t
  - por inclusiones citomegálicas, 397, 398
  - inflamatoria
    - intestinal, 850-855. Véase también *Crohn*, *enfermedad de; Colitis ulcerosa*.
    - pélvica, 1083-1084, 1084
  - de injerto contra huésped diarrea, 846
  - esófago, 816
  - lesión hepática, 923
  - trasplante de médula ósea, 225
  - inmunoproliferativa del intestino delgado, 873
  - del legionario, 399
  - de la membrana
    - basal fina (hematuria benigna familiar), 1005
    - hialina (síndrome de dificultad respiratoria), 497-499, 499
  - mixta del tejido conjuntivo, 246
  - neurodegenerativas. Véase también *Alzheimer*, *enfermedad de; Huntington*, *enfermedad de; Parkinson*, *enfermedad de*.
    - depósito de proteínas, 1341, 1342t
    - errores proteicos, 44
  - del núcleo central, 1332t
  - pulmonar obstructiva crónica (EPOC), 737-748, 737t. Véase también *Asma*; *Bronquiectasias*; *Bronquitis*; *Enfisema*.
  - quística medular urémica, 982, 982, 983t
  - renal poliquistica, autosómica dominante, 978-981, 979, 980, 983t
    - autosómica recesiva, 981, 983t
    - sin pulsos, 544t, 546-547, 546
  - del sueño africana, 358
  - del suero, 216-218, 216
  - del tejido conjuntivo, mixta, 246
  - de transmisión sexual, 381-387, 381t, 1082-1084, 1082t, 1084
    - Chlamydia trachomatis*, 383, 383t
    - Neisseria gonorrhoeae*, 384
    - Treponema pallidum*, 384-385, 385
    - Trichomonas vaginalis*, 386-387, 387
    - virus herpes, 381-383, 382
  - trofoblástica gestacional, 1130-1134, 1131, 1131t, 1132, 1134
  - ulcerosa péptica, 827-830, 828, 829, 830t
  - de la vía respiratoria de pequeño calibre, 742
  - Enfisema, 737t, 738-742
    - acinar distal (paraseptal), 738
    - bulloso, 741, 741
    - centrolobulillar (centroacinar), 738, 739
    - compensador, 741
    - déficit de  $\alpha_1$ -antitripsina, 740
    - desgarros alveolares, 742
    - evolución clínica, 741
    - incidencia, 738
    - irregular, 738-739
    - panlobulillar (panacinar), 738, 739
    - patogenia, 739-740, 740
    - senil, 741
    - tabaquismo, 738
    - teoría proteasa-antiproteasa, 740, 740
    - Enlaces cruzados, síntesis del colágeno, 105-106, 106
    - Entamoeba histolytica*, 358t, 367, 380, 380, 845
    - Enteritis. Véase también *Gastroenteritis*.
      - bacteriana, 377, 377
      - Campylobacter*, 377
      - eosinófila, 827
      - Shigella*, 376, 377
      - viral, 376-377
      - Yersinia*, 377
    - Enterobacter (Aerobacter) aerogenes*, 354t
    - Enterobius vermicularis*, 352t
    - Enterocolitis, 840-846, 841t
      - asociada a antibióticos, 844, 845
      - colágena, 845
      - derivación, 846
      - infecciosa, 840-845, 842t, 843
      - linfocitaria, 845
      - necrotizante, 844
      - neutropénica, 846
      - parasitaria, 845
      - protozoaria, 845, 846
      - provocada por fármacos, 846
      - por radiación, 846
      - síndrome de inmunodeficiencia adquirida, 845
      - tras el trasplante de médula ósea, 846
    - Enterocytozoon bieneusi*, 358t
    - Enteropatía sensible al gluten, 847-848, 848, 1003
    - Enterotoxinas, bacterianas, 841, 842t
    - Envejecimiento
      - amiloidosis, 269t, 270
      - atrofia, 37
      - celular, 48-51, 50, 51
      - cronología, 49, 51
    - Environmental Protection Agency, 426
    - Euzimas
      - de la cascada de la coagulación, 130, 131
      - defectos, 156-157, 157t, 158
      - inactivación de radicales libres, 14
      - lisosómicas (hidrolasas ácidas), 164, 164
      - lisosómicas, procesamiento en el aparato de Golgi, 164, 164
      - pancreáticas, 942-943
      - pancreatitis aguda, 943-946, 945
      - ramificadora, déficit, 171, 172
    - Eosinófila, 679t
      - inflamación, 91
      - necrosis, 17, 18
      - pulmonar, 770
    - Eosinofilia pulmonar tropical, 420
    - Eosinofilia
      - enteritis, 927
      - gastritis, 927
      - neumonía, 770
    - Eosinófilos, desarrollo, 663
      - inflamación, 87, 87
      - proliferaciones reactivas, 679t
      - reacción de hipersensibilidad tipo I, 211-212
    - Eotaxina, inflamación, 87
    - Ependimitis granular, 1364
    - Ependimoma, 1395-1396, 1396
    - Epidermis, 1216, 1217. Véase también *Piel*
    - Epidermodisplasia verruciforme, 1253-1254
    - Epidermólisis ampelosa, 1250, 1251

- Epididimitis, 1059  
 inflamación, 1060, 1060
- Epilepsia mioclónica  
 y fibras rojas rotas, 1344, 1389  
 mutaciones repetidas de tripletes, 190, 190, 190t
- Epimisio, 1319
- Epineurio, 1317
- Epispadias, 1056
- Epitelioma  
 basocelular, 1231-1232, 1232  
 radiación ultravioleta, 329  
 sebáceo, 1228t
- Epitelio  
 displasia, 283, 284  
 efectos de la vitamina A, 467  
 enfermedad con cambios mínimos, 996-998, 998  
 infección bacteriana, 364  
 renal, lesión mediada por anticuerpos, 988, 988
- Epstein-Barr  
 frente al linfoma no hodgkiniano, 706t
- Epubis, 791
- Equimosis, 125  
 púrpura trombocitopénica idiopática, 666
- Erisipela, estreptocócica, 390, 390
- Eritema  
 crónico migratorio, 410  
 indurado, 1252-1253  
 en la infección,  
 por el virus del sarampión, 392  
 por el virus de la varicela-zóster, 395  
 estreptocócica, 390  
 lupus eritematoso sistémico, 237, 238  
 palmar, insuficiencia hepática, 889  
 multiforme, 792t, 1242, 1243  
 nudoso, 1252-1253
- Eritroblastosis fetal (enfermedad hemolítica del recién nacido), 213, 499-502, 501, 502, 886
- Eritrocitosis, 664, 664t
- Eritrocito(s), 634-673  
 aplasia, 663  
 capacidad de deformación, 636, 637  
 déficit, 634-663, 635t. Véase también *Anemia*.  
 desarrollo, 633  
 infección por *Plasmodium falciparum*, 411-412, 412  
 mielofibrosis con metaplasia nucleolide, 716, 717
- Eritrodermia, 1243
- Eritroplaquia, 792-793
- Eritroplasia de Queyrat, 1057-1058
- Eritropoyesis, disminuida, anemias, 634-663, 635t. Véase también *Anemia*.
- Erosión, cutánea, 1218
- Erupción variceliforme de Kaposi, 382
- Escama, cutánea, 1217
- Escherichia coli*, 354t, 364, 842t, 843-844  
 pelos, 363-364  
 síndrome hemolítico-urémico, 667
- Esclerodermia. Véase *Esclerosis, sistémica (esclerodermia)*.
- Esclerosis  
 calcificada de la media (arteriosclerosis de Mönckeberg), 524  
 calcificante (arteriosclerosis de Mönckeberg), 524  
 lateral amiotrófica, 1386, 1387  
 múltiple, 1374-1375, 1374, 1375  
 clones de células T reactivas a la proteína básica de la mielina, 230  
 forma Marburg, 1376  
 sistémica (esclerodermia), 241-244  
 afectación  
 del aparato digestivo, 237  
 pulmonar, 244  
 alteraciones  
 cutáneas, 243, 243  
 musculoesqueléticas, 243  
 renales, 243-244  
 anticuerpos antinucleares, 233t  
 evolución clínica, 244  
 patogenia, 241-242, 243  
 pericarditis, 244  
 tuberosa, 1403-1404  
 angiomiolipoma, 1034  
 vascular pulmonar, 735-737, 736
- Escorbuto, 475
- Escorpión, mordedura por, 1255-1257
- Esferocitosis hereditaria, 157t, 637-639, 639
- Esfingolipidosis, 166t
- Esfingomielinasa, déficit de (enfermedad de Nicmann-Pick), 166-169, 166t, 158
- Esfínter, esofágico, 810  
 pilórico, 821, 821
- Esofagitis por reflujo, 814-815, 814
- Esófago, 810-821  
 acalasia, 812-813  
 adenocarcinoma, 820-821, 820  
 anillos de Schatzki, 811  
 anomalías congénitas, 811-812, 811  
 atresia, 811, 811  
 Barrett, 40, 815-816, 815, 816, 820, 820  
 candidiasis, 400, 407  
 carcinoma epidermoide, 817-820, 819, 819t  
 desgarros, 812, 813-814  
 displasia, 812  
 divertículos, 812, 813  
 de Zenker, 812, 813  
 esclerosis sistémica, 244  
 esfínteres, 810  
 estenosis, 811-812  
 fístula, 811, 811  
 funciones, 810  
 hernia, 812, 813  
 infección por herpes, 382  
 inflamación, 814-817, 814-816  
 asociada a reflujo, 814-815, 814  
 provocada por sustancias químicas, 816  
 membranas, 811-812  
 mucosa, 810  
 de Barrett de segmento corto, 815  
 normal, 810  
 papiloma escamoso, 817  
 pólipos, 817  
 submucosa, 810  
 trastornos motores, 811-814, 812  
 tumores, benignos, 817  
 cirrosis, 892  
 malignos, 817-821, 819, 819t, 821  
 varices, 556-557, 817, 818
- Espacio subdural, infección, 1363  
 por *Rickettsia*, 405-406, 406, 407
- Especies  
 ciclo vital de *Ius*, 50  
 de *Rickettsia*, 405-406, 406, 407
- Espectrina, gen de la, 154, 157t
- Esperruatocele, 1069
- Espérmatozoides, liberación posvasectomía, 250
- Espina bífida, 1346
- Esplenitis, aguda, inespecífica, 720
- Esplenomegalia, 719-721, 720t  
 cirrosis, 892, 892  
 congestiva, 720  
 insuficiencia cardíaca derecha, 578
- Esplenúnculos, 721
- Espondilitis reumatoide, 1297
- Espondiloartritis, anquilosante, 1297
- Espondiloartropatía, seronegativa, 1298
- Espongiosa, de las válvulas cardíacas, 573
- Espongiosis, 1218  
 en la dermatitis eczematosa, 1241, 1241
- Esprue, celíaco, 847, 848, 1003  
 tropical, 849
- Esquistosomiasis, 418-419, 418, 419
- Estado mármoleo, 1349
- Estafiloma, 1424
- Estaño, como contaminante del aire, 760t
- Estasis, en la inflamación, 56
- Esteatocistoma múltiple, 1226
- Esteatohepatitis, no alcohólica, 910
- Esteatorrea, en los síndromes de malabsorción, 847
- Esteatosis, 40, 41, 41, 42  
 embarazo, 922-923  
 enfermedad de Wilson, 912  
 hepática, 40, 41, 41, 42, 883  
 alcohólica, 411, 411, 869, 870, 872
- Estenosis  
 aórtica, 596-597, 596  
 esofágica, 811-812  
 intestinal, 839  
 mitral, 133, 137  
 en la cardiopatía reumática, 602  
 renal, 1026-1027, 1027  
 pilórica, 823  
 de la válvula pulmonar, 626
- Estesioneuroepitelioma, 797
- Estómago, 821-836  
 adenoma, 832, 833  
 anatomía, 821-822, 821  
 anomalías congénitas, 823  
 barrera mucosa, 822  
 carcinoma, 833-836, 833t, 835  
 factores geográficos, 288, 297  
 incidencia, 288  
 tasa de mortalidad, 289
- células  
 endocrinas, 822  
 foveolares, 821  
 mucosas del cuello, 821  
 parietales, 821-822  
 principales, 822  
 concreciones, 831, 831  
 dilatación, 831  
 enfermedad ulcerosa péptica, 827-830, 828, 829, 830t  
 glándulas, 821-822  
 atrofia, 826  
 hiperplasia, 831-832  
 heterotopia pancreática, 823  
 heterotópico, 823

- hipertrofia, 831-832, 832  
 inflamación, 823-827. Véase también *Gastritis*.  
 leiomioma, 836  
 leiomiosarcoma, 836  
 linfoma, 836  
 lipoma, 836  
 mucosa, 821  
     aumento de tamaño indoloro, 1066  
     displasia, 827, 834  
     erosión, 823-824, 824  
     hiperplasia, 826  
     metaplasia, 826, 826  
 normal, 821-822, 821  
 pliegues, 821, 831-832, 832  
 pólipo fibroide inflamatorio, 836  
 rotura, 831  
 secreción de ácido, 822  
 tumores  
     benignos, 832, 833  
     neuroendocrinos, 836  
     úlceras de estrés, 830-831, 831  
 Estomatitis, herpética, 790  
 Estreptococos del grupo A, fiebre reumática, 599, 601  
 Estrías grasas, arterosclerosis, 527, 529, 530, 535  
 Estrógenos  
     cáncer de mama, 1151  
     osteoporosis, 1267-1268  
     reacciones adversas, 438-439, 4371  
 Estromelisin, 114, 114  
 Etanol, 432-435, 433, 433t, 434, 434. Véase también *Hepatopatía alcohólica*  
     efectos sobre el SNC, 1390, 1391  
 Etilén glicol, ingestión, 435  
 Etiología, 1-2  
 Ewing, sarcoma de, 513t, 1288, 1289, 1305t  
     gen *EWS*, 303-304, 304t  
 Excoriación, 1217  
 Exocitosis, 64, 1218  
 Exoenzima S, de *Pseudomonas*, 399  
 Exostosis, hereditaria múltiple, 1281-1283, 1283  
 Exotoxina(s)  
     A, *Pseudomonas*, 398  
     bacterianas, 364, 364  
 Extenuación por calor, 458  
 Exudado, 56  
     fibrinoso, 90, 90  
     inflamación, 56, 57  
     purulento, 90, 90  
     seroso, 89, 90  
 Fabry, enfermedad de, 1661  
 Facomatosis, 1403-1404  
 Factor(es)  
     acelerador del deterioro (CD55), 650  
     activador  
         de plaquetas (PAF), en el asma, 744  
         inflamación, 76-77, 771t  
         reacción que hipersensibilidad de tipo I, 211  
     de la proteasa proapoptótica, 24, 24  
     autocrinos de motilidad, en la infiltración tumoral, 322, 323  
     de la coagulación, déficit de, 668-670, 669  
     cordón, de *Mycobacterium tuberculosis*, 370  
     de crecimiento, 77, 103-104, 104t  
     derivado de plaquetas (PDGF), 104  
     angiogénesis, 112, 112  
     formación de tumores, 296-297, 297t  
     mielofibrosis con metaplasia mieloide, 715  
     deprivación, apoptosis, 26  
     del endotelio vascular, 104  
         en la angiogénesis, 112, 112, 113t  
         en la retinopatía del prematuro, 1417  
     epidérmico, 104  
         regeneración hepatocitaria, 34, 35  
     fibroblástico, 104, 111, 113  
         tumorigénesis, 297-298, 297t  
     proliferación de fibroblastos, 113, 113t  
     receptores, tumorigénesis, 297, 297t  
     regeneración de hepatocitos, 34, 35  
     transducción de la señal, 99-100, 99, 100  
     tumorigénesis, 296-297, 297t  
 de Hageman (factor XII), 72, 73-74  
 intrínseco, 822  
     autoanticuerpos frente al, 825  
 de movilización de proteínas, caquexia cancerosa y, 340  
 natriurético auricular (péptido), 572  
     hipertensión, 539  
     hipertrofia cardíaca, 36  
 de necrosis tumoral, caquexia cancerosa y, 340  
     apoptosis, 25, 26  
     artritis reumatoide, 1295-1296  
     coagulación intravascular diseminada, 670  
     estados febriles, 91  
     hipersensibilidad de tipo retardado, 219, 219  
     inflamación, 78, 78, 78t  
     regeneración de hepatocitos, 34, 35  
 nefrítico C3, 1001, 1002  
 nuclear  $\kappa$ B, en la activación de células endoteliales, 523  
 relajante derivado del endotelio. Véase *Oxido, nítrico*.  
 scatter (factor de crecimiento de hepatocitos), en la regeneración de hepatocitos, 34, 35  
 tisular, 126-127, 127  
 de transcripción, en el cáncer, 297t, 300  
     estructura, 102  
     metaplasia, 40  
 transformador del crecimiento-alfa, 103  
     en la regeneración de hepatocitos, 34, 35  
 transformador del crecimiento-beta, 104  
     angiogénesis, 112, 112  
     ciclo celular, 308, 311  
     crecimiento celular, 103  
     enfermedad de Hodgkin, 706  
     mielofibrosis con metaplasia mieloide, 715  
 IX, déficit (hemofilia B), 670-671  
 VIII, déficit (hemofilia A), 157t, 670  
 V, gen, mutación Leiden, 133  
     mutación, 194-195, 194  
 X, 131, 131  
 Xa, 74  
 XII (factor de Hageman), 72, 73-74  
 Fagocitosis, 27-28, 64-68, 67  
     apoptosis, 20, 23, 25  
     frustrada, 68  
     mecanismos  
         dependientes del oxígeno, 66-68, 67  
         independientes del oxígeno, 67  
     sin relación con opsoninas, 65  
     síndrome de Chédiak-Higashi, 68-69  
     superficie, 68  
 Fagolisosomas, 28  
     en la lesión celular, 27-28  
 Familia de factores de transcripción E2F, en la regulación del ciclo celular, 103  
 Fanconi, anemia de, 180, 314  
 Faringe, carcinoma, 797, 797  
     inflamación, 796  
     tumores, 797-798, 797  
 Faringitis, 796  
     estreptocócica, 390, 599-602, 601  
 Farmacogenética, 158  
 Fármacos  
     anemia hemolítica por anticuerpos calientes, 650  
     efectos  
         fetales, 494  
         pulmonares, 773, 773t  
     enfermedad lisosómica iatrogénica, 28  
     hipertrofia del retículo endoplásmico liso, 28  
     lesión celular, 4, 15-16  
     lupus eritematoso, 233t, 239-240  
     nefritis intersticial, 1020-1021, 1020, 1021, 1022t  
     neutropenia, 677-678  
     reacciones adversas, 158, 437-439, 437t, 664  
     toxicidad hepática, 905-906, 906t  
         tras el trasplante de médula ósea, 923  
     trombocitopenia, 667  
 Farnesil transferasa, 299  
     inhibidores, 299  
 Fascitis nodular, 1307, 1307  
 Fc $\gamma$ R, 66  
 Fenacetina, nefropatía inducida por, 1020-1021, 1021  
 Fenciclidina (PCP), 435t  
 Fenilalanina, conversión en tirosina, 502, 503  
 Fenilcetonuria, 502-503, 503  
     mutación génica, 157, 157t  
 Fenitofina, efectos hormonales, 792t  
 Fenobarbital, efectos barbitúricos, 28, 28  
 Fentermina, lesiones de la válvula cardíaca, 607  
 Feocromocitoma, 1209-1211, 1209t, 1210  
 Ferritina, acumulación celular, 45, 46  
     inactivación de radicales libres, 14  
 Feto. Véase también *Lactante*.  
     desarrollo, 494, 494  
     efectos  
         del etanol, 435  
         de los fármacos, 493  
         de la radiación, 493  
     infección, 356-360, 493, 497  
         por *Toxoplasma gondii*, 405  
     tabaquismo materno, 432  
 $\alpha$ -Fetoproteína, carcinoma hepatocelular, 929  
     diagnóstico de tumores, 345, 345t  
     tumores de células germinales del testículo, 1068-1069  
 Feto hepático, insuficiencia hepática, 889  
 Fibras  
     en anillo, en la distrofia miotónica, 1330  
     miocárdicas, en la enfermedad de Pompe, 174  
     musculares, 1318-1319, 1318, 1319, 1319t  
     agrupamiento de tipos, 1319, 1321  
     atrofia, 1320  
     por grupos, 1319, 1321

- degeneración, 1321  
 fibrosis segmentaria, 1321  
 hipertrofia, 1321  
 reinervación, 1321  
 nerviosa, 1317, 1317  
 onduladas, en el infarto de miocardio, 587, 588  
 rojas rotas, en la miopatía mitocondrial, 1333, 1334  
 de vidrio, en la atmósfera interior, 441, 4411
- Fibrilina**, gen, 1571  
 matriz extracelular, 106  
 síndrome de Marfan, 159-160
- Fibrina**, 126, 126  
 coagulación intravascular diseminada, 672-673  
 generación, 129  
 glomerulonefritis, 989  
 con semilunas, 994  
 hemostasia, 130  
 pericarditis, 617  
 inflamación, 74  
 productos de degradación, 131-132
- Fibrinógeno**, agregación plaquetaria, 129, 129
- Fibrinólisis**, 131-132, 132
- Fibrinopéptidos**, inflamación, 72, 73
- Fibroadenoma**, 285, 285, 1147-1148, 1147
- Fibroblastos**, proliferación, 113, 1131, 1307
- Fibroclastoma papilar**, cardíaco, 619
- Fibroelastosis endocárdica**, 612
- Fibroma**, 278  
 condromixoide, 1284, 1285  
 irritación, mucosa bucal, 791  
 no osificante, 1286, 1287  
 renal, 1034
- Fibroma-tecoma**, 1122-1123, 1122
- Fibromatosis**, 117, 1308  
 niños, 511
- Fibronectina**, matriz extracelular, 107, 107, 110  
 unión de las células tumorales, 322, 323
- Fibroplasia**, 96  
 retrolental, 499, 1416-1417
- Fibrosarcoma**, 1288, 1309, 1309
- Fibrosa**, válvulas cardíacas, 573
- Fibrosis**, 109-114  
 angiogénesis, 110-112, 111, 112, 1131  
 endomiocárdica, 612  
 esclerosis sistémica, 242, 243  
 factor transformador del crecimiento  $\beta$ , 104  
 hepática, 884  
 congénita, 918  
 humo de pipa, infección por *Schistosoma*, 419, 419  
 inflamación, 83, 83, 89  
 macrófagos, 113, 1131  
 matriz extracelular, 113, 1131  
 pancreatitis crónica, 947  
 proliferación fibroblástica, 113  
 provocada por radiación, 450, 453, 453  
 pulmonar, 768, 768  
 quística, 44, 504-508, 505-508  
 anomalías  
 hepáticas, 507  
 pancreáticas, 506-507, 507  
 defectos genéticos, 153, 154, 1571, 159, 505-506, 506  
 infección  
 por *Pseudomonas*, 398-399  
 pulmonar, 506-508, 508
- patogenia, 505-506, 505, 507  
 remodelación del tejido, 113-114, 114  
 retroperitoneal, 1044  
 esclerosante, de los uréteres, 1044
- Fibroxiantoma atípico**, 1310
- Ficomicetos**, 403, 402, 403
- Fiebre**, 91, 92  
 amarilla, virus de la, 3531  
 botonosa, 4071  
 escarlatina, 390, 7921  
 del heno, 795  
 manchada de las Montañas Rocosas, 406, 407, 4071  
 mediterránea familiar, 270  
 negra, 413-415, 414  
 Q, 406, 4071  
 recidivante, 410  
 reumática, 599-602, 600, 601  
 tifoidea, 378, 378, 843
- Figuras de mielina**, en la lesión celular, 9, 10
- Filadelfia**, cromosoma, 303, 303
- Filamentos**  
 finos, alteraciones, 29  
 intermedios, alteraciones, 29-30
- Filariasis linfática**, 419-421, 420
- Fimbrias**, bacterianas, 363
- Fimosis**, 1056
- FISH**, en el diagnóstico de tumores, 344
- Fisis**, 1263, 1264
- Fístula**  
 arteriovenosa, 524  
 traqueoesofágica, 811, 811  
 vesicouterina, 1044
- Fitobezoar**, 831
- Fitoroxinas**, 448, 4481
- Flebotrombosis**, 135-136, 557
- Flexner-Wintersteiner**, rosetas, en el retinoblastoma, 1421, 1422
- Flujo sanguíneo**, inflamación, 55, 56  
 cicatrización de heridas, 12  
 formación de trombos, 133  
 laminar, 133
- Flúor**, déficit de, 4781
- Foix-Alajouanine**, enfermedad de, 1360
- Folato**, 4651, 476
- Foliculos pilosos**, 1216, 1216  
 liquen plano, 1244
- Fondo gástrico**, 821, 821
- Food and Drug Administration**, 426
- Formaldehído**, contaminación atmosférica, 441, 4411
- Fortínculos**, 388-389
- Fosa posterior**, alteraciones, 1347, 1348
- Fosfatasa**  
 ácida  
 déficit, 1661  
 lisosómica, déficit de, 1661  
 alcalina, colestasis, 887
- Fosfatidilserina**, en la apoptosis, 21
- Fosfato amónico magnésico**, cálculos de, 1032, 10321, 1033
- Fosfofructocinasa**, déficit de, 171, 172
- Fosfoinositolil-3-cinasa**, vía de, para la transducción de señales, 99, 101
- Fosfolipasa**  
 C, de *Pseudomonas*, 398  
 en la lesión celular, 6, 6
- Fosforilación oxidativa**, alteraciones, 1333, 1335
- Fosforilasa**, déficit de (enfermedad de McArdle), 171, 172, 1741
- Fósforo**, metabolismo del, vitamina D, 467-468
- Fractalquina**, 79
- Fractura**, 1274  
 consolidación, 1274, 1275  
 craneo, 1349  
 al nacer, 490  
 enfermedad de Paget, 1271  
 infección, 1274  
 osteogénesis imperfecta, 1265, 12661, 1267
- Francisella tularensis***, 3541
- Friedreich**, ataxia de, 1385  
 mutaciones repetidas de tripletes, 190, 190, 1901
- Frío**, exposición al, 460
- Frotis Pap**, 342
- Fructosa**, diabetes mellitus, 959, 960
- $\alpha$ -**Fucosidasa**, déficit de, 1661
- Fucosidosis**, 1661
- Fumigantes**, 4471
- Fungicidas**, 4471
- Fungisitis**, 497
- Fusobacterium***, 391
- Gaishöck**, síndrome de, 663
- Galactocerebrosido b-galactosidasa**, déficit de, 1385
- Galactocinasa**, déficit de, 503-504, 504
- Galactosa-1-fosfato uridil transferasa**, déficit de, 158, 503-504, 503
- Galactosemia**, 158, 503-504, 504
- Galactosileceramidasa**, déficit de (enfermedad de Krabbe), 1661, 1339
- Gammaglobulina monoclonal** de significado incierto, 697
- Ganglio de la raíz dorsal**, infección por el virus varicela-zóster, 395, 396
- Gangliocitoma**, 1397
- Ganglioneuroma**, 513
- Ganglión**, articulación, 1303
- Ganglios linfáticos**, 676-677, 676
- Folículos**, 203  
 hiperplasia  
 de células B de la zona marginal del, 680-681  
 folicular, 680-681, 681  
 paracortical, 681  
 hipertrofia reticular, 681  
 infección por el virus de Epstein-Barr, 394  
 inflamación, 89  
 lupus eritematoso sistémico, 239  
 sarcoidosis, 767  
 síndrome  
 de inmunodeficiencia adquirida, 266  
 de Sjögren, 241
- Gangliosidos**, 1661, 167, Véase también *Tay-Sachs*, enfermedad de.
- Gangrena**, 390-391, 391  
 diabetes mellitus, 961  
 pulmonar, 753
- Gardnerella***, 1083
- Gardner**, síndrome de, 867  
 osteoma, 1279
- Garrapata**, 359  
 del ciervo, 356, 359  
 del perro, 359
- Garré**, osteomielitis esclerosante, 1277

- Gastrinoma, 967  
 Gastritis, 823-827  
   autoinmunitaria, 827  
   crónica, 824-827, 825i, 825i, 826  
     atrofia, 826  
     cambios regenerativos, 826  
     displasia, 827  
     *Helicobacter pylori*, 824-826, 825i, 825i, 826  
     hiperplasia, 826  
     metaplasia, 826, 826  
     úlcera péptica, 829  
   eosinófila, 827  
   granulomatosa, 827  
   linfocitaria, 827  
   provocada por etanol, 435  
 Gastroenteritis. Véase también *Enteritis*  
   bacteriana, 841-843, 842i, 843  
   urémica, 1066  
   viral, 841, 842i  
 Gastroenteropatía  
   alérgica, 827  
   con pérdida de proteínas, 832  
 Gastroquiasis, 839  
 Gaucher, enfermedad de, 166t, 169, 170  
 Gen(es)  
   ABO (glucosiltransferasa), mutación con  
     alteración de la trama, 151, 152  
   APC, en el cáncer, 305t, 311  
     en el cáncer de colon, 315, 316, 867, 868  
   AT, 314  
   BAGE, 336  
   *Bcg*, infección micobacteriana mdrada, 371  
   *bcl-2*, apoptosis, 24, 24, 312-313  
     linfoma folicular, 691, 622  
   *BCL6*, linfoma difuso de células B grandes,  
     692  
   *bcr-c-abl*, 300  
   BRCA, 310  
     cáncer  
       de mama, 1150-1151, 1150t  
       de ovario, 1111  
   *c-abl*, 300  
   *c-abl-bcr*, leucemia mielóide crónica, 303,  
     303, 304t  
   CDK4, 1222  
   CDKN2, 1222  
   *c-erbB*  
     *B1*, cáncer, 298  
     *B2*, 304, 336, 336  
       cáncer, 298  
     *B3*, cáncer, 280  
   CFTR (regulador de la conductancia  
     transmembrana en la fibrosis quística),  
     505-506, 506  
   *clk-1*, 49  
   CMM, melanoma, 1222  
   *c-myc*, en el carcinoma broncogénico, 775  
     en el linfoma de Burkitt, 303, 303, 304t,  
     331  
   COL4A5, 1005  
     cáncer de pulmón, 326  
   DCC, 312, 868, 868  
   FBN1, 159  
   FBN2, 153  
   FMR-1, 152  
     mutaciones, 188, 189  
   de fusión *BCR-ABL*, leucemia mielóide  
     crónica, 711, 712  
   *gag*, virus de la inmunodeficiencia humana,  
     254, 254  
   de la globina  $\beta$ , 152  
   GAGE, 335  
   *hMSH*, carcinoma colorrectal, 867-868  
   homeodominio, 1263  
     malformaciones congénitas, 495-496, 496  
   *hox*, malformaciones congénitas, 495-496,  
     496  
   *hPMS*, carcinoma colorrectal, 867-868  
   KAI-1, 324  
   *KiSS-1*, 324  
   *k-ras*  
     en el carcinoma  
       broncogénico, 775  
       colorrectal, 868, 868  
       pancreático, 949  
   *L1ST*, 1347  
   MAGE, 335, 336  
   MFN1, 1193  
   MLL, en la leucemia aguda, 303, 304t  
   *myc*, en el cáncer, 300  
   *NATP*, 1327  
   *nef*, del virus de la inmunodeficiencia  
     humana, 254, 254, 263  
   *NF1*, 175, 311, 1404  
   *NF2*, 175, 312, 1400  
   *N-myc*  
     amplificación, 304, 304  
     en el neuroblastoma, 514, 514  
   P-450, en el cáncer de pulmón, 326  
   *p53*  
     angiogénesis, 320  
     cáncer, 308-310, 309  
     carcinoma  
       broncogénico, 775  
       colorrectal, 868, 868  
       pancreático, 949  
     mutación inducida por la radiación  
       ultravioleta, 329  
     mutación relacionada con la aflatoxina B1,  
       327  
   *p73*, 310  
   PAX, 506  
   *PKD1*, 979, 979, 980  
   *PKD2*, 979-980  
   *PKD3*, 979  
   *pol*, 254, 254  
   de la poliposis adenomatosa del colon  
     (PAC), 315, 316, 867, 868  
   *PRNP*, 1324  
   PTC, 1231-1232  
   PTEN, 312  
   RAGE, 335  
   *ras*, 298-299, 299, 302  
     carcinogénesis química, 328  
     carcinoma tiroideo, 1187  
     mutación inducida por radiación  
       ultravioleta, 329  
   *Rb*, 157t, 304-305, 306  
   de la región Y de determinación del sexo,  
     185  
   regulador de la conductancia transmembrana  
     en la fibrosis quística (CFPR), 157t, 158,  
     505-506, 506  
   reloj, 49  
     análisis de ligamiento, 196-198, 196, 197  
     expresividad variable, 154  
     mitocondriales, mutaciones, 191  
   mutaciones, 151-153, 153-154. Véase  
     también *Mutación*  
   penetrancia, 154  
   pleiotrópicos, 154  
   virulencia, 361  
   *ret*, 298  
   *rev*, del virus de la inmunodeficiencia  
     humana, 254, 254  
   SMN, 1327  
   *SOD1*, 1386  
   de supresión tumoral, 304-312  
   productos proteicos, 305, 307-312, 307, 309  
   retinoblastoma, 291  
   supresores  
     del cáncer, 304-312  
       productos proteicos, 305, 307-312, 307,  
       309  
       retinoblastoma, 291  
     de metástasis, 324  
   *tat*, del virus de la inmunodeficiencia  
     humana, 254, 254  
   *tax*, 333-334  
   VHL, 312  
   *vif*, 254, 254  
   *vpr*, 254, 254  
   WT-1, en el cáncer, 312  
     desarrollo urogenital, 495  
     síndrome  
       de Denys-Drash, 515  
       WAGR, 515  
     WT-2, en el síndrome de Beckwith-  
       Wiedemann, 516  
 Germinoma, glándula pineal, 1213  
 Gersmann-Sträussler-Scheinker, síndrome de,  
   1371-1373, 1372  
*Giardia lamblia*, 352t, 358t, 380, 381, 845, 846  
 Giardiasis, 380  
 Giardinas, 381  
 Gigantismo, adenoma secretor de hormona de  
   crecimiento, 1169  
 Gilbert, síndrome de, 887, 887t  
 Ginecomastia, 1162, 1163  
 Gingivostomatitis, 382, 790  
 Glándula(s). Véanse glándulas específicas  
   de Brunner, 837  
   gástricas, 821-822  
     atrofia, 826  
     hiperplasia, 832  
   lagrimal, infiltración linfocitaria. Véase  
     *Sjögren, síndrome de*  
   parótida. Véase también *Glándulas, salivales*  
   adenoma pleomorfo, 803-804, 804  
   inflamación, 802  
   tumor mixto, 279, 279  
   paratiroides, 1192-1196  
     adenoma, 1193-1195, 1194  
     carcinoma, 1194-1195  
     hipofunción, 1193-1196. Véase también  
       *Hiperparatiroidismo*  
   hipofunción, 1196  
   pineal, tumores, 1213  
   salivales, 802-807  
     adenoma pleomorfo, 803-804, 804  
     carcinoma  
       adenoide quístico, 806-807, 806  
       mucoepidermoide, 805, 806  
     infiltración linfocitaria, en el síndrome de  
       *Sjögren*, 240, 241  
   inflamación, 802

- tumor(es), 803-807, 803t, 804-806  
de células acinares, 806  
mixto, 279, 279  
de Warthin, 804-805, 805  
sebáceas, 1216  
sudoríparas, 1216, 1216  
suprarrenal. Véase también *Corteza suprarrenal*; *Médula suprarrenal*  
amiloidosis, 273
- Glaucoma, 1416, 1423-1424, 1424
- Glíadina, enfermedad celíaca, 848  
dermatitis herpetiforme, 1250
- Glioblastoma multiforme, 1392, 1393, 1394
- Glioma, 1392-1397, 1393-1396  
tronco encefálico, 1395
- Gliosis, 1342  
de Bergmann, 1343  
alcoholismo, 1391  
leucodistrofia metacromática, 1388, 1388
- Glomerulitis necrotizante, en la hipertensión, 1026
- Glomérulo(s), 972-975, 973-975  
células epiteliales, 988, 988  
delta (cuerpos densos), 128-129  
enfermedad, 982-1011, 984t. Véase también *Glomerulonefritis*; *Glomerulosclerosis*  
esclerosis, 984  
función  
de barrera, 975  
de filtración, 975  
bifurcación, 975  
hipercelularidad  
nefritis postestreptocócica, 991, 992  
hipertrofia compensadora, 989, 990  
membrana basal, 972-973, 973-975  
adelgazamiento difuso, 1005  
anticuerpos, 985-986, 986  
engrosamiento, 984, 995, 997  
diabetes mellitus, 1008, 1009  
rotura, 994, 994
- Glomerulonefritis  
aguda, 991, 992  
amiloidosis, 1010  
anti membrana basal glomerular, 984t, 985-986, 986  
antígenos no glomerulares, 985  
CSb-C9, 989, 989  
células mesangiales, 989, 9889  
citocinas, 989  
crioglobulinemia mixta esencial, 1010  
crónica, 1005-1006, 1006, 1007t  
depósito de  
cadenas ligeras, 1010  
inmunocomplejos, 984t, 985-988, 986, 987  
discrasia de células plasmáticas, 1010  
endocarditis bacteriana, 1008  
endotelina, 989  
enfermedades sistémicas, 1006-1011, 1009  
engrosamiento de la membrana basal, 984  
esclerosis, 984  
fibrilar, 1010  
fibrina, 989  
glomerulosclerosis diabética, 1008-1011, 1009  
granulomatosis de Wegener, 1010  
Heymann, 985, 986, 996  
hialinización, 984  
hipercelularidad, 984  
histología, 984  
inmunocomplejos circulantes, 986, 987, 987
- inmunotactoide, 1010  
lesión  
de las células epiteliales, 988, 988  
tubulointersticial, 990-991, 990  
linfocitos, 988  
lupus eritematoso sistémico, 235-236, 236, 1004, 1004, 1007  
macrófagos, 988, 989  
manifestaciones clínicas, 983, 984t  
membranoproliferativa, 988, 1000-1002, 1000-1003, 1007t  
membranosa, 995-996, 1007t  
mieloma múltiple, 1010  
necrotizante, 1004  
neutrófilos, 988, 989  
patogenia, 984-989, 984t, 986, 987, 988  
plaquetas, 989, 989  
poliarteritis nudosa, 1010  
postestreptocócica, 991-992, 992, 1007t  
progresión, 989-991, 990  
proliferativa, aguda (postinfecciosa), 991-992, 990, 992  
difusa, lupus eritematoso sistémico, 236, 236  
focal, 1004, 1004  
púrpura de Henoch-Schönlein, 1007-1008  
quinuocinas, 989  
rápidamente progresiva (con semilunas), 992-994, 993, 993t, 1007t  
reacciones inmunitarias celulares, 988  
síndrome  
de Goodpasture, 1010  
necrótico, 994-995  
vía alternativa del complemento, 988
- Glomerulopatía por cadenas ligeras, 1010
- Glomerulosclerosis  
difusa, 1008-1009, 1009  
diabetes mellitus, 963, 964  
intercapilar, 1009  
nodular, 1009  
secuencial, focal, 989, 990  
segmentaria, focal, 999-1000, 999, 1007  
ablación renal, 1000  
cicatrización pielonefrítica y, 1019  
con colapso, 1000  
maligna, 1000  
segmentaria focal, 999-1000, 999, 1007t
- Glositis, 791  
anemia perniciosa, 656  
arriboflavinosis, 474
- Glucagonoma, 967
- Glucocerebrosidasa, déficit de (enfermedad de Gaucher), 166t, 169-170, 170
- Glucocorticoides, inflamación, 76
- Glucogenosis (enfermedades por depósito de glucógeno), 44, 166t, 171-173, 172-174
- Glucógeno, acumulación intracelular, 44  
metabolismo, 171, 172, 173
- Glucósis, lesión celular, 8-9
- Glucoproteína(s)  
P, en el osteosarcoma, 1282  
matriz extracelular, 107, 107  
variable de superficie, de *Trypanosoma*, 415
- Glucosa-6-fosfatasa, déficit, (enfermedad de von Gierke), 171, 172, 174t
- Glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa (G6PD)  
déficit, 640-641, 640, 641  
mutación génica, 156  
reacciones a fármacos, 158
- Glucosaminoglucanos, 108
- Glucosa, homeostasis, 953-954, 953  
metabolismo, esperanza de vida, 50
- Glucuronidación, metabolismo detoxificante, 429, 430
- Glutación peroxidasa, inactivación de radicales libres, 14-15
- Glutación-s-transferasa, cáncer de pulmón, 326
- Gluten, dermatitis herpetiforme, 1250
- Gly-Cam-1, adherencia leucocitaria, 59, 61t
- Golpe de calor, 458-459
- Goma, sífilítico, 386, 386
- Gonadoblastoma, 1124
- Gonadotropina coriónica humana, tumor de células germinales del testículo, 1068
- Gonococia, 384, 1061
- Goodpasture, síndrome de, 771, 985, 993, 1007t
- Gorro frigio, vesícula biliar en, 931, 931
- Gota, 1299-1302, 1299t, 1300-1302  
nefropatía, 1022, 1023
- Gp63, *Leishmania*, 414
- Grandes arterias, transposición, 625, 625
- Grano, 388
- Granuloma, 88  
de células gigantes, enclá, 791, 791  
cuerpo extraño, 88  
enclá, 791, 791  
enfermedad de Crohn, 851, 852  
eosinófilo, 716  
gravidarum, 560  
hipersensibilidad de tipo IV, 218, 219  
infección  
por *Histoplasma capsulatum*, 373, 373  
por *Schistosoma*, 418-419, 419  
inmunitario, 88-89  
mama, 1142  
piógeno, 559, 559  
sarcoidosis, 766-767, 767  
tuberculosis, 371, 372  
pulmonar, 755, 756
- Granulomatosis  
linfomatoide, 550  
de Wegener, 544t, 549-550, 549  
manifestaciones renales, 1010
- Gránulos  
alfa, 128, 129  
auriculares, específicos, 572  
azurófilos, 80, 81  
Birbeck, 716, 717, 1235, 1236  
histiocitosis  
de Langerhans, 716, 717  
X, 1135, 1136  
específicos, 80, 81  
gigantes, síndrome de Chédiak-Higashi, 68  
hemosiderina, 45, 46  
lipofuscina, en la atrofia, 38  
lisosómicos, 68, 80, 81  
en la inflamación, 80, 81  
liberación, 68  
tóxicos, 679
- Granzima  
B, apoptosis, 25-26  
linfocitos T citotóxicos, 220
- Grasa  
de carnero, en la sarcoidosis, 1412  
carcinogénesis, 328  
tinción, 41-42
- Graves, enfermedad de, 1181-1183, 1182
- Gray (Cy), 449

- Greig, síndrome de, 1264t  
 Grotton, lesiones, en la dermatomiositis, 244  
 Grupo sanguíneo, incompatibilidad feto-materna, 499-502, 501, 502  
 Guillain-Barré, síndrome de, 1322
- Habón, 1217  
*Haemophilus ducreyi*, 354t  
*Haemophilus influenzae*, 354t, 370  
 Hamartoma, 280  
 definición, 410  
 esclerosis tuberosa, 1403-1404  
 iris, 175  
 neurofibromatosis, 175  
 renal, 1034
- Hansen, enfermedad de (lepra), 407-408, 409  
 Hashimoto, tiroiditis, 1177t, 1178-1179, 1179  
 Hassall, corpúsculos, 722  
 Haz de His, 572-573  
 Heister, válvulas espirales de, 930  
*Helicobacter pylori*, gastritis crónica, 824-825, 825, 825t, 826  
 carcinoma gástrico, 234, 833  
 linfoma, 717  
 úlcera péptica, 827-828, 828
- HELLP, síndrome, 922  
 Helmintos, 356  
 Hemangiendoteloma, 563  
 Hemangioma, 559-560, 559  
 capilar, 559, 560  
 cavernoso, 559, 560, 924, 1360  
 hepático, 924  
 diagnóstico diferencial, 1234  
 esclerosante, 1264  
 lactantes, 510, 510
- Hemangiopericitoma, 565  
 Hemartrosis, 126  
 Hematemesis, con rotura de varices esofágicas, 817  
 Hematíes. Véase *Eritrocitos*)  
 Hematocele, 1069  
 túnica vaginal, 1069  
 Hematoma, 125  
 déficit de vitamina C, 475  
 disecante, 563-565, 565-567  
 epidural, 1351, 1351  
 pulsátil, 551  
 subdural, 1351, 1352  
 Hematopoyesis, 632-634, 633  
 Hematuria, 976  
 drepanocitosis, 1030  
 familiar, 1005  
 Hem, degradación, 884-885, 885  
 Hemoeromatosis, 615-616, 910-912, 912  
 Hemofilia  
 A, 157t, 670  
 B, 670  
 Hemoglobina  
 defectos genéticos, 151, 152, 157t  
 S, 153-154  
 Hemoglobinuria  
 nocturna, paroxística, 73, 649-650, 650  
 paroxística, por frío, 651  
 Hemolisinas, *Trypanosoma cruzi*, 415  
 Hemopericardio, 125, 616  
 Hemoperitoneo, 125  
 Hemorragia, 124-125, 126, 664-673  
 amiloidosis, 665  
 anomalías  
 de los factores de la coagulación, 668-670, 669  
 de la pared vascular, 664  
 plaquetarias, 665-668, 665t  
 coagulación intravascular diseminada, 671, 672  
 déficit  
 de factor.  
 IX, 670-671  
 VIII, 670  
 de vitamina  
 C, 675  
 K, 472, 668  
 Duret, 1344, 1345  
 enfermedad de von Willebrand, 668-669  
 escorbuto, 665  
 en hendidura, 1361  
 infección, 665  
 intracerebral, 126, 126  
 intracraneal, 126, 127, 1353, 1357-1360, 1358, 1359  
 hipertensiva, 1357, 1358, 1361  
 lactante, 1348  
 al nacer, 490  
 lineal, 1361  
 en llama, retinopatía hipertensiva, 1418  
 microangiopatía trombótica, 668  
 núcleos de la base, 1358  
 petequial, 125, 125  
 en la placa ateromatosa, 527  
 policitemia vera, 713-714  
 pulmonar, 771  
 puntiformes y en mancha, retinopatía hipertensiva, 1418  
 púrpura  
 de Henoch-Schönlein, 665  
 trombocitopénica idiopática, 666-667  
 reacciones a fármacos, 664  
 síndrome  
 de Cushing, 665  
 de Ehlers-Danlos, 665  
 subaracnoidea, 1353, 1357-1360  
 telangiectasia hemorrágica hereditaria, 665  
 trastornos plaquetarios, 666-668, 665t  
 trombocitopenia  
 asociada al VIH, 667  
 de origen farmacológico, 667  
 uterina, disfuncional, 1099-1100, 1100t  
 enfermedad trofoblástica gestacional, 1132  
 Hemorroides, 557, 858  
 Hemosiderina, acumulación celular, 45, 46  
 depósito hepático, 911, 912  
 Hemosiderosis, 45  
 pulmonar, idiopática, 772  
 sobrecarga de hierro, 615  
 Hemostasia, 126-133, 127  
 análisis, 664  
 cascada de la coagulación, 128, 130-131, 130, 131, 132  
 disregulación, 133-134, 133, 134t, 136, 137  
 endotelio, 126-127, 128  
 plaquetas, 127, 127, 129, 130  
 Hemotórax, 125, 784t  
 Hepar lobatum, 386, 387  
 Heparán sulfato, mucopolisacaridosis, 170-171  
 Heparina, trombocitopenia, 134-135  
 Hepatectomía, parcial, modelo experimental, 34-35, 35  
 Hepatitis, 885, 983-904, 893t  
 aguda, 901-903, 902, 903  
 alcohólica, 433, 433t, 434  
 apoptosis, 902, 903  
 asintomática, 901  
 autoinmunitaria, 905  
 cirrosis, 903, 903  
 crónica, 901-902, 902, 903  
 enfermedad de Wilson, 912  
 estado de portador, 900  
 fase  
 ictericia, 901  
 preictérica, 901  
 fulminante, 903  
 hepatocitos en vidrio esmerilado, 901, 902  
 hepatopatía alcohólica, 906-907, 907, 908, 910  
 interfase, 903  
 necrosis en puente, 903  
 neonatal, 914, 914t  
 déficit de  $\alpha_1$ -antitripsina, 913  
 núcleos arenosos, 902  
 Hepatoblastoma, 926  
 Hepatocitos, 982-983. Véase también *Hígado*  
 preparación, 34, 35  
 regeneración, 34-35, 35  
 Hepatopatía alcohólica, 906-910  
 cirrosis, 907-908, 907, 908  
 colestasis, 909  
 cuerpos de Mallory, 906, 908  
 depósito de colágeno, 909  
 distribución del hierro, 911  
 esteatosis, 906, 907  
 hepática, 41, 42, 906, 907, 909  
 evolución clínica, 909-910  
 fibrosis, 907  
 hepatitis, 906-907, 907, 908, 909  
 inclusiones de bialina, 29-30, 29  
 mitocondrias, 29  
 patogenia, 909  
 pronóstico, 909  
 reacción neutrófila, 907  
 Herbicidas, 447-448, 448t  
 Herencia mendeliana en el hombre, 153  
 Herida  
 por arma de fuego, 457, 458  
 contracción de la, 117  
 curación, 114-118, 118  
 aspectos anatomopatológicos, 117-118, 118  
 factores sistémicos, 117  
 primera intención, 115-116, 115  
 recuperación de la fuerza de tensión, 116, 116  
 segunda intención, 115, 116  
 dehiscencia, 117  
 ulceración, 117  
 Hermafroditismo, 186  
 Hernia, diafragmática, 823  
 de hiato, 812, 813  
 intestinal, 860, 861  
 herniación encefálica, 1344, 1345  
 Heroína, consumo de, 435  
 Herpes zóster, 395-396, 1223  
 Heterofagia, 27, 27  
 Heterólisis, 17  
 Heterotopía (coristoma), hueso, 46  
 definición, 510  
 duodenal, 823  
 neuronal, 1347



- pancreática, 823
- Hexosaminidasa A, subunidad  $\alpha$ , déficit (enfermedad de Tay-Sachs), 165-166, 167, 168
- gen, mutaciones, 151, 152, 166, 167
- subunidad  $\beta$ , déficit (enfermedad de Sandhoff), 166, 166t, 167
- Hialinización, glomérulo, 984
- Hialinosis, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, 999, 999
- Hialuronan, matriz extracelular, 109
- Hibridación
- in situ* con fluorescencia, análisis, citogenético, 177, 168
- diagnóstico de tumores, 344
- de oligonucleótidos específica del alelo, en las alteraciones genéticas, 195, 196
- Hidatidosis, 417-418
- Hidátide de Morgagni, 1110
- Hidradenitis supurada, 389
- Hidradenoma
- papilar, vulvar, 1086
- papilífero, 1227
- condroide, 1229
- de la vulva, 1087
- Hidrocarburos
- alifáticos, enfermedades laborales, 443, 443t, aromáticos
- carcinogénesis, 328
- enfermedades laborales, 443, 443t
- políciclicos, en la carcinogénesis, 328
- carcinogénesis, 328
- enfermedades laborales, 442-443, 443t
- halogenados, enfermedades laborales, 443, 443t
- Hidrocefalia, 1345, 1346, 1353
- Hidrocele, túnica vaginal, 1069
- Hidromielia, 1348
- Hidronefrosis, 1031
- Hidrosalpinx, 1084
- Hidrotórax, 783t, 784
- Hidroureter, 1031
- Hierro, absorción, 658, 659
- acumulación hepática, 911-912, 912
- generación de radicales libres, 13, 14
- metabolismo, 657-658, 658
- necesidades, 658-659
- sobrecarga sistémica, 45
- toxicidad miocárdica, 616
- Hígado, 882-939
- absceso, 379-380, 904-905
- amebiano, 379-380
- piógeno, 904-905
- ácino, 882, 882
- acumulación
- de cobre, 912
- de hierro, 910-912, 910t, 912
- adenoma, 925, 925
- anticonceptivos orales, 438
- alteraciones inducidas por el alcohol, 433-434, 433t, 434, 906-910. Véase también *Hepatopatía alcohólica*
- los fármacos, 905-906, 906t
- tras el trasplante de médula ósea, 923
- amiloidosis, 271-272
- angiosarcoma, 926
- aspecto en «lachueta», 907, 908
- canaliculos biliares, 884
- carcinoma, 927-929, 927, 928
- factores genográficos, 289-291
- metastásico, 277, 278
- virus de la hepatitis B, 333
- células, 882-884
- estrelladas, 883
- en la cirrosis, 890, 891
- indiferenciadas, 35
- cirrosis, 889-891, 891. Véase también *Cirrosis*
- complejos de von Meyenburg, 917-918
- congestión, 124-125, 125
- cuerpos de Councilman, 884
- déficit de  $\alpha_1$ -antitripsina, 913-914, 913
- degeneración, 883
- efectos
- de los barbitúricos, 28, 28
- del cloruro de vinilo, 444
- embarazo, 922-923, 922
- enfermedad
- de Caroli, 918
- injerto contra huésped, 923-924
- de Niemann-Pick, 167-168, 168
- poliquística, 917, 918, 981
- de Wilson, 912
- esclerosis cardíaca, 921
- esteatosis, 40-41, 41, 42
- embarazo, 922-923
- enfermedad de Wilson, 912
- hepatopatía alcohólica, 433, 434, 906, 907, 909
- fibrosis, 884
- congénita, 918
- hepatitis alcohólica, 433-434, 433t
- insuficiencia cardíaca, 125
- en pipa, en la infestación por *Schistosoma*, 419, 419
- quistica, 507
- formación de bilis, 884-885, 885
- galactosemia, 503, 504
- goma sífilítica, 386, 386
- gránulos de hemosiderina, 45, 46
- hemangioma cavernoso, 924
- hemocromatosis, 910-912, 912
- hepatopatía
- asociada al embarazo, 922-923, 922
- tóxica, 905-910, 906t
- hiperplasia, 924-925, 925
- nodular, 924-925, 924, 925
- focal, 924-925, 925
- hialinas, 29-30, 30
- infección, 892-905
- bacteriana, 903
- helmíntica, 903-904
- parasitaria, 903-904
- viral. Véase *Hepatitis*
- por el virus de Epstein-Barr, 395
- inflamación, 884. Véase también *Hepatitis*
- insuficiencia, 882-892, 891, 892
- cardíaca, 919-920, 920
- derecha, 578
- fulminante, 904
- kwashiorkor, 464
- lactante pretérmino, 499
- lesión inmunitaria, 20, 22
- leucemia de células peludas, 700
- lupus eritematoso sistémico, 239
- microarquitectura, 882-883, 882, 883
- necrosis, 125, 125, 883-884, 889
- centrolobulillar, 920-921, 920
- distribución zonal, 884
- hemorrágica, 125, 126
- inducida por
- apoptosis, 883-884
- paracetamol, 439
- isquémica, 883-884
- lítica, 883
- normal, 882-883, 882, 883
- en nuez moscada, 125, 920, 920
- oclusión, 919
- paludismo, 412
- procesamiento de la bilirrubina, 884-885, 885
- regeneración, 34, 35, 97, 884
- sarcoidosis, 767
- sífilis congénita, 386
- síndrome de Reye, 906
- sinusoides, 883-884
- trasplante, 225
- complicaciones, 924
- de médula ósea, 922, 922, 923-924
- trastornos circulatorios, 919-922, 920-922
- Higroma quístico, 560
- síndrome de Turner, 186
- Hiperaldosteronismo, primario, 1200-1201, 1201, 1202
- secundario, 123
- Hiperamonemia, 889
- Hiperazolemia, 976
- insuficiencia cardíaca izquierda, 577
- Hiperbilirrubinemia, 886-887, 887, 887t
- Hipercalcemia, asociada al cáncer, 340, 341t, 1193
- calcificación metastásica, 48
- inducida por proteínas similares a la hormona paratiroidea, 1193
- mieloma múltiple, 696
- nefrocalcinosis, 1023
- Hipercoagulabilidad, trombosis, 133-134, 134t
- Hipercolesterolemia, aterosclerosis, 531-532, 531t, 536
- familiar, aterosclerosis, 531t, 532
- mutaciones del gen del receptor de LDL, 155, 156t, 158, 163-164, 163
- Hipercortisolismo, 1197-1200, 1198, 1199t
- Hiperemia, 124-125
- Hipersplenismo, 721
- Hiperestrogenemia, 889
- Hiperfosfatemia, osteodistrofia renal, 1273
- Hiperglucemia, efectos en el SNC, 1342
- diabetes mellitus, 959, 959
- Hiperinsulación, compensadora, 741
- Hiperinsulinemia, obesidad, 573
- Hiperlipidemia, aterosclerosis, 531-532, 531t
- síndrome nefrótico, 995
- Hipermetabolismo, quemaduras, 458
- Hipernefrosis, 1034-1036, 1035, 1036. Véase también *Carcinoma, renal*.
- Hiperoxaluria, 1032, 1032t
- Hiperparatiroidismo, 1193-1196, 1194
- asintomático, 1195
- calcificación metastásica, 48
- manifestaciones esqueléticas, 1172, 1173
- primario, 1193-1195
- secundario, 1006, 1195-1196
- tumor pardo, 1195, 1273, 1273
- Hiperpigmentación, insuficiencia corticosuprarrenal, 1206
- Hiperpirexia maligna, 1285
- Hiperpituitarismo, 1167-1171, 1168, 1168t, 1169
- Hiperplasia, 33-37

- compensadora, 34-35, 35  
 definición, 492  
 epidermoide, de la vulva, 1085-1086, 1085, 1086  
 fisiológica, 34-35, 35  
 hormonal, 33-34  
 patológica, 35  
 prostática benigna, 1071-1073, 1071-1073  
 suprarenal congénita, 1201-1204, 1203
- Hiperqueratosis**, 1217, 1225
- Hipersensibilidad**, asma, 744
- Hipertelorismo**, trisomía 21, 1360
- Hipertensión**, 536-542, 538t  
 anticonceptivos orales, 439  
 arterioesclerosis  
     hialina, 541, 542  
     hiperplásica, 541-542, 542  
 arterioesclerosis, 532  
 benigna, 1024, 1024  
 encefalopatía, 1361  
 enfermedad cardíaca, 593-594, 593  
 factores  
     ambientales, 540  
     genéticos, 539, 539  
 feocromocitoma, 1210  
 hiperaldosteronismo, 1202  
 maligna, 537, 1025-1026, 1025t, 1026  
 patogenia, 538-539, 539, 541  
 portal, 891-892, 892  
     idopática, 920  
     varices esofágicas, 817  
 preeclampsia, 1129, 1130  
 pulmonar, 735-737, 736  
     comunicación interauricular, 623  
 renovascular, 537-539  
 retinopatía, 1418  
 sensible a la sal, 539, 540  
 vasoconstricción, 540-541, 541
- Hipertermia**, 459-460  
 maligna (hiperpirexia maligna), 1331
- Hipertiroidismo**, 1175-1177, 1175t, 1176  
 bocio, 1185  
 corazón, 616  
 enfermedad de Graves, 1180, 1183  
 evolución clínica, 1176-1177  
 tiroiditis subaguda, 1180
- Hiperuricemia**, nefrolitiasis, 1023  
 nefropatía, 1022-1023, 1022
- Hipoalbuminemia**, insuficiencia hepática, 889
- Hipocalcemia**, pancreatitis aguda, 946  
 déficit de vitamina D, 468, 468t  
 osteodistrofia renal, 1273
- Hipocondrogénesis**, 1264t
- Hipocondroplasia**, 1264t
- Hipóspisis**, 1166-1173  
 alteración hialina de Crooke, 1199  
 anterior, adenoma, 1167-1171, 1168, 1168t  
 carcinoma, 1171  
 no secretor, 1171  
 normal, 1166-1167, 1167  
 secretor de  
     ACTH, 1171, 1198-1199, 1198  
     de FSH, 1171  
     de gonadotropinas, 1171  
     de hormona del crecimiento, 1169  
     de LH, 1171  
     de prolactina, 1169-1170, 1170  
     de TSH, 1171  
 hiperfunción, 1167-1171, 1168, 1168t
- hipofunción, 1171-1173, 1172  
 necrosis posparto de Seehan, 673  
 posterior, 1173  
 síndrome de la silla turca vacía, 1172
- Hipogammaglobulinemia**, inmunodeficiencia variable común, 249
- Hipoglucemia**, efectos sobre el SNC, 1390
- Hipogonadismo**, femenino, 184-188, 187  
 masculino, 185, 1060
- Hipoparatiroidismo**, 1196
- Hipopituitarismo**, 1171-1173, 1172
- Hipoplasia**, definición, 492  
 renal, 977-978  
 tímica (síndrome de DiGeorge), 184, 250, 722
- Hipopotasemia**, hiperaldosteronismo, 1202
- Hipoproteïnemia**, edema, 123
- Hipospadias**, 1056
- Hipotálamo**, tumores supraselares, 1173
- Hipotermia**, 459
- Hipótesis de la tensión del citoesqueleto**, del sistema de señales de las citoquinas, 108
- Hipotiroidismo**, 1176-1177, 1177t  
 bocio, 1185  
 miopatía, 1333  
 síndrome de Turner, 186  
 tiroiditis de Hashimoto, 1179  
 toxicidad miocárdica, 616
- Hipotonía**, congénita, 1332
- Hipotrofia**, definición, 492
- Hipovitaminosis A**, 1409
- Hipoxantina guanina fosforibosil transferasa**, déficit, 1299
- Hipoxia**, lesión celular, 4  
 activación del gen *p53*, 310  
 enfermedad cerebrovascular, 1354-1357  
 frente a isquemia, 4
- Hirschsprung**, enfermedad de, 840
- Histamina**, asma, 744  
 inflamación, 70, 70, 82t  
 reacción de hipersensibilidad de tipo 1, 210, 211, 221t
- Histiocitoma**, 1310  
 fibroso, 1288  
     benigno, 1232-1233, 1233, 1309  
     maligno, 1310, 1310
- Histiocitos**, espumosos, lepra, 408  
 azul marino, leucemia mieloide crónica, 712
- Histiocitosis**  
 de Langerhans, 716-717  
 sinusal, 681  
 X, cutánea, 1234-1235, 1235
- Histoplasma capsulatum**, 352t, 373, 374
- Histoplasmosis**, 353, 354
- HLA DQw2**, enfermedad celíaca, 848
- HLA-DR1**, enfermedad de Crohn, 850
- HLA-DR2**, colitis ulcerosa, 850
- Hodgkin**, enfermedad de, 702-707  
 clasificación, 704t  
 estadificación, 702-703, 704t  
 evolución clínica, 706, 706t  
 frente a infección por el virus de Epstein-Barr, 394  
 inmunofenotipo, 702-703  
 patogenia, 705  
 tipo  
     celularidad mixta, 703, 704t, 705  
     depleción linfocitaria, 704t  
     esclerosis nodular, 702, 703, 704t  
     predominio linfocítico, 703-705, 704t, 705  
     virus Epstein-Barr, 706
- Holoprosencefalia**, 1347, 1347
- Homeostasis**, celular, 2
- Flomer-Wright**  
 pseudorosetas, 513  
 rosetas, 1421
- Homicidio**, 456t, 457, 458
- Homocisteína**, arterioesclerosis, 533  
 elevación hereditaria, 133
- Homocistinuria**, arterioesclerosis, 533
- Homocistinosis oxidasa**, déficit (alcaptonuria), 172
- Hongos**, 335, 356, 357, 375. Véase también *Infección*
- Infección**  
 infecciosa  
     cutánea, 1255  
     genital, 1083  
     respiratoria, 373-375, 374  
     del SNC, 1380
- Hormona**  
 adrenocorticotropa, hipersecreción, 1198-1200, 1198, 1199t  
     producción tumoral de, 1171, 1198-1199, 1198  
 antiidiurética, déficit, 1173  
     secreción inadecuada, 1173  
 de crecimiento, secreción por tumores, 1169  
     secreción tumoral, 1171  
 estimulante del tiroides, en el  
     hipertiroidismo, 1177  
     hipotiroidismo, 1177  
 expresión tumoral, 283-284, 284, 338  
 folículoestimulante, secreción por tumores, 1171  
 lupus eritematoso sistémico, 234  
 paratiroidea, 1192  
     en la osteodistrofia renal, 1173
- Horner**, síndrome de, carcinoma broncogénico, 780
- Howship**, lagunas, 1261
- HTLV-I**, 333-334, 334, 353t
- HTLV-II**, 353t
- Hueso(s)**, 1260-1290  
 absceso, 1276-1277, 1276  
 anomalías del desarrollo, 1264-1265  
 calcificación, 47-48  
 cambios relacionados con el envejecimiento, 1267, 1267  
 capas de cebolla, 1289  
 células, 1260-1261, 1261, 1262  
 crecimiento, 1263, 1264  
 trastornos, 1264-1265  
 déficit de vitaminas, 1271-1272  
 eburnización, artrosis, 1292, 1293  
 efectos de la vitamina D, 467-468, 469  
 enfermedades. Véase también las enfermedades específicas  
     por descompresión, 461  
     disfunción de los osteoclastos, 1268-1271, 1268-1272  
     homeostasis mineral anormal, 1271-1273, 1273  
     infecciosas, 1276-1277, 1276  
     isquémica, 1275, 1276  
     matriz anormal, 1265-1268, 1266t, 1267, 1267t, 1268  
     provocadas por traumatismos, 1274, 1275, 1275  
     de von Recklinghausen, 1272

- esclerosis, 1268-1269, 1269  
 escorbuto, 475-476, 476t  
 formación endocrinal, 1263, 1264  
 fracturas, 1274, 1275  
 heterotópico, 46  
 hiperparatiroidismo, 1195, 1272-1274, 1273  
 hipertiroidismo, 1177  
 infecciones, 1276-1277, 1276  
 por *Treponema*, 1277  
 tuberculosa, 1277  
 por virus lentos, 1270-1271, 1271, 1272  
 laminar, 1261-1262, 1261, 1262  
 enfermedad de Paget, 1270-1271, 1270  
 malformaciones congénitas, 1264  
 masa máxima, 1262-1263, 1267, 1267  
 metaplásica, 1307, 1308  
 mieloma múltiple, 695, 696  
 mineralización, 1260  
 miositis osificante, 1307, 1308  
 mucopolisacaridosis, 1266  
 necrosis avascular, 1275, 1276  
 no laminar, 1261, 1262  
 normal, 1260-1263, 1261-1263, 1262t  
 osteoblastos, 1260-1261, 1261, 1262  
 osteoclastos, 1261  
 osteodistrofia renal, 1273  
 pérdida, 1266-1268. Véase también *Osteoporosis*  
 placa de crecimiento, 1263, 1263  
 proteínas, 1261-1262, 1263  
 reparación, 1274, 1275  
 sarcoma de Ewing, 1288, 1289  
 sustitución progresiva, 1276  
 trastornos del colágeno, 1265-1266, 1266, 1267  
 tumores, 1267-1268, 1267t  
 de células gigantes, 1289-1290, 1289  
 enfermedad de Paget, 1271  
 fibrosos, 1286-1288, 1287, 1288  
 formadores  
 de cartilago, 1282-1286, 1282-1286  
 de hueso, 1279-1282, 1280-1282  
 metastásicos, 1290  
 carcinoma prostático, 1074, 1076  
 hipercalcemia, 48, 1195  
 unidad multicelular básica, 1262  
 Húmero, enfermedad de Paget, 1271, 1272  
 Humidificador pulmonar, 769  
 Humo de madera, en el aire, 441t, 442  
 Hunter, John, 55  
 síndrome de, 166t, 170  
 Huntington, 1384  
 Huntington, enfermedad de, 155, 1342t, 1384-1385, 1384  
 mutaciones repetidas en triplete, 190, 190, 190t  
 Hurler, síndrome de, 166t, 171  
 Husos musculares, 1319  
 Hutchinson, dientes, 386  
*Hydrocephalus ex vacuo*, 1345  
 Hidropesía fetal, 501, 501t, 649  
 Ictericia, 884  
 colestasis, 887-888, 888  
 fisiológica, 489, 886  
 fisiopatología, 886-887, 887t  
 isoimmunización Rh, 499-500  
 neonatal, 886  
 Ictiosis, 1238, 1238  
 Ictus, 1353-1361. Véase también *Enfermedad cerebrovascular*  
 obesidad y, 481  
 $\alpha$ -L-Iduronidasa, déficit (mucopolisacaridosis de Hurler), 166t, 170  
 Ileostomía, colitis, 846  
 Impétigo, 1254  
 Impresión genómica, 191-193, 192  
 síndrome de Beckwith-Wiedemann, 516  
 Impulso antigénico, virus de la gripe, 369  
 Inactividad física, en la osteoporosis, 1267  
 Inanición, autoinducida, 464  
 Inclnaciones, 140, 461  
 Inclusiones  
 citoplasmáticas gliales, 1383  
 citomegalovirus, 398, 398  
 infección por virus herpes, 382, 382  
 hialinas, hepatopatía alcohólica, 29, 29  
 de tipo «aparcamiento», en la miopatía mitocondrial, 1334, 1334  
 tubuloreticulares, en la glomerulosclerosis segmentaria focal, 999  
 Incompetencia aórtica, síndrome de Marfan, 159  
 Incontinencia de pigmento melánico, 1219  
 Índice  
 Apgar, 489-490  
 filtración glomerular, hipertensión, 539  
 masa corporal, 477, 478  
 Inestabilidad de microsátelite, en los tumores, 314  
 Infarto, 139, 140-146. Véase también *Isquemia*  
 aporte sanguíneo, 142  
 blanco, 141, 141, 1355, 1356  
 cerebral, 1354-1357, 1356  
 esplénico, 141, 721, 721  
 hepático, 919-920, 920  
 hipoxia, 142  
 incompleto, 1357  
 intestinal, 856-858, 856-858  
 mucoso, 857-858, 857  
 mural, 857-858  
 transmural, 857-858, 857, 858  
 lacunar, 1360-1361, 1360  
 medular espinal, 1357  
 miocárdico, 582-593  
 alteraciones  
 del flujo sanguíneo, 133  
 post-reperusión, 588-590, 589  
 aneurismas ventriculares, 591, 592  
 anticonceptivos orales y, 439  
 apoptosis, 585  
 arritmias, 590  
 ateroma, 580  
 bandas de contracción, 588, 589  
 características clínicas, 590  
 complicaciones, 590-592, 591  
 creatina cinasa, 590  
 en la diabetes mellitus, 962  
 disfunción  
 contráctil, 590  
 del músculo papilar, 592  
 expansión, 592  
 factores de riesgo, 583  
 fibras onduladas, 587, 588  
 incidencia, 583  
 lesión de reperusión, 688-589  
 patogenia, 583-587  
 oclusión arterial coronaria, 583  
 respuesta miocárdica, 584-587, 584, 584t, 585, 586t, 587, 588  
 pericarditis, 590-592, 591  
 prevención, 592  
 pronóstico, 592  
 proteína C reactiva, 533  
 prueba del colorante con cloruro de trifluoretanol, 587  
 remodelación ventricular, 592  
 respuesta inflamatoria, 588, 589  
 ritmos circadianos, 579  
 rotura miocárdica, 590, 591  
 séptico, 604  
 shock cardiogénico, 590  
 subendocárdico, 583, 588  
 transmural, 580-586, 586t  
 tras el trasplante cardíaco, 627  
 tratamiento  
 sustitutivo con estrógenos, 438  
 trombolítico, 588-590  
 tromboembolia, 592  
 trombos, 135-136, 136, 580, 581, 581, 582t  
 ventrículo derecho, 592  
 pulmonar, 141, 732-733, 734  
 renal, 142, 1030  
 rojo, 141, 141, 1355-1357  
 séptico, 141  
 tensión de oxígeno, 142  
 de Zahn, 920  
 Infección, 349-429. Véase también la infección específica, p. ej., *Neumonía*  
 agammaglobulinemia de Bruton, 224  
 agentes, bacterias, 352t, 353, 354t, 355, 355, 361-364, 362, 364  
 anaerobias, 391-392  
 grampositivas, 387-392, 388-391  
 bacteriófagos, 353  
 categorías, 352-356, 332t  
 clamidias, 352t, 355  
 diagnóstico, 365-366, 366t  
 ectoparásitos, 356, 359  
 evasión inmunitaria por los, 364, 365t  
 helmintos, 352t, 356  
 hongos, 352t, 355, 356, 356  
 micoplasmas, 352t, 355  
 priones, 352  
 protozoos, 352t, 356, 357, 358t  
 en resurgencia, 351, 351t, 352  
 rickettsias, 352t, 355  
 transmisión, 358-360, 359  
 virus, 352, 352t, 353t, 360-361, 362  
 agranulocitosis, 678  
 arteriosclerosis, 555  
 barreras del huesped, 356  
 bronquiectasias, 747  
 bronquitis, 743, 743  
 cardíaca, 601-604, 603. Véase también *Endocarditis*  
 clostridios, 390-391, 391  
 contagiosa, 360  
 curación de las heridas y, 117  
 déficit aislado de IgA, 249  
 diagnóstico, 365-366, 366t  
 diseminación, 356-360, 359  
 estafilococos, 387-388, 388, 389  
 estreptococos, 389-390, 390  
 fetal, 360  
 fibrosis quística, 506-508, 507

- formación de cicatrices, 368, 368  
gastrointestinal, 365, 375-381  
*Ancylostoma duodenale*, 417  
bacteriana, 376-379, 377  
barreras, 375-376  
*Campylobacter*, 375-376  
*Entamoeba histolytica*, 379-380, 380  
*Giardia lamblia*, 380, 381  
*Necator americanus*, 417  
parasitaria, 379-380, 380, 381  
*Salmonella*, 378, 378  
*Shigella*, 376, 377  
*Taenia solium*, 417-418, 417  
*Vibrio cholerae*, 378-379, 379  
viral, 376  
*Yersinia*, 377
- hemorragia, 664
- inmunodeficiencia  
combinada grave, 250  
variable común, 250
- insuficiencia corticossuprarrenal, 1204-1206, 1205
- invasión del torrente sanguíneo por, 358
- lesión celular, 4
- leucemia de células peludas, 700
- localizaciones, 358, 359
- mieloma múltiple, 696
- en los niños, 392-397  
*Bordetella pertussis*, 396, 396  
*Corynebacterium diphtheriae*, 397, 397  
poliovirus, 394  
virus  
de Epstein-Barr, 393-395, 393  
de la parotiditis, 392-393  
del sarampión, 392, 392  
varicela-zóster, 395-396, 396
- nosocomial, 751
- oportunistas, 354t, 397-405  
*Aspergillus*, 402, 402  
citomegalovirus, 397, 398  
*Cryptococcus neoformans*, 401-402, 420  
*Cryptosporidium parvum*, 404, 404  
especies de *Candida*, 400-401, 401  
*Legionella pneumophila*, 399  
*Listeria monocytogenes*, 400  
*Mucor*, 403, 402  
*Pneumocystis carinii*, 403, 404  
*Pseudomonas aeruginosa*, 398-399, 399  
*Toxoplasma gondii*, 404-405
- patogenia, 360-364, 362-364  
estudios históricos, 350-351, 350t
- perinatal, 496-497, 497
- quemaduras, 459
- respiratoria, 368-375, 748-751. Véase también *Neumonia*  
bacteriana, 369-373, 372  
*Coccidioides immitis*, 374, 375  
*Haemophilus influenzae*, 369-370  
*Histoplasma capsulatum*, 373, 374  
por hongos, 373-375, 374  
*Mycobacterium tuberculosis*, 370-373, 372, 373  
viral, 368  
virus de la gripe, 369
- respuesta inflamatoria, 366-367, 366, 367.  
Véase también *Inflamación*
- retraso del crecimiento intrauterino, 487
- secundaria, 361
- síndrome  
hiper IgM, 250  
de inmunodeficiencia adquirida, 263-264, 264t  
nefrótico, 994
- TORCH, 470
- transmisión placenta-feto, 360, 497, 497  
por transmisión sexual, 381-387, 381t, 1082-1084, 1082t, 1084  
*Calymatobacterium donovani*, 381t  
*Chlamydia trachomatis*, 381t, 383-384  
*Haemophilus ducreyi*, 381t  
*Neisseria gonorrhoeae*, 381t, 384  
*Phthirus pubis*, 381t  
*Treponema pallidum*, 381t, 384-386, 385  
*Trichomonas vaginalis*, 381t, 386-387, 387  
virus herpes, 381-383, 381t, 382
- transmitida por vector, 354t, 355, 360-361  
*Babesia microti*, 413, 413  
*Borrelia*, 410-411, 411  
*Brugia malayi*, 419-420  
especies de *Rickettsia*, 405-407, 406, 407, 407t  
*Onchocerca volvulus*, 420-421, 421  
*Plasmodium falciparum*, 411-413, 412, 413  
*Taenia solium*, 417-418, 417  
*Trichinella spiralis*, 416, 417  
*Wuchereria bancrofti*, 419-420, 420  
*Yersinia pestis*, 419-420
- trasplante pulmonar, 773
- tropicales, 405-421  
*Chlamydia trachomatis*, 407  
*Leishmania*, 413-415, 414  
*Mycobacterium leprae*, 407-408, 409  
*Onchocerca volvulus*, 420-421, 421  
*Schistosoma*, 418-419, 418, 419  
*Trypanosoma*, 415-416  
virus del dengue, 405
- viral. Véase también los virus específicos  
abortiva, 361  
latente, 361  
persistente, 361  
inoiditis subaguda, 1179-1181, 1180
- virus lentos, 361
- por el virus de la inmunodeficiencia humana. Véase también *Síndrome de inmunodeficiencia adquirida*  
ausencia de progresión, 263  
carga viral durante, 262  
fase  
aguda, 261-262, 261, 262t  
de crisis, 261, 262, 262t  
crónica, 261, 262, 262t  
formación de células gigantes, 256, 256  
latente, 259  
linfocitos B, 260  
nefropatía, 958  
pérdida de linfocitos T CD41, 255  
recuento de células CD41, 263  
trombocitopenia, 666
- zoonótica, 360
- Inflamación, 53-92  
aguda, 55-69, 56  
angiogénesis, 59  
cambios vasculares, 56-59, 57-58  
evolución, 83-84, 83  
extravasación de leucocitos, 59-64, 60, 61t, 62-66  
fagocitosis, 64-68, 67  
fibrinosa, 90, 90
- fibrosis, 83, 83, 89
- formación de absceso, 83, 83
- lesión tisular inducida por leucocitos, 68, 68t
- mediadores químicos, 69-82, 70, 82t  
aminas vasoactivas, 70-71, 71  
citocinas, 58, 77-78, 78  
factor activador de plaquetas, 76, 76  
gránulos lisosómicos, 80, 81  
metabolitos del ácido araquidónico, 75-76, 75, 76, 76t  
neuropéptidos, 81  
óxido nítrico, 79-80, 80  
proteasas plasmáticas, 71-74, 71, 72  
quininocinas, 78, 79t  
radicales libres del oxígeno, 81
- organelas vesiculovacuolares, 58
- resolución, 83, 38, 83, 89
- respuesta  
inmediata mantenida, 59  
transitoria inmediata, 57
- retracción endotelial, 56
- serosa, 89, 90
- transiciosa, 58
- tratamiento, 76-77
- ulceración, 90, 91
- características generales, 53-54, 54
- citopático-citoproliferativa, 367, 367
- crónica, 84-89, 367-370  
características histológicas, 84  
definición, 84  
efectos sistémicos, 91, 92  
eosinófilos, 87, 87  
etiología, 84  
granulomatosa, 88-89, 89  
infiltración por mononucleares, 84-87, 85, 86, 86t  
linfáticos, 89  
linfocitos, 87, 87  
mastocitos, 87  
purulenta, 90, 90  
ulceraciones, 90
- estudios históricos, 55
- granulomatosa, 88-89, 88, 88t, 366
- infarto, 146
- mononuclear, 366-367, 366
- necrotizante, 367  
infección por *Pseudomonas*, 398, 399  
purulenta (con polimorfonucleares), 366, 366
- Inhibidor(es)  
del activador del plasminógeno, 132, 132  
producción por las células endoteliales, 127
- CI, 73  
déficit, 252
- de las cinasas dependientes de la ciclina, regulación del ciclo celular, 102, 103
- de crecimiento, regeneración hepatocitaria, 34
- de membrana de la lisis reactiva (CD59), 73, 650
- tisulares de las metaloproteinasas, en el tratamiento experimental del cáncer, 322  
en la remodelación tisular, 114, 114
- Iniciadores, en la carcinogénesis química, 325, 325
- Inmunidad tumoral, 334-338  
antígenos tumorales, 335-337, 336

- inmunovigilancia, 338  
 mecanismos efectores, 387-388, 337
- Inmunocitoquímica, diagnóstico de los tumores, 343-344, 343
- Inmunocomplejos. Véase también *Reacción, de hipersensibilidad, tipo III (mediada por inmunocomplejos)*  
 depósito  
 en los tejidos, 216-217, 216, 217  
 renal, 984-987, 984f, 986, 987. Véase también *Glomerulonefritis*.  
 vasculitis, 543
- Inmunodeficiencia, 246-267. Véase también *Síndrome, de inmunodeficiencia adquirida*  
 combinada, 250-251  
 autosómica recesiva, 251  
 grave, 251-252  
   mutación genética, 157f  
 ligada al cromosoma X, 251  
 mutación genética, 157f
- linfoma de células B, 692  
 neumonía, 758, 758f  
 primaria, 247-252, 247, 248f  
 variable común, 249
- Inmunofenotipo  
 leucemia  
   de células peludas (tricoleucemia), 687f, 700  
   linfoide  
     de células grandes granulares, 687f  
     crónica, 687f, 690  
     mieloide aguda, 688  
 leucemia/linfoma de células T del adulto, 687f  
 leucemia/linfoma linfoblástica aguda, 686, 686f, 658
- linfoma  
   angiocéntrico, 687f  
   de Burkitt, 686, 693  
   de células del manto, 687f, 700  
   difuso de células B grandes, 687f, 692  
   folicular, 687f, 691, 69f  
   linfocítico de células pequeñas, 686f, 690  
   linfoplasmocítico, 687f  
   periférico de células T no especificada, 687f, 700-701  
   micosis fungoides, 687f  
   mieloma múltiple, 686  
   plasmocitoma, 686f  
   síndrome de Sézary, 687f  
   de la zona marginal, 687f
- Inmunoglobulina  
 A (IgA), dermatitis herpetiforme, 1250, 1250f  
   déficit aislado, 249  
   depósito mesangial, 1002-1004, 1003f  
   púrpura de Henoch-Schönlein, 1007-1008  
 ausencia, 248  
 adherencia leucocitaria, 59, 61f, 62  
 amiloidosis, 695  
 déficit, 248  
 enfermedad de las cadenas pesadas, 695  
   genes, en el linfoma, 316  
   mieloma múltiple, 696-697, 696f
- E (IgE), asma, 744, 745  
   reacción de hipersensibilidad de tipo I, 210, 211  
   urticaria, 1194
- G (IgG), déficit, 250  
   componente M, 694  
   fragmento Fc, fagocitosis, 65  
   mieloma múltiple, 696, 696f  
   pénfigo vulgar, 1247, 1248f
- M (IgM), unión al antígeno, 203  
   macroglobulinemia de Waldenström, 694  
   niveles elevados, 250
- Inmunodepresión. Véase también *Síndrome, de inmunodeficiencia adquirida*  
 inducida por carcinógenos, 338  
 trasplante, 225
- Inmunovigilancia, 338
- Insecticidas, 446-447, 447f
- Insomnio mortal, 1373
- Insuficiencia  
   cardíaca congestiva, 574-578, 576, 577. Véase también *Corazón, insuficiencia*  
   corticosuprarrenal, 1204-1207, 1204f, 1205, 1206  
   aguda, 1204-1205  
   crónica (enfermedad de Addison), 1205-1206, 1206f  
   secundaria, 1206-1207
- Insulina. Véase también *Diabetes mellitus*  
   fisiología, 953-954, 953f, 954f  
   receptores, 954, 957  
   resistencia, en la obesidad, 480  
     diabetes mellitus de tipo II, 957  
     síndrome de Turner, 186
- Insulinomía, 966-967, 967f
- Insulinitis, 956
- Integrinas, adherencia leucocitaria, 60, 61f, 62  
   matriz extracelular, 107-108, 108f, 110f  
   receptores, 108
- Interferón- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), hipersensibilidad de tipo retardado, 219-220, 219f  
   inflamación, 87, 87f
- Interleucina(s), 78
- Interleucina-1 (IL-1), procesos febriles, 91  
   artritis reumatoide, 1295-1296  
   inflamación, 78, 78f, 82f
- Interleucina-2 (IL-2), hipersensibilidad de tipo retardado, 219, 219f
- Interleucina-3 (IL-3), enfermedad de Hodgkin, 706
- Interleucina-6 (IL-6), procesos febriles, 91  
   mieloma múltiple, 595  
   regeneración de hepatocitos, 35, 35f
- Interleucina-12 (IL-12), hipersensibilidad de tipo retardado, 219, 219f
- Internasinas, de *Listeria monocytogenes*, 400
- Intersticio, pulmonar, 728  
   renal, 975
- Intestinalización, en la anemia perniciosa, 656
- Intestino, 836-874  
   adenoma, 861, 862f  
   adherencias, 860  
   anatomía, 836  
   angiodisplasia, 858  
   anomalías congénitas, 839-840  
   aporte sanguíneo, 837f  
   atresia, 839  
   capacidad regenerativa, 838  
   carcinoma, 281, 862, 862f, 866-871, 868, 869, 870, 870f  
   constricción en servilletero, 869-870, 869f  
   déficit de vitaminas, 476  
   diseminación metastásica, 870, 870f, 870f  
   distribución, 869-870, 869f  
   epidemiología, 869  
   estadios, 870, 870f  
   factores geográficos, 288-289, 291f  
   gen  
     DCC, 312  
     PC, 305f, 311-312, 315, 316f  
   genética molecular, 367-368, 668  
   incidencia del, 290  
   ingestión de grasa, 482  
   manifestaciones clínicas, 870  
   metástasis hepáticas, 929, 929f  
   modelo molecular, 315, 316f  
   precursores adenomatosos, 867-868, 868f  
   presencia de adenoma, 864-866  
   tasa de mortalidad, 290
- células endocrinas, 838  
 constricciones, 857, 858f  
 déficit de disacaridasas, 849-850  
 divertículo de Meckel, 839, 839f  
 duplicación, 839  
 enfermedad  
   celíaca, 847, 848f  
   diarrea, 840-846. Véase también *Diarrea*  
   diverticular, 859-860, 859f  
   de Hirschsprung, 840f  
   isquémica, 856-859, 856f-858f  
   de Whipple, 849, 849f
- enterocolitis, 840-846, 841f  
   asociada a antibióticos, 844-845, 845f  
   colágena, 845  
   denervación, 846  
   inducida por  
     fármacos, 846  
     radioterapia, 846  
   infecciosa, 840-845, 842f, 843f  
   linfocitaria, 845  
   necrotizante, 844  
   neutropénica, 846  
   parasitaria, 845  
   protozoaria, 845, 846f  
   en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, 845  
   tras el trasplante de médula ósea, 846
- estenosis, 839  
 hemorroides, 857, 858f  
 hernia, 860  
 infarto, 856-859, 856f-858f  
   mucoso, 857-858, 852f  
   mural, 857  
   transmural, 857, 856f, 857f
- inflamación  
   idiopática, 850-855. Véase también *Crohn, enfermedad de; Colitis ulcerosa*  
   necrotizante, 844  
   invaginación, 839-860  
   linfoma, 872-873  
   malrotación, 839  
   mucosa, 837-838, 837f  
   obstrucción, 860-861, 861f, 861f  
   papiloma, 278, 278f  
   peristaltismo, 839  
   poliposis adenomatosa familiar, 866  
   pólipo(s), 278-279, 862-867, 862f-866f  
   sensibilidad al gluten, 850, 850f, 1005  
   síndromes de malabsorción, 846-850, 847f, 848f  
   tejido linfoide, 838  
   trasplante, 846  
   trastornos vasculares, 856-858, 856f-858f  
   tumores, 861-874, 862f

- carcinoide, 871-872, 872, 872t  
mesenquimatoso, 873  
vasos sanguíneos, 837  
vellosidades, 837-838, 837  
vólvulo, 861
- Ínima, 520, 520  
engrosamiento, 523, 524, 528. Véase también *Aterosclerosis*
- Intoxicación alimentaria, 378, 378  
Invaginación, intestinal, 839, 860  
Invasina, de *Yersinia pseudotuberculosis*, 377
- Iris, hamartoma, 175  
melanoma, 1415  
neurofibromatosis, 175
- Iritis, en la sarcoidosis, 767
- Irritación faríngea anginosa, 390
- Isla de patogenicidad *tag*, infección por *Helicobacter pylori*, 362
- Islotes de patogenicidad, en la virulencia bacteriana, 361
- Isocromosoma, 180-181, 180  
12, en los tumores de células germinales, 1063
- Isoinmunización  
ABO, 500  
Rh, 500-502, 501
- Isospora belli*, 358t
- Isquemia, 3, 7-13  
agotamiento de ATP, 6  
alteraciones  
del calcio, 6, 7  
mitocondriales, 7, 7  
en la permeabilidad de membrana, 6  
atrofia asociada, 38, 38  
cardíaca, 550-564. Véase también *Cardiopatía, isquémica; Infarto, de miocardio*  
cerebral, 1354-1357, 1356  
focal, 1354-1357, 1356  
global, 1354  
hipoxia, 4  
intestinal, 856-859, 856-858  
irreversible, 10-12, 8-12  
radicales libres, 6, 6  
renal, 1011-1013, 1012, 1013, 1029  
reversible, 8-9, 8-9
- Isquemia/reperfusión, lesión por, 12-13
- JAK (cinasas de Janus)/STAT (transductores de señal y activadores de la transcripción), vía, 99, 101
- Kala-azar, 413-415, 414
- Kartagener, síndrome de, 797  
sinusitis, 763
- Kawasaki, síndrome de (síndrome ganglionar mucocutáneo), 544t, 548
- Kearns-Sayre, síndrome de, 1334
- Kennedy, síndrome de, 1387
- Keratán sulfato, en la mucopolisacaridosis, 170-160
- Kernicterus, 501, 886
- Keshan, enfermedad de, 477
- Künmetstiel-Wilson, enfermedad de, 1009
- Klatskin, tumor de, 938
- Klebsiella*, 354t
- Klinefelter, síndrome de, 185, 1060
- Koch, postulados de, 350
- Koebner, fenómeno de, 1244
- Kohn, poros de, 728, 752
- Korsakoff, síndrome de, 473, 1390
- Krabbe, enfermedad de, 166t, 1388
- Krukenberg, tumor de, 835
- Kupffer, células de, 883
- Kuru, placas de, 1372
- Kwashiorkor, 463-464, 463, 464t
- Labio, granuloma piógeno, 559, 560
- Laceración, 456, 457
- Lactación, 1138, 1139
- Lactante. Véase también *Niños*  
cardiopatía congénita, 620-626, 621t, 622-626.  
Véanse también las enfermedades específicas  
edad de gestación, 486-487, 487  
enfermedad hemolítica, 213, 499-502, 501, 502, 886  
errores congénitos del metabolismo, 502-508.  
Véanse también los trastornos específicos  
fenilcetonuria, 502-503, 503  
fibrosis quística, 504-508, 505-508  
galactosemia, 503-504, 503, 504  
grande para la edad de gestación, 486-487, 487  
hemangioma, 510, 510  
infección, 496-497, 497  
por citomegalovirus, 398  
por *Listeria*, 400  
linfangiectasia, 511  
linfangioma, 511  
malformaciones congénitas, 490-496, 492, 492t, 494t. Véase también *Malformación congénita*  
pequeño para la edad de gestación, 486-488, 487, 488  
peso  
adecuado para la edad de gestación, 486-487, 487  
al nacer, 486-487, 487  
postémbrío, 486  
prematuro, hemorragia intraparenquimatosa, 1348  
leucomalacia periventricular, 1348  
pretérmino, 486, 488-489, 489  
puntuación de Apgar, 489-490, 490t  
retraso del crecimiento intrauterino, 487-488, 488  
sepsis, 497  
síndrome  
de dificultad respiratoria (enfermedad de la membrana hialina), 497-499, 499  
de la muerte súbita, 508-509, 509t  
tasa de mortalidad, 485-486, 486t  
teratoma, 551, 511  
traumatismo del parto, 490  
tumores, 510-517  
benignos, 510-511, 510, 511  
fibrosos, 511  
malignos, 511-517, 513, 513t, 514, 515t, 516
- Lactasa, déficit de, 849
- Lactato deshidrogenasa, en los tumores testiculares de células germinales, 1068
- Lactoferrina, en la inactivación de los radicales libres, 14  
en la fagocitosis, 68
- Lafora, cuerpos de, 1343
- Lambert-Eaton, síndrome miasténico de, 1336  
en el carcinoma broncogénico, 780
- Lambl, excrecencias de, 574, 620
- Lamina, de la matriz extracelular, 107, 107, 110  
fijación de las células tumorales, 321, 322
- Laringe, 798-799, 799  
carcinoma, 798, 799  
inflamación, 798  
nódulos reactivos, 798  
papiloma escamoso, 799, 799  
papilomatosis, 799
- Laringitis, 798
- Laringotraqueobronquitis, 369  
*Bordetella*, 396, 396
- LCR. Véase *Líquido cefalorraquídeo*
- Leber, neuropatía óptica hereditaria de, 191, 191, 1334, 1398
- Leche de vaca, diabetes mellitus tipo I, 957
- Legionella pneumophila*, 354t, 399-400
- Leigh, enfermedad de, 1389
- Leiomioma, 1311  
esófago, 836  
estómago, 802  
intestino, 873  
útero, 282, 289, 1008, 1108  
vejiga, 1052
- Leiomiosarcoma, 1311  
estómago, 836  
intestino, 873  
útero, 287, 1109, 1109
- Leishmania braziliensis*, 358t
- Leishmania donovani*, 352t, 358t
- Leishmania mexicana*, 358t
- Leishmania tropica*, 358t
- Leishmaniasis, 413-415, 414  
cutánea, 414-415  
mucocutánea, 414  
visceral, 414
- Lengua, amiloidosis, 273  
carcinoma, 793-794, 793  
hemangioma, 559, 559  
inflamación, 791
- Lentiginoso, definición de, 1218
- Léntigo, 1219
- Leontiasis ósea, en la enfermedad de Paget, 1271
- Lepra, 88t, 407-408, 409
- Leptina, en la obesidad, 480
- Leptospira*, especies de, 354t
- LES. Véase *Lupus eritematoso, sistémico*
- Lesch-Nyhan, síndrome de, 158, 1299
- Leser-Trélat, signo de, 1225
- Lesión. Véase *Traumatismo*  
alveolar difusa, 730-732. Véase también *Síndrome, de dificultad respiratoria del adulto*  
por arma de fuego, 457, 458  
en asa de alambre, en el lupus eritematoso sistémico, 236, 237  
axonal difusa, 1351  
celular, 2, 3, 4-5. Véase también *Isquemia; Necrosis*  
acumulación  
de carbono, 45  
de colesterol, 42, 43  
de glucógeno, 44

- de hemosiderina, 45, 46  
intracelular, 40-45, 41-46  
de lípidos, 41-43, 41, 42, 43  
de lipofuscina, 45, 45  
de pigmento, 40, 41, 44-45, 45, 46  
de proteínas, 43-44, 43  
de triglicéridos, 41-42, 42
- agentes  
físicos, 4  
infecciosos, 5  
alteración del DNA, 13  
calcificación, 11, 46-48, 47  
calcio, 6, 7  
cambio hialino, 48  
catabolismo lisosómico, 27-28  
citocromo c, 7  
defectos genéticos, 5  
déficit de  $\alpha_1$ -antitripsina, 40, 41  
depleción de ATP, 6, 11, 12  
deprivación de oxígeno, 4  
desequilibrio nutricional, 5  
enzimas lisosómicas, 10-11  
fármacos, 15-16  
fragmentación de proteínas, 13  
irreversible, 10-11, 8-12  
  morfología, 16-19, 17-19  
lesión mitocondrial, 7, 7, 9, 12  
manifestaciones ultraestructurales, 9, 9, 10,  
metabolismo energético, 9  
óxido nítrico, 13  
pérdida de  
  aminoácidos, 11  
  fosfolípidos, 11, 12  
permeabilidad de la membrana, 6, 11, 12  
peroxidación de los lípidos, 2  
pH, 11  
provocada por  
  bacterias, 361-364, 362, 363  
  el envejecimiento, 48-51, 49-51  
  el paracetamol, 16  
  la toxina diftérica, 364, 364  
  tetracloruro de carbono, 15, 15, 16  
  por virus, 360-361, 362  
radicales libres, 6, 6, 11, 13-16, 51, 51.  
  Véase también *Radicales, libres*  
reacciones inmunológicas, 5  
reparación, 50-51, 51  
reperusión, 12  
respuesta subcelular, 27-30  
reversible, 8-9, 8-10  
  morfología, 11, 10, 16  
síntesis de proteínas, 9  
sodio, 9  
por sustancias químicas, 5, 15-16, 15, 16  
en diana, en la infección por *Aspergillus*, 402  
en la infección por *Cryptococcus neoformans*, 402, 402  
en moneda, 782  
por presión, 460  
  gaseosa, 460  
  de inmersión, 460  
producida por el rayo, 460  
por reperusión, 12-13  
Letterer-Siwe, enfermedad de, 716
- Leucemia  
células peludas, 656t, 687-700t, 700  
enfermedad mínima residual, monitorización  
  de la, 344  
gen *c-abl*, 300  
  gen *MLL*, 303, 304t  
  incidencia, 290  
  inducida por radiación, 450-451  
  linfoblástica, aguda, 513t, 685-689, 686t, 688  
  linfocítica, crónica, 686t, 689-690, 689, 690  
  definición, 682  
  manifestaciones bucales, 792t  
  mieloide, aguda, 688, 707-709, 708, 708t  
  crónica, 711-713, 712  
    gen *c-abl-bcr*, 303, 303, 304  
  oncogenes, 296  
  trisomía 21, 182
- Leucemia/linfoma  
de células T, del adulto, 687t, 701  
  linfoblástica, aguda, 685-689, 689t, 688, 688t
- Leucinos (enfermedad de la orina en jarabe  
de arce), 770
- Leucocitosis, 678-679, 679, 679t, 680  
  inflamación, 91  
  leucemia mieloide crónica, 711-712, 713
- Leucocito(s), 676-719  
  activación, 64, 65  
  adherencia, 60, 59-64, 61t, 62  
  apoptosis, 68  
  déficit, 677-678  
  de peróxido de hidrógeno, 66-68  
  desarrollo, 633  
  extravasación, 59-64, 60  
  fagocitosis, 64-68, 67  
  marginación, 56, 59, 60  
  pavimentación, 59, 60  
  proliferaciones  
    neoplásicas, 681-718. Véase también  
    *Leucemia; Linfoma*  
    reactivas, 678-679, 679, 679t, 680  
  pseudópodos, 64, 66  
  quimiotaxis, 64, 65, 66  
  rodamiento, 59, 60
- Leucodistrofia, 1388-1389, 1388  
  metacromática, 166t, 1388, 1388
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva,  
1368, 1369
- Leucoeritroblastosis, mielofibrosis con  
metaplasia mieloide, 617-716, 716
- Leucomalacia periventricular, 1348, 1349
- Leucopenia, 92
- Leucoplasia  
  carcinoma epidermoide, 1230  
  tejidos blandos de la cavidad bucal, 792-793,  
  793  
  vellosa, 791-792  
  vulvar, 1085
- Leucotrienos, 75-76, 75, 76  
  asma, 744  
  reacción de hipersensibilidad de tipo I, 210
- Levaduras, 400-402, 401, 402
- Lewis, Sir Thomas, 55
- Lewy, cuerpos de, 1341  
  en la enfermedad de Parkinson, 1382, 1382
- Leydig, tumor de células de, 1068
- Libman-Sacks  
  cardiopatía reumática, 599-602, 600, 604  
  endocarditis (no infecciosa, verrugosa) de,  
  604, 605-606, 605  
  infecciosas, 602-604, 604  
  en el lupus eritematoso sistémico, 136, 238,  
  238  
  no infecciosas, 604, 605-606, 605
- Liddle, síndrome de, 537, 540
- L-Duronosulfato  
  sulfatasa. déficit (mucopolisacaridosis de  
  Hunter), 166t, 170-171
- Li-Fraumeni, síndrome de, 308
- Ligando Fas-Fas, apoptosis, 25, 25, 220, 227,  
228-229
- Lindano, 447, 447t
- Linfadenitis, 89  
  inespecífica, 680-681, 680  
  infección por *Toxoplasma gondii*, 404-405
- Linfangiectasia, en el lactante, 510
- Linfangioma, 560  
  cavernoso (higroma quístico), 560  
  en el lactante, 510-511  
  síndrome de Turner, 186
- Linfangiosarcoma, 564-565
- Linfangitis, 89, 558-559  
  carcinomatosa, 772
- Linfedema, 124, 558  
  congénito heredo-familiar, 558  
  precoz, 558
- Linfocinas, 77. Véase también *Citocinas*,  
en la inflamación, 87, 87
- Linfocito(s). Véase también *Sistema*,  
*inmunitario*
- B, 203, 203  
  activación independiente de antígenos, 230  
  anergia clonal, 228  
  delección clonal, 227, 228  
  infección por el virus de  
  Epstein-Barr, 203, 331  
  de la inmunodeficiencia humana, 260  
  monocitoides, 681  
  receptor de los, 203  
  reconocimiento antigénico, 203  
  déficit, 677  
  formación, 633  
  granulares, grandes. Véase *Células, citólicas*  
  *naturales*  
  en la glomerulonefritis, 988, 989  
  en la inflamación, 87, 87
- T, 202-203, 203  
  activación independiente de antígenos, 230  
  activados (inmunoblásticos), 681  
  anergia clonal, 277  
  insuficiencia, 229  
  apoptosis, 227-228, 227  
  atípicos, en la infección por el virus de  
  Epstein-Barr, 393, 393
- CD41, 202, 203  
  activación, 259  
  en la hipersensibilidad de tipo  
  retardado, 218-219, 219  
  infección por el virus de la  
  inmunodeficiencia humana, 255-  
  259, 256-258
- CD81, 202, 207, 207
- citóxicos  
  apoptosis, 26, 220, 338  
  cáncer, 336, 337  
  hipersensibilidad de tipo IV, 220
- delección clonal, 227, 228  
  diferenciación, 684  
  enfermedad de Graves, 1181  
  expresión  
    antigénica, 658t  
    de la proteína CD3, 202, 202
- glomerulonefritis, 946  
  infección por el HTLV-I, 333-334, 334

- lupus eritematoso sistémico, 234, 234  
 receptor, 202, 202  
 rechazo de trasplante, 221, 222  
 reconocimiento de antígenos, 202, 203, 207, 207  
 sensibilización antigénica, en el cáncer, 338  
 supresores, 229  
   pérdida, 229  
 del tejido linfóide intestinal, 838
- Linfogranuloma venéreo**, 383-384  
**Linfoma**, 513t, 682-685, 683t  
 angiocéntrico, 687t, 702  
 asociado al espuje, 873  
 de Burkitt, 513t, 686t, 693-694, 694  
   oncogenes, 303, 303, 304t  
   virus de Epstein-Barr, 332, 332  
 de células
- B grandes, difuso, 686t, 692-693, 692, 693  
   del manto, 303, 304t, 687t, 668-699, 699  
   T, 700-701, 703, 1236, 1236  
   cutáneo, 1236, 1236  
   periférico, sin especificaciones, 687t, 700, 701, 701  
 cerebral, 1397-1398  
 definición, 682  
 enfermedad residual mínima, control, 344  
 foliular, 303, 304t, 686t, 691-692, 691, 692  
 gástrico, 836  
 gastrointestinal, 872-873  
 Hodgkin, 702-707. Véase también *Hodgkin, enfermedad de*  
 incidencia, 290  
 linfocítico, de células pequeñas, 686t, 689-690, 689, 690  
 linfoplasmocítico, 687t, 697-698, 698  
 mediterráneo, 872  
 no hodgkiniano. Véase *Linfoma*  
 oncogenes, 304, 304t  
 síndrome de
- inmunodeficiencia adquirida, 266-267  
   Sjögren, 241  
   testicular, 1069  
   vía respiratoria superior, 796  
   zona marginal, 334, 687t, 699  
**Linfomatosis, meníngea**, 1361  
**Linfopenia**, 677  
**Linfotoxina**, en la hipersensibilidad de tipo retardado, 220  
**Linitis plástica**, 834-835  
**Lipasa ácida, déficit (enfermedad de Wolman)**, 166t  
**Lípido(s), acumulación celular**, 40-42, 41-43  
**Lipiduria**, en el síndrome nefrótico, 995  
**Lipoarabinomannan, de *Mycobacterium tuberculosis***, 370  
**Lipoblastos**, 1306, 1306  
**Lipodistrofia, parcial**, 1002  
**Lipofosfolípidos, de *Leishmania***, 413-415  
**Lipofuscina**, 28  
   acumulación celular, 45, 45  
   gránulos, 39  
   neuronal, 1341  
**Lipoma**, 1306  
   cardíaco, 619  
   esofágico, 817  
   intestinal, 873  
**Lipopolisacáridos**, en el shock séptico, 143-145, 144, 145
- Lipoproteína(s), de alta densidad**,  
   aterosclerosis y, 531-532  
   baja densidad, aterosclerosis, 531, 531t  
   eliminación hepática, 161, 162  
   metabolismo, 161-162, 161-162  
   oxidación, 535  
   receptor, alteraciones en la ateroesclerosis, 531t, 532  
   gen. mutaciones, 154, 157, 163, 163  
   densidad intermedia, metabolismo, 161, 162  
   muy baja densidad, metabolismo, 161, 161  
**Liposarcoma**, 1306, 1306  
**Lipoxigenasas, síntesis de los eicosanoides**, 74-76, 75  
**Lipoxinas**, 75, 76  
**Liquenificación**, 1217  
**Liquen**
- escleroso, vulvar, 1085, 1085  
   plano, 792t, 1244-1245, 1245  
   pilar, 1244  
**Líquido cefalorraquídeo (LCR)**  
   absceso cerebral, 1363  
   acumulación ventricular, 1344-1345, 1345  
   encefalitis por virus transmitidos por artrópodos, 1365  
   meningitis aguda piógena, 1361-1362  
   meningitis aséptica aguda, 1362  
   poliomielitis, 1366  
**Lisch, nódulos de, neurofibromatosis**, 173  
**Lisencefalia**, 1347  
**Lisil hidroxilasa, gen de la**, 160  
**Lisosomas, en la atrofia**, 38  
   en la lesión celular, 28-29  
**Lisozima, en la fagocitosis**, 68  
***Listeria monocytogenes***, 354t  
**Listeriosis**, 400  
**Litostanina, pancreatitis crónica**, 974  
**Loeffler**  
   endomiocarditis de, 612  
   síndrome de, 770  
**Lunares BK**, 1221-1222, 1222, 1223  
**Lupus eritematoso**  
   cutáneo, 1245-1246, 1245, 1246  
   afectación pulmonar, 772  
   discoide, 239  
   sistémico, 231-240  
   disenide, 1245-1246, 1245, 1246  
   inducido por fármacos, 233t, 240  
   sistémico (LES), 134, 231-240  
   afectación articular, 237  
   afectación del sistema cardiovascular, 238-239, 238  
   afectación del SNC, 237-238  
   alteraciones cutáneas, 237, 237  
   alteraciones renales, 225-237, 236-237  
   anticuerpos antinucleares, 232, 233t  
   derrame pleural, 238  
   diagnóstico, 231, 232t  
   endocarditis, 136, 238, 238  
   esplenomegalia, 239  
   factores genéticos, 233-234  
   factores inmunológicos, 234-235, 234, 237  
   fármacos, 237  
   ganglios linfáticos, 238  
   glomerulonefritis, 235-236, 236, 1004, 1004, 1007  
   hormonas sexuales, 234  
   lesión en asa de alambre, 236-237  
   lesiones tubulointersticiales, 237
- manifestaciones clínicas, 235t, 239  
   patogenia, 231-235, 233t, 234  
   pericarditis, 238  
   pleuritis, 239  
   radiación ultravioleta, 234, 237  
   síndrome de anticuerpos antifosfolípido, 233  
   vasculitis, 239, 551, 551  
**Lupus profundo**, 1246  
**Luschka, conductos de**, 930  
**Luteoma, del embarazo**, 1123  
**Lyell, enfermedad (necrólisis epidérmica tóxica) de**, 1242  
**Lyme, enfermedad de**, 410-411, 411, 1298, 1364  
   miocarditis, 613  
**Lynch, síndrome de**, 867
- MacCallum, placas de, en la cardiopatía reumática**, 599  
**Macrófago(s). Véase también *Leucocito(s)***  
   activación, 85, 86  
   por inmunocomplejos, 217  
   alveolares, 728  
   en la neumonía, 750  
   en la neumonitis intersticial difusa, 759  
   aterosclerosis, 535  
   asbestosis, 764  
   cáncer, 337, 338  
   cargados
- de colesterol, 43, 43  
   de hemosiderina, 771, 772  
   espumosos, 43, 43  
   expresión antigénica, 685t  
   formación, 85, 85  
   funciones inmunitarias, 204  
   glomerulonefritis, 988, 989  
   hemorragia pulmonar, 771, 771  
   hipersensibilidad de tipo IV, 219, 219  
   infección
- bacteriana, 364  
   por *Legionella pneumophila*, 399  
   por el virus de la inmunodeficiencia humana, 255, 258-259  
   inflamación, 84-87, 84, 86, 86t  
   inmovilización, 86, 86  
   proliferación, 85, 86  
   de fibroblastos, 113, 113t  
   receptores LDL, 163  
   reclutamiento, 86  
   silicosis, 762  
   en el síndrome de dificultad respiratoria del adulto, 732  
 **$\alpha_2$ -Macroglobulina**, 81  
**Macroglobulinemia, de Waldenström**, 694  
**Macromastia**, 1140  
**Macroorquidia, en el síndrome del cromosoma X frágil**, 188  
**Mácula**, 1217  
   rojo cereza  
   degeneración, 1419, 1420  
   en la enfermedad de Tay-Sachs, 166  
**Maffucci, síndrome de**, 128339  
**Malabsorción, síndromes de**, 846-849, 848, 849  
**Malacoplauquia**, 1046, 1046  
***Malassezia furfur***, 1255  
**Malformación**  
   arteriovenosa, 1360  
   congénita, 490-496



- definición, 491-493  
etiología, 492-493, 492t  
factores  
  ambientales en la etiología, 492t, 493  
  genéticos en la etiología, 492, 492t  
frecuencia, 494, 494t  
genes  
  «homocodominio», 495-496, 496  
  PAX, 496  
  mecanismos, 494-496, 494, 496  
Mallory-Weiss, síndrome de, 812, 813  
Mallory, cuerpo de, 29-30, 30, 906, 908  
Malnutrición. Véanse también los minerales y vitaminas específicos.  
lesión celular, 5  
proteico-energética, 462-464, 463, 463t  
atrofia, 36  
  en la pancreatitis crónica, 947  
MALToma, 334, 668  
Mama, 1137-1162  
  adenosis, 1143  
  esclerosante, 1145, 1146  
  alteraciones fibroquísticas, 1143-1144, 1144  
  angiosarcoma, 1148  
  cambios relacionados con el ciclo menstrual, 1138  
  carcinoma, 124, 1162  
  alteración cutánea en piel de naranja, 1159  
  angiogénesis, 1160, 1162  
  anticonceptivos orales, 438  
  citometría de flujo, 1160, 1161  
  clasificación, 1152, 1152t  
  coloide, 1156, 1157  
  dieta, 1151  
  distribución, 1152  
  ductal, 286  
  *in situ*, 1152-1154, 1152t, 1153, 1154  
  infiltrante, 1155, 1155t  
  enfermedad proliferativa, 1146  
  epidemiología, 1150-1151, 1150t  
  estadificación, 1159  
  estrógenos, 1151  
  etiología, 1151  
  evolución clínica, 1159-1161, 1161, 1162  
  exposición a la bomba atómica, 329  
  factores  
  ambientales, 1151  
  genéticos, 1150-1151, 1150t  
  hormonales, 1151  
  de riesgo, 1150-1151  
  ganglios linfáticos, 1159, 1160  
  *gen c-erb B2*, 304  
  genes *BRCA*, 310, 1150, 1150t  
  grado, 1160  
  imagen mamográfica, 1157-1158, 1158  
  *in situ*, 1152-1154, 1152t, 1153, 1154  
  ductal, 1152-1154, 1152t, 1153, 1154  
  lobulillar, 1154, 1154  
  incidencia, 270, 1150  
  índice de DNA, 1160, 1161  
  infiltrante, 1155-1157, 1155, 1156, 1158-1159, 1159  
  ductal, 1155, 1155  
  lobulillar, 1155-1156, 1156  
  inflamatorio, 1159, 1160  
  lobulillar, *in situ*, 1154, 1154  
  infiltrante, 1155-1156, 1156  
  medular, 1156, 1156  
  metastásico, 286, 1160, 1159  
  modelos, 1162  
  mortalidad, 290, 1149  
  oncogenes, 297  
  papilar, 1157  
  pesticidas, 446  
  progresión, 1151  
  pronóstico, 1160  
  receptores hormonales, 1160  
  tratamiento  
  linfedema, 124  
  sustitutivo con estrógenos, 438  
  tubular, 1157, 1157  
  tumorocoma, 1162  
  varón, 1163  
ectasia ductal, 1141, 1141  
enfermedad proliferativa, 1144-1146, 1145-1146  
fibroadenoma, 285, 285, 1147, 1147  
fibrosis, 1143-1144  
hiperplasia  
  ductal atípica, 1144, 1145  
  epitelial, 1144, 1145  
  lobulillar atípica, 1144  
hipertrofia, 36-37  
inflamación, 1140-1142, 1141, 1142  
lesión por radiación, 453, 453  
linfoma, 1162  
necrosis grasa, 1141-1142, 1142  
nódulos, 1139, 1140  
normal, 1137-1139, 1138, 1139  
papiloma, 1145-1146, 1146  
posmenopáusica, 1139, 1139  
sarcoma, 1148  
tamaño, 1140  
trastornos del desarrollo, 1140  
tumor  
  epiteliales, 1149, 1149  
  estroma, 1147-1148, 1147, 1148  
  filodes, 1147, 1149  
  varón, 1162-1163, 1163  
Mamografía, 1157-1158, 1158, 1158t  
Manchas  
  algodonosas, retinopática, 1417, 1418  
  de Bitot, déficit de vitamina A, 467, 467  
  de Brushfield, trisomía 21, 1408  
  café con leche, síndrome de McCune-Albright, 1287  
  neurofibromatosis, 175  
  grasas, aterosclerosis, 527, 530  
  rojo cereza, enfermedad de Niemann-Pick, 167, 168  
  enfermedad de Tay-Sachs, 166  
Manganeso, déficit de, 478t  
a-Manosidasa, déficit de, 166t  
Manosidosis, 166t  
Marasmo, 463, 464, 464t  
Marcadores tumorales, en el diagnóstico de los tumores, 344-345, 345t  
Marcas de nacimiento (*nevus flammeus*), 561  
Marchiafava-Bignami, enfermedad de, 1377  
Marek, enfermedad de, 536  
Marian, síndrome de, 157t, 159-160, 555, 598  
Marie-Strümpell, enfermedad de, 1297  
Marihuana, consumo de, 435  
Maslitis, aguda, 1140  
  granulomatosa, 1142  
  periductal, 1141  
Mastocitosis, 1237-1238, 1237  
Mastocitos  
  asma, 744  
  inflamación, 87, 87  
  liberación de histamina, 70, 70, 82t  
  producción de citocinas, 211  
  reacción de hipersensibilidad de tipo I, 209-213, 211, 213, 212t  
Matriz extracelular. Véase también *Membrana basal*  
  adherencia plaquetaria, 129-130, 129  
  angiogénesis, 112  
  colágeno, 105-106, 105t, 106  
  crecimiento celular, 105-109, 105t, 106-110  
  elastina, 106  
  fibrilina, 106  
  fibronectina, 107, 107  
  fibrosis, 113, 113t  
  hialuronan, 109  
  infiltración tumoral, 321-324, 321, 323  
  integrinas, 107-108, 108  
  lamina, 107, 107  
  proteínas matricelulares, 108  
  proteoglicanos, 108-109, 109  
McArdle, enfermedad de, 171, 172, 174t  
McCune-Albright, síndrome de, 1287  
Meckel, divertículo de, 839, 839  
Mediastinopericarditis, 618  
  adhesiva, 617  
Mediastino, tumores, 782  
Media, vascular, 520, 520  
Médula  
  espinal  
  anemia perniciosa, 655  
  hidromielia, 1348  
  malformación, 1346  
  siringomelia, 1348  
  traumatismo, 1353  
  ósea, anatomía, 61  
  arriboflavinosis, 474  
  biopsia, 634  
  enfermedad de Gaucher, 169, 170  
  insuficiencia, 663  
  kwashiorkor, 464  
  lupus eritematoso sistémico, 239  
  púrpura trombocitopénica idiopática, 666-667  
  trasplante, 225  
  complicaciones hepáticas, 922-924, 922  
  diarrea después de, 846  
  enfermedad venooclusiva, 921, 922  
  suprarrenal, 1197, 1208-1212  
  feocromocitoma, 1209-1211, 1209t, 1210  
  neuroblastoma, 512-514, 513, 514, 1211  
Meduloblastoma, 513t, 1397, 1398  
Megacariocitos, en la trombocitosis esencial, 714, 715  
  en los síndromes mielodisplásicos, 709, 710  
Megacolon  
  aganglionar, 839  
  congénito, 839  
  tóxico, 853, 854  
Megalencefalia, 1346  
Megalina, 985  
Megalouréter, 1042  
Meig, síndrome de, 784, 1123  
Meissner, plexo de, ausencia del, 985  
Melanina, acumulación celular de, 44  
Melanocitos, 1216, 1216  
  hiperplasia, 1219  
  pérdida, 1218-1219, 1218

- Melanoma, maligno, 289, 1222-1224, 1223, 1224  
 antígenos de tirosinasa, 375  
 APC- $\beta$ -catenina, 311  
 factores geográficos, 88-289  
 incidencia, 290  
 nevo displásico, 1222, 1223  
 patrones de crecimiento, 1223-1224, 1224  
 pigmentación, 1223, 1224  
 radiación ultravioleta, 329  
 uveal, 1413-1415, 1414  
 vulvar, 1089
- Melasma, 1219
- Membrana(s)  
 basal, glomerular, 982-974, 973-975  
 anticuerpos, 984-985, 986  
     diabetes mellitus, 963, 963, 1008, 1009  
     engrosamiento, 984, 996, 997  
     rotura, 994  
     diabetes mellitus, 962-963, 963, 964  
     infiltración tumoral, 321-324, 321, 323  
     reparación del tejido, 96, 98  
 celular, peroxidación de los lípidos, 13  
     pérdida de fosfolípidos, 11-12, 12  
     permeabilidad, lesión celular, 6, 19-12, 12  
     esofágicas, 811-812
- Ménétrier, enfermedad de, 831-832
- Meningioma, 1399-1400, 1399  
 fibroblástico, 1400  
 microquístico, 1400  
 papilar, 1400  
 psamomatoso, 1399, 1400  
 secretor, 1400  
 sincitial, 1400
- Meningitis, 1361-1362, 1362  
 aséptica, 1362  
 criptoocócica, 1370  
 herpes simple, 1366  
 piógena, 1361-1362, 1362  
 química, 1361  
 tuberculosa, 1363-1364  
 virus 1 de la inmunodeficiencia humana, 1367-1368, 1368
- Meningocele, 1346
- Meningoencefalitis, 1361  
*Acanthamoeba*, 1370  
 bacteriana, 1363-1364  
 fúngica, 1369  
*Mucor*, 403  
 viral, 1365-1369, 1366, 1368, 1369  
 virus 1 de la inmunodeficiencia humana, 1367-1368, 1368
- Meningomielocele, 1346
- Menopausia  
 alteraciones endometriales, 1101  
 atrofia, 36  
 osteoporosis, 1266-1268, 1267, 1268
- Mercurio, en las enfermedades por exposición laboral, 444
- Merkel, carcinoma de células de, 1232
- Mesotelioma  
 peritoneo, 877  
 pleura, 785-786, 785, 786  
 en los trabajadores del amianto, 767  
 trompas de Falopio, 1110
- Metabolismo  
 curación de las heridas, 117  
 errores congénitos, 475-481. Véanse también los trastornos específicos.
- Metabolitos del ácido araquidónico, en la inflamación, 75-76, 75, 761, 821  
 activación leucocitaria, 64  
 reacción de hipersensibilidad tipo I, 211-212, 212, 212t
- Metacronasia, 1388, 1388
- Metal(es)  
 en la carcinogénesis, 328  
 en las enfermedades por exposición laboral, 444-446, 444t  
 de transmisión en la producción de radicales libres, 13, 14
- Metanol, efectos sobre el SNC, 1391  
 ingestión, 435
- Metaplasia, 33, 39-40, 39  
 cilíndrica, 40  
 escamosa, 39-40, 39  
     mieloide, mielofibrosis, 715-716, 716
- Metástasis, tumor. Véase *Tumor(es)*, *metastásico*.
- Metchnikoff, Elie, 55
- $\alpha$ -Metildopa, en la anemia hemolítica con anticuerpos calientes, 661
- Metisergida, tratamiento con, placas cardíacas, 606
- Metrotexato, efectos sobre el SNC, 1391
- Miastenia  
 grave, 1336  
 paraneoplásica, 340, 341t
- Michaelis-Gutmann, cuerpos de, 1046, 1046
- Micosis fungoides, 687t, 701, 1236, 1236
- Micotoxinas, 448, 648t
- Microabsceso, dermatitis herpetiforme, 1250, 1250  
 psoriasis, 1244, 1244
- Microalbuminuria, diabetes mellitus, 1009-1010
- Microaneurismas  
 capilares, retinopatía diabética, 1417, 1417  
 diabetes mellitus, 1417, 1416
- Microangiopatía, diabética, 961-962, 963  
 trombótica, 667-668, 1027-1030, 1027, 1029
- Microencefalia, 1346
- Microglia, 1342  
 $\beta_2$ -Microglobulina, 269
- Microtúbulos, alteraciones, 29
- Mielinólisis centropontina, 1377
- Mielitis transversa, inducida por radiación, 454
- Mielofibrosis, metaplasia mieloide con, 715-716
- Mielolipoma, suprarrenal, 1208
- Mieloma múltiple, 686t, 695-697, 696, 697  
 afectación renal, 1010, 1023, 1013t, 1024
- Mielomeningocele, 1346
- Mielopatía vacuolar, en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, 1368
- Mieloperoxidasa, en la fagocitosis, 67, 67
- Mikulicz, síndrome de, 241, 767, 802
- Miller-Dieker, síndrome de, 1347
- Milroy, enfermedad de, 558
- Minerales, déficit de, 476-477, 478
- Mineralocorticoides, de la corteza suprarrenal, 1197, 1197
- Miocardio, 572-573. Véase también *Corazón*  
 afectación, 607-616, 607. Véase también *Miocardopatía*.  
 aturdido, 590  
 depósitos de amiloide, 615  
 enfermedad inducida por el hierro, 615-616  
 inflamación, 613-615, 613t, 614  
 isquemia, 579-592. Véase también *Cardiopatía isquémica*; *Infarto de miocardio*  
 en la enfermedad tiroidea, 616  
 lesión inducida por catecolaminas, 615  
     doxorrubicina, 615  
     fármacos, 615-616  
     necrosis, 17, 18, 18  
     rotura, tras un infarto de miocardio, 591, 592
- Miocardopatía, 607-615, 607  
 alcohólica, 608-609  
 arritmogénica del ventrículo derecho, 610  
 dilatada, 608-609  
 en el feocromocitoma, 1211  
 hipertrofica, 610-612, 611  
     gastropalía hipertrofica, 831-832, 832  
 isquémica, 592  
 puerperal, 609  
 restrictiva, 612  
 tirotóxica, 1131
- Miocarditis, 613-615, 613t, 614  
 cardiopatía reumática, 600  
 de células gigantes, 614, 614  
 enfermedad del Chagas, 416  
 hipersensibilidad, 613-614, 614  
 lupus eritematoso sistémico, 238  
 triquinolosis, 416
- Miocitólisis, en el infarto de miocardio, 587
- Miocitos, 572-573  
 acumulación de lipofuscina, 45, 45  
 hipertrofia, 37, 37  
 lesión isquémica, 2, 3. Véase también *Cardiopatía isquémica*; *Infarto de miocardio*  
 necrosis de coagulación, 17, 18
- Miofibras, en la miocardopatía hipertrofica, 610, 611
- Miofibrillas, 1318, 1318
- Miofibromatosis, en los niños, 511
- Miofilamentos, 1318, 1318
- Miomas uterinos, 282, 289, 1108, 1108
- Miometrio. Véase *Útero*.
- Miopatía. Véase también *Músculo(s)*  
 alcohólica, 1355  
 canales iónicos, 1331  
 centronuclear, 1332t  
 por cloroquina, 1355  
 congénita, 1332, 1332t  
 esteroidea, 1335  
 por etanol, 1335  
 lipídica, 1332-1333  
 mitocondrial, 28-29, 29, 1333, 1334  
 nemalínica, 1332t, 1332  
 tirotóxica, 1335  
 tóxica, 1335
- Miopericarditis, 617
- $\beta$ -Miosina, cadena pesada de la, en la hipertrofia cardíaca, 36
- Miosina, del sarcómero, 572
- Miositis  
 con cuerpos de inclusión, 245-246, 245  
 osificante, 40, 1307, 1308
- Miotonina proteína citasa, 1330
- Mitocondria, alteraciones, 28-39, 29  
 cirrosis alcohólica, 29  
 lesión, 7, 7, 11, 12  
 número, 28  
 tamaño, 28, 28

- Mitogilina, 402  
Mixedema, 1133, 1138  
Mixoma, 618-619, 619  
Moco, en la bronquitis, 742  
Mola hidatidiforme, 1130-1133, 1031t, 1132  
infiltrante, 1132, 1133  
Molécula  
de adherencia  
intercelular 1 (ICAM-1), 59, 61, 61t  
fijación de rinovirus, 368, 368  
leucocitaria, 59-64, 61t, 62, 64  
de adhesión  
celular vascular 1 (VCAM-1), en la  
adhesión leucocitaria, 59, 61t  
en la artritis reumatoide, 1295  
*Molluscum contagiosum*, 1082t, 1254, 1255  
Mönckeberg, esclerosis calcificada de la media  
de, 524  
Monoblastos, en la leucemia mieloide aguda,  
707, 708  
Monocinas, 77. Véase también *Citocinas*.  
Monocitosis, 679t  
Monocito(s). Véase también *Macrófago(s)*  
expresión antigénica, 685t  
formación, 633  
en la glomerulonefritis, 988, 988  
maduración, 85, 85  
proliferaciones reactivas, 679t  
receptores LDL, 163  
reclutamiento, 85-86  
Mononucleosis, infecciosa, 394-395, 394, 792t.  
Véase también *Virus de Epstein-Barr*  
(*VEB*).  
Monóxido de carbono, efectos en el SNC, 1391  
contaminación atmosférica, 441, 441t  
Mordedura por araña, 1255-1257  
Morton, neurinoma de, 1327  
Mosaïcismo, celular, 179  
gonadal, 193  
placentario, en el crecimiento intrauterino  
retardado, 487, 488  
síndrome de  
Klinefelter, 185  
Turner, 185-186  
trisomía 181  
Moscas, picaduras, 1255-1257  
Mott, células de, 415, 696  
Mucicarmín, tinción de, 365, 366t  
Mucina, como antígeno tumoral, 335  
Mucocèle, del apéndice, 875  
sinusal, 797  
Mucopolidosis, 166t  
Mucopolisacaridosis, 166t, 170, 1266  
Mucormicosis, 403, 403  
*Mucor*, 403, 1369  
Mucosa en fresa, en la tricomoniasis, 387  
Mucoviscidosis, 504-508, 505-508. Véase  
también *Fibrosis quística*.  
Muerte  
cerebral, 1354  
súbita cardíaca, 593  
Muguet, 400, 790  
Munro, microabscesos de, 1244, 1244  
Músculo(s), 1316. Véase también *Fibras*,  
*musculares*  
anticuerpos antinucleares, 233t  
atrofia  
por deservación, 1320-1321, 1327, 1237  
difusa, 1321  
enfermedad(es)  
de Charcot-Marie-Tooth, 1324  
congénitas, 1324, 1332t, 1333  
de Dejerine-Sottas, 1325  
inflamatorias, 244-246, 245, 1335  
mitocondriales, 1332-1333, 1334  
tirotóxicas, 1335  
esquelético, 1318-1319, 1318, 1319, 1319t  
fibras, 1318-1319, 1318, 1319, 1319t  
leiomioma, 1311  
leiomioma, 1311  
leiomioma, 1311  
liso, en la aterosclerosis, 536  
tumores, 618-620, 619, 620t  
vascular, 523, 524  
miopatía  
inducida por  
cloroquina, 1335  
etanol, 435, 1335  
esteroides, 1335  
fármacos, 1335  
lipídica, 1331-1332  
tóxica, 1332-1335  
papilar, disfunción del, tras el infarto de  
miocardio, 592  
pseudohipertrofia, 1328  
rabdiosarcoma, 282, 1310-1311, 1311  
regeneración, 98  
reintervención, 1325  
síndrome de inmunodeficiencia adquirida,  
1368  
Mutación(es), 151-153, 492. Véase también  
*Trastornos mendelianos*  
en la activación de oncogenes, 265  
cromosoma, 151-152. Véase también  
*Cromosoma(s)*  
ganancia de función, 155  
genoma, 151  
marco de lectura, 151, 152, 153  
pérdida de función, 154  
puntual, 151, 152  
repetición de  
trinucleótidos, 152  
tripletes, en el síndrome del cromosoma X  
frágil, 188-189, 189  
en la ataxia de Friedreich, 190, 190, 190t  
Mutagénesis de inserción, de protooncogenes,  
296  
*Mycobacterium avium-intracellulare*, 354t  
en el síndrome de inmunodeficiencia  
adquirida, 373, 374  
*Mycobacterium bovis*, 354t, 370  
*Mycobacterium intracellulare*, 354t  
*Mycobacterium kansasii*, 354t  
*Mycobacterium leprae*, 354t, 407-408, 409, 1323  
*Mycobacterium tuberculosis*, 352t, 354t, 370-  
373, 372. Véase también *Tuberculosis*  
*Mycobacterium ulcerans*, 354t  
*Mycoplasma*, 354t, 355  
infección genital por, 1083  
*Mycoplasma pneumoniae*, 354t, 355, 752-753  
Nacimiento. Véase también *Lactante*  
infección, 496-497, 497  
peso, 486-488, 487  
traumatismo, 490  
NADPH oxidasa, genes de, en la enfermedad  
granulomatosa crónica, 69, 69t  
*Naegleria*, infección del SNC, 1370  
*Naegleria fowleri*, 358t  
Narcóticos, consumo de, 435  
Nariz, 795-796  
carcinoma, 797, 798  
inflamación, 795-796, 795  
lesiones necrotizantes, 796  
neuroblastoma, 797  
papiloma, 797, 796  
plasmocitoma, 797  
pólipos, 795, 795  
tumores, 797, 797, 798  
Nasofaringe, carcinoma, 798, 798  
virus de Epstein-Barr, 333  
inflamación, 796  
tumores, 797-798, 797, 798  
*Necator americanus*, 417  
Necrólisis epidérmica tóxica, 1242  
Necrosis, 3  
alteraciones del calcio, 6, 7  
avascular, 1275-1276, 1276, 1275t  
caseosa, 18, 19  
centrolobulillar, 125, 125  
de coagulación, 17, 18, 18  
defectos de la permeabilidad de membrana,  
6-7  
depleción de ATP, 6  
frente a apoptosis, 19  
gangrenosa, 18  
grasa, 18-19, 19  
mama, 1141-1142, 1142  
hemorrágica, 124-125, 125  
hepática, 125, 125, 883-884, 888  
centrolobulillar, 920-921, 920  
distribución zonal, 884  
inducida por apoptosis, 883-884  
isquémica, 883-884  
lítica, 848  
lesión mitocondrial, 7, 7  
licuefacción, 125, 125  
mecanismos, 6-7, 6, 7  
miocárdica, 17, 18, 18  
morfológica, 16-19, 17-19  
radicales libres, 6, 6  
secundaria, 20  
tubular aguda (NTA), 1011-1013  
isquémica, 1012, 1013  
no oligúrica, 1013  
patogenia, 1011, 1012  
tóxica, 1012-1013, 1013  
Nefritis. Véase también *Glomerulonefritis*  
anticuerpos frente a la membrana basal  
glomerular, 985, 986  
hereditaria, 973, 1004-1005, 1105  
de Heymann, 985, 986, 996  
inducida por fármacos, 1019-1022, 1020,  
1021, 1022t  
infección del aparato urinario, 1014-1016,  
1015, 1016  
inmunocomplejos, 986  
tubulointersticial, 1013-1014, 1014t  
inducida por fármacos, 1019-1022, 1019,  
1021, 1021t  
infección del aparato urinario, 1014-1018,  
1015, 1016  
Nefroblastomatosis, 516  
Nefrocalcina, 1032  
Nefrocalcinosis, 1023, 1195  
Nefrolitiasis, 977, 1032-1033, 1032t 1033  
hiperparatiroidismo, 1195

- hiperuricemia, 1023  
 Nefronoptosis, 982, 982, 983t  
 Nefropatía. Véase *Riñón*  
 por analgésicos, 439, 1020-1021, 1020, 1022t  
 por cadenas ligeras, 1023  
 por inmunoglobulina A (IgA), 1002-1004, 1003, 1007t  
 por reflujo, 1018-1019, 1019  
 por uratos, 1022-1023, 1022  
 Nefrosclerosis  
 benigna, 1024-1025, 1024  
 maligna, 1025-1026, 1025t, 1026  
 Nefrosis, lipóide, 996-998, 998  
*Neisseria gonorrhoeae*, 354t, 382, 1082t  
 enfermedad inflamatoria pélvica, 1083-1084  
 pili, 363, 363, 365  
*Neisseria meningitidis*, 354t, 384  
 Nematelmintos, 356  
 Nematodos, 356  
 Neointima, 653, 654  
 Neonato. Véase *Lactante*  
 Neoplasia, 278. Véase también *Carcinogénesis; Tumor*  
 intraepitelial, del cuello uterino, 1094-1097, 1095, 1096  
 próstata, 1075  
 vulva, 1087, 1088  
 Neovascularización. Véase *Angiogénesis*.  
 Nervio(s). Véase *Sistema nervioso central; Nervios, periféricos*  
 óptico, atrofia del, 1423, 1424  
 edema, 1422, 1422  
 secundaria a glaucoma, 1423, 1424  
 periféricos, 1315-1327, 1317. Véase también *Neuropatía, periférica*.  
 compresión, 1326  
 degeneración axonal, 1320-1321, 1321  
 desmielinización, 1320, 1320  
 estructura, 1316-1317, 1317  
 laceración, 1326  
 regeneración, 1321  
 tumores, 1423  
 Neumocitos, 728  
 Neumoconiosis, 766  
 de los mineros del carbón, 45, 760t, 761, 762  
 patogenia, 759-761, 759, 760t  
 Neumolisis, de los estreptococos, 389  
 Neumonía  
 agentes etiológicos, 751  
 atípica, primaria, 752-753  
 bacteriana, 369-373, 748-752  
 complicaciones, 751  
 consolidación parcelar, 748, 749  
 distribución anatómica, 748, 749, 750  
 etiología, 751  
 evolución clínica, 753  
 fases, 751, 752  
 lobar, 748-749, 749  
 mecanismos de defensa del huésped, 749-750  
 morfología, 751-752  
 paciente con trasplante de pulmón, 773  
 patogenia, 749-750, 750  
*Chlamydia psittaci*, 384  
 consolidación parcelar, 747, 748  
 eosinófila, 770  
*Haemophilus influenzae*, 370  
 herpes, 382  
 en el huésped inmunodeprimido, 263, 758  
*Legionella*, 399  
 lipídica, 751  
 por micoplasmas, 752-753  
 neumocócica, 366  
*Pneumocystis*, 263, 403, 404  
 en las quemaduras, 456  
 tuberculosa, 757  
 viral, 369, 772-753  
 Neumonitis  
 por citomegalovirus, 397-398  
 por hipersensibilidad, 769, 770  
 intersticial, 752-753  
 descamativa, 769, 769  
 lupus, 772  
 radiación, 773  
 urémica, 1006  
 Neumotórax, 730, 784  
 a tensión, 784  
 Neuraminidasa, de *Trypanosoma cruzi*, 415  
 Neuritis  
 óptica, 1423  
 en la esclerosis múltiple, 1376  
 retrobulbar, en la esclerosis múltiple, 1376  
 Neuroblastoma, 512-515, 512, 512t, 513t, 514, 121t, 1397  
 amplificación del gen *N-myc*, 304, 304, 514, 514  
 cromosoma 1, 514  
 estadios, 514  
 del nervio olfatorio, 797  
 ploidía, 514  
 Neuroborreliosis, 1364  
 Neurocinina A, inflamación, 81  
 Neurocitoma, 1397  
 Neurofibroma, 173, 1402  
 Neurofibromatosis, 1403  
 tipo 1 (enfermedad de von Recklinghausen), 157t, 173, 175, 311  
 tipo 2 (neurofibromatosis del acústico), 173, 174  
 Neurofibromina, 157t, 175  
 Neurohipófisis. Véase *Hipófisis, posterior*.  
 Neurología  
 del acústico, 1401-1402, 1402  
 de amputación, 1326, 1327  
 de Morton, 1327  
 traumático, 1326, 1327  
 Neuromielitis óptica, 1376  
 Neuroomas, 1340-1341  
 características ultraestructurales, 1341  
 degeneración, 1341  
 enfermedad de Tay-Sachs, 165-166, 168  
 heterotópicas, 1347  
 inclusiones, 1341  
 motoras, enfermedades degenerativas, 1386, 1387  
 inferiores, 1315-1316, 1316  
 segunda neurona motora, 1315-1316, 1318  
 óxido nítrico, 79  
 pérdida, 97  
 rojas, 1341  
 tumores, 1397  
 Neuroofagia, 1344  
 en la encefalitis viral transmitida por artrópodos, 1365  
 Neuropatía. Véase *Neuropatía, periférica*  
 por atrapamiento, 1326  
 óptica, 1423  
 hereditaria, 191, 191, 1389  
 periférica  
 diabética, 964, 1325, 1325  
 hereditaria, 1224-1325, 1223t, 1324t  
 motora y sensitiva, 1224  
 sensitiva y autónoma, 1223, 1223t  
 sensitivo-motora hereditaria, 1324  
 infecciosa, 1322-1323  
 inflamatoria, 1321-1322  
 metabólica, 1325  
 nutricional, 1326  
 óptica, 1423  
 paraneoplásica, 340, 341t, 1326, 1400, 1401t  
 síndrome de inmunodeficiencia adquirida, 1368  
 tóxica, 1326  
 traumática, 1326  
 urémica, 1326  
 viral, 1323  
 sensitiva, 1323, 1323t  
 paraneoplásica, 1400, 1401t  
 Neuropeptidos, inflamación, 81  
 Neurosífilis, 386, 1364  
 Neutrofilia, en la inflamación, 92  
 Neutrófilos. Véase también *Leucocito(s)*  
 activación por inmunocomplejos, 217, 217  
 artritis reumatoide, 1294  
 déficit de, 677-678  
 glomerulonefritis, 988, 989  
 gránulos  
 azurófilos, 80, 81  
 específicos, 80, 81  
 tóxicos, 679  
 hepatopatía alcohólica, 906  
 inflamación, 91, 366, 366  
 proliferaciones reactivas, 678-679, 679, 680  
 síndrome de dificultad respiratoria del adulto, 732, 733  
 Neutropenia, 677-678  
 colitis asociada a, 846  
 inducida por fármacos, 677-678  
 Nevo  
 azul, 1221t  
 BK (nevos displásicos), 1221-1222, 1222, 1223  
 cutáneo, 1219-1221, 1220, 1221t  
 displásico, 1221-1222, 1222, 1223  
 en halo, 1221t  
 en llama, 560  
 nevocelular, 1219-1221, 1220, 1221t  
 Niacina, 465t, 474, 474  
 Nidos  
 de Brunn, 1041  
 celulares, en el tumor del cuerpo carotídeo, 801, 802  
 Niemann-Pick, enfermedad de, 166t, 167-168, 168  
 Niños. Véase también *Lactante*  
 cardiopatía congénita, 620-626, 621t, 522-525.  
 Véanse también las enfermedades específicas  
 estrías grasas, 527  
 fibrosis quística, 504-508. Véase también *Fibrosis quística*.  
 ganglioneuroma, 513  
 infección, 392-397, 392, 393, 394, 396  
 por *Bordetella pertussis*, 396, 396  
 por citomegalovirus, 397-398  
 por *Corynebacterium diphtheriae*, 397, 397

- por poliovirus, 395  
 por varicela-zóster, 395-396, 396  
 por el virus  
   Epstein-Barr, 393-395, 393  
   de la parotiditis, 392-393  
   del sarampión, 392, 392
- leucemia/linfoma linfoblástica aguda, 685-689, 686t, 688, 688t, 689, 690
- neuroblastoma, 512-514, 513, 513t, 514, 515t, 516
- púrpura trombocitopénica idiopática, 667
- síndrome de  
   inmunodeficiencia adquirida, 252  
   Waterhouse-Friderichsen, 1205, 1205
- tasa de mortalidad, 485-486, 486t
- tumores, 510-517  
   benignos, 510-511, 510, 511  
   fibrosos, 511  
   malignos, 511-517, 512, 513t, 514, 515t, 516  
   de Wilms, 513t, 515-517, 515t, 516
- Níquel, en la carcinogénesis, 292t, 328  
 en las enfermedades por exposición laboral, 444t, 446
- Nitrosaminas, en la carcinogénesis, 328
- Nocardia asteroides*, 354t
- Nodos de Ranvier, 1316
- Nódulo(s), 1217  
   Arantius, 573  
   auriculovertebral, 572  
   del cantante, 798  
   de Heberden, 1292  
   de la microglia, 1344  
   en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, 1367, 1368  
   reumatoide, 1294, 1294  
   silicosis, 378, 378  
   sinoauricular, 572  
   tifoideo, 378, 378
- Norwalk, agente, 353t
- NTA. Véase también *Necrosis tubular aguda*
- Nuclear  
   de Chernobyl, 451  
   de Three Mile Island, 451
- Núcleos,  
   de la base, enfermedad degenerativa, 1381-1385, 1382, 1384  
   en vidrio esmerilado, carcinoma papilar de tiroides, 1188, 1189
- Nuez moscada, hígado en, 125, 125, 920, 920
- Nutrición, 461-477. Véase también los minerales y vitaminas específicos
- curación de las heridas, 117  
 lesiones por quemaduras, 459
- Obesidad, 478-481, 478, 479  
   diabetes mellitus tipo II, 958  
   factor de necrosis tumoral, 78
- Obturador, parálisis del, asociada a tumor, 1326
- Occupational Safety and Health Administration, 426
- Ocronosis (alcaptonuria), 45, 171
- Odontoma, 795
- Oftalmía simpática, 1413, 1413
- Oftalmopatía de Graves, 1182, 1183
- Oftalmoplejía exoftálmica, 1335
- Oído, 800-801
- depósito de hueso, 800
- inflamación, 800
- tumores, 800
- Ojo(s), anatomía, 1407, 1408
- anomalías congénitas, 1408
- arriboflavinosis, 474
- déficit de vitamina A, 466
- depósito de cobre, 912
- diabetes mellitus, 964
- embriopatía infecciosa, 1409
- enfermedad de  
   Graves, 1181-1183  
   Niemann-Pick, 167
- fibroplasia retrolental, 499
- hipertiroidismo, 1176, 1176
- melanoma maligno, 1413-1415, 1414
- ptosis, 1424, 1424
- sarcoidosis, 767
- sequedad, 802
- sífilis congénita, 1409
- síndrome de  
   Marfan, 159  
   rubéola congénita, 1409
- trisomía  
   13, 1408  
   21, 1408
- Oligodendrocitos, 1342
- Oligodendroglioma, 1394
- Oligohidramnios, secuencia de Potter, 491, 492
- Ollier, enfermedad de, 1283
- Onchocerca volvulus*, 420-421, 421
- Oncocercosis, 420-421, 421
- Oncocitoma, mitocondrias, 29  
 de los riñones, 1034
- Oncogenes, 296-304  
 activación, 301-304, 303, 304, 304t  
 nomenclatura, 296  
 productos proteicos, 296-301, 297t, 298, 301, 302  
 recesivos, 295  
 virales, 296
- Oncoproteínas, 296-301, 297t, 299, 301, 302
- Onfalocelo, 839
- Onicóclisis, 1217
- Onicomiosis, 1255
- Oponinas, en la fagocitosis, 65
- Organela vesiculovacuolar, en la inflamación, 58
- Organofosforados, 446, 447t
- Ornitosis, 384
- «Orphan Annie», núcleos, en el carcinoma papilar de tiroides, 1188
- Orquiopexia, 1060
- Orquitis, granulomatosa, 1061  
 parotiditis, 393, 1061  
 posvasectomía, 230
- Ortopnea, en la insuficiencia cardíaca izquierda, 577
- Osler-Rendu-Weber, enfermedad de (telangiectasia hemorrágica hereditaria), 558-559, 561, 665, 792t
- Osteitis  
   deformante (enfermedad de Paget), 1270-1271, 1270, 1271, 1272  
   disecante, en el hiperparatiroidismo, 1272, 1273  
   fibrosa, en el hiperparatiroidismo, 1272
- Osteoartropatía  
   frente a hiperplasia, 34
- hipertrofia, 33-37
- Osteoblastoma, 1279-1280
- Osteoblastos, 1260-1261, 1261
- Osteocalcina, en la calcificación distrófica, 47
- Osteocitos, 1260
- Osteoclastos, 1261, 1261
- Osteocondritis, sifilítica, 386
- Osteocondroma, 1282-1283, 1283
- Osteodistrofia renal, 1273
- Osteogénesis imperfecta, 1264t, 1265, 1267, 1266t  
   colágeno, 154-155  
   mosaicismos gonadales, 193  
   mutación genética, 157t
- Osteoide, 1260
- Osteoma, 278, 1279-1280, 1280
- Osteomalacia, 468-470, 468t, 1271-1272
- Osteomielitis, 1276-1277, 1277  
   absceso extradural, 1363  
   esclerosante, de Garré, 1277  
   piógena, 1276, 1277  
   tuberculosa, 1277
- Osteonecrosis, 1275, 1276, 1275t
- Osteonectina, en la calcificación distrófica, 47
- Osteopenia, 471
- Osteopetrosis, 1268-1269, 1269
- Osteopontina, 108  
 en la calcificación distrófica, 47
- Osteoporosis, 1266-1268, 1267t, 1268  
 diagnóstico diferencial con la osteomalacia, 471-472  
 por falta de ejercicio físico, 1266  
 patogenia, 1266-1268, 1267
- Osteosarcoma, 1280-1281, 1281  
 condroblástico, 1281, 1284  
 producción de factor de crecimiento derivado de plaquetas, 296, 297t
- Osteosclerosis, en la mielofibrosis con metaplasia mieloide, 715
- Otitis media, 800
- Otosclerosis, 800
- Ovario, 1110-1124  
   adenocarcinoma de células claras, 1117  
   adenofibroma, 1117-1118, 1117  
   anatomía, 1080  
   androblastoma, 1123, 1123  
   banda fibrosa, 186  
   carcinoma, 1112-1117  
     anticonceptivos orales, 438  
     de células transicionales, 1118  
     endometrioides, 1116-1117  
     evolución clínica, 1118  
     factores de riesgo, 1111  
     incidencia, 290  
     mucinoso, 1115-1116, 1116  
     seroso, 1114-1115, 1114, 1115  
     tasas de mortalidad, 290  
   cistoadenocarcinoma, 1114-1115, 1144, 1115  
   cistoadenofibroma,  
   cistadenoma seroso, 1114, 1114  
   coriocarcinoma, 1121  
   disgerminoma, 1120, 1120  
   enfermedad poliquística, 1111, 1111  
   folículos quísticos, 1110  
   gonadoblastoma, 1124  
   hipertecosis del estroma, 1111  
   lesión por radiación, 454  
   luteoma del embarazo, 1123  
   quistes, 1110-1111, 1111

- de la granulosa luteínica, 1111
- en el síndrome de Turner, 186
- tecoma-fibroma, 1022-1123, 1122
- teratoma, 1118-1120, 1118, 1119
  - quistico (quiste dermoide), 279-280, 280
- tumor(es), 1111-1124, 11121, 1113, 11131
  - de Brenner, 1117, 1117
  - de células
    - hiliares, 1123
    - de la granulosa-teca, 1121-1122, 1122
    - germinales, 1118-1121, 1118-1121
    - de Leydig, 1123
    - de Sertoli-Leydig, 1123, 1123
  - de los cordones sexuales-estroma, 1121-1124, 1122, 1123
  - endometrioides, 1116-1117
  - metastásicos, 1124
  - mucinosos, 1115-1116, 1116
  - del seno endodérmico, 1120-1121, 1121
  - serosos, 1114-1115, 1114, 1115
- Ovillos de degeneración neurofibrilar, 1341
- en la enfermedad de Alzheimer, 29, 1378, 1379
- Ovoídeos mielínicos, en la degeneración axonal, 1320
- Ovotestes, 187
- Ovulación, 1098
  - insuficiencia, 1101, 1101
- Óxido
  - de etileno, cáncer, 2921
  - nitrico, actividad antimicrobiana, 79-80
  - agregación plaquetaria, 127, 129
  - endotelial, 79
  - inducido por citocinas, 79
  - inflamación, 79-80, 80, 821
  - lesión celular, 13
  - neuronal, 79
- Oxígeno, especies reactivas. Véase *Radicales, libres*.
- Oxigenoterapia, en el síndrome de dificultad respiratoria, 489
- Ozono, 4401, 441
  
- Paget
  - célula de, 1153, 1154
  - enfermedad de, del hueso (osteítis deformante), 1270-1271, 1270, 1271, 1272
  - pezón, 1153, 11521, 1153, 1154
  - vulva, 1085
- Paludismo (malaria), 411-413, 412, 413
- Panadizo, 389
- Pancarditis, en la cardiopatía reumática, 599
- Pancitopenia, en la leucemia de células peludas, 700
  - manifestaciones bucales, 7921
- Pancoast, tumor de, 780
- Páncreas, 941-968
  - absceso, 946, 948
  - ácinos, 942, 942
  - adenoma, 949
    - microquistico, 949
  - agenesia, 943
  - alteraciones congénitas, 943
  - anular, 943
  - carcinoma, 949-950, 950
    - incidencia, 290
    - metástasis hepáticas, 287
  - tasas de mortalidad por el, 290
  - cistoadenocarcinoma mucinoso, 949, 949
  - cistoadenoma, 949
  - depósito de hemosiderina, 911
  - divisum*, 943, 947
  - ectópico, 943
  - endocrino, 951-968. Véase también *Diabetes mellitus*.
  - célula
    - α, 951, 952
    - β, 951, 952
    - D1, 951
    - delta, 951, 952
    - enterocromaffn, 951
  - enzimas, 942-943
    - en la pancreatitis aguda, 944-946, 945
  - exocrino, 412-943, 942
  - en la fibrosis quística, 506-508, 507, 508
  - gastrioma, 967
  - glucagonoma, 967
  - heterotópico, 823
  - infección por el virus de la parotiditis, 393
  - inflamación, 941-948, 944-947, 9441
  - pseudoquistes, 946, 948, 948
  - quistes, 948
  - secreciones, 942-943
  - somatostatínoma, 968
  - tumores, 949-950, 949, 950
    - carcinoides, 968
  - células
    - α, 967
    - β, 966-967, 967
    - δ, 968
    - de los islotes, 966-968, 967
    - sólido-quístico, 949
    - quisticos, 949, 949
  - VPoma, 968
- Pancreatitis, 943-948
  - aguda, 876, 943-946, 944, 9441, 945
  - diagnóstico diferencial con la pancreatitis crónica, 946
  - manifestaciones clínicas, 946, 946
  - necrosis grasa, 18-19, 19, 944, 945
  - necrotizante, 944, 944, 945
  - patogenia, 944-946, 945
  - crónica, 946-948
    - diagnóstico diferencial con la pancreatitis aguda, 947
    - hereditaria, 96
    - manifestaciones clínicas, 948
    - patogenia, 947
- Panencefalitis esclerosante subaguda, 1369
- Paneth, células de, del intestino, 837
- Paniculitis, 1252-1253
  - facticia, 1253
  - nodular febril recidivante, 1254
- Pannus, en la artritis reumatoide, 1294
- Papila óptica, en la retinitis pigmentosa, 1419
- Papiledema, 1422, 1422
- Papilitis necrotizante, en la diabetes mellitus, 964
- Papiloma, 278, 278
  - escamoso, 1226
  - esclerosante, de la mama, 1145
  - esófago, 817
  - grandes conductos, de la mama, 1149, 1149
  - naniz, 797
  - pequeños conductos, de la mama, 1145, 1146
  - plexo coroideo, 1396
  - uretra, 1054
- Papilomatosis, 1218
  - laringe, 799
  - pezón, 1149
- Pápula, 1217
- Papulosis bowenoide, 1058, 1254
- Paracetamol, reacciones adversas, 439
  - lesión celular, 15-16
  - necrosis hepática, 439
- Parafimosis, 1056
- Paraganglioma, 802, 802, 1209
- Paraganglios, sistema de, 1208, 1209
- Parálisis
  - agitante, 1381-1382
  - cerebral, 1348
  - periódica tirotoxic, 1335
  - supranuclear progresiva, 1335
- Paramiotonía congénita, 1331
- Paramixovirus, en la enfermedad de Paget, 1270
- Paraparesia espástica tropical, 333, 1368
- Paraqueratosis, 1217
- Parásitos, intestinales, 845
- Parkinson, enfermedad de, 13421, 1381-1382, 1382
- Paroniquia, 389
- Parotiditis, 393
  - virus, 3531, 392-393, 1071
- Párpados, carcinoma sebáceo, 1228
- Partículas, en el aire, 4401, 441
- Parvovirus, 3531
  - B19, infección transplacentaria por, 497, 497
- Patau, síndrome de, 182-184, 183
- Paterson-Kelly, síndrome de, 791, 812
- Patogenia, 2
- Patrón en cielo estrellado, en el linfoma de Burkitt, 693, 694
- Pautrier, microabsceso de, 1236, 1236
- Paxilina, 108, 108
- PCP (fenciclidina), 4351
- Pecas, 1219
- Pediculosis, 1256-1257, 1257
- Pelagra, 474, 474
- Peligros de la agricultura, 446-448, 4471
- Peliosis hepática, 921
- Pelizaues-Merzbacher, enfermedad de, 1389
- Pelvis renal, 972
  - cálculos, 1032, 1033
  - carcinoma urotelial, 1036-1037, 1037
- Pene, 1055-1058
  - anomalías congénitas, 1055-1056
  - carcinoma, 1058, 1058
    - in situ, 1057-1058, 1057
  - condiloma acuminado, 1056, 1056, 1057
  - epispadias, 1056
  - eritroplasia de Queyrat, 1057-1058
  - fibromatosis, 1308
  - fimosi, 1056
  - hipospadias, 1056
  - inflamación, 1056
  - papulosis bowenoide, 1056, 1254
  - tumores, 1056-1058, 1056, 1057
- Penetrina, de *Trypanosoma cruzi*, 415
- Pénfigo, 7921, 1247, 1247, 1248
  - eritematoso, 1247
  - foliáceo, 1247
  - vegetante, 1247
  - vulgar, 213, 1247, 1247, 1248
- Penfigoide ampolloso, 7921, 1248, 1249

- Penicilina, en la anemia hemolítica por anticuerpos calientes, 650
- Pentamidina, diabetes mellitus de tipo I, 957
- Pepsinógeno, 822
- Peptostreptococcus*, 391
- Perforina, en la apoptosis, 25  
de los linfocitos T citotóxicos, 220
- Pericardio, alteraciones, 616-618, 616t, 617  
lesión por radiación, 453, 453
- Pericarditis, 616-618, 616t, 617  
esclerosis sistémica, 244  
hemorrágica, 617  
tras el infarto de miocardio, 590-592, 591  
urémica, 1006
- Pericitos, de la retina, en la diabetes mellitus, 1417
- Perimisis, 1319
- Perineurio, 1317
- Periostitis, sifilítica, 386
- Peristalsis, intestinal, 839
- Peritoneo, 876-878  
inflamación, 876  
mesotelioma, 786
- Peritonitis, 877  
adherencias, 860, 860  
tuberculosa, 877
- Permeabilidad vascular, en la inflamación, 56-59, 57, 58
- Peroné, fractura, 1274, 1275
- Peroxidasa tiroidea, anticuerpos frente a, en la tiroiditis de Hashimoto, 1179
- Peróxido de hidrógeno, 13, 14. Véase también *Radicales, ácidos*  
inflamación, 81
- Peso corporal  
exceso de, 477-481, 478, 479  
al nacer, 486-487, 487  
pérdida de, en el hipertiroidismo, 1176
- Peste, 409-410  
bubónica, 409-410
- Pesticidas, 446-447, 447t
- Petequias, 125, 126  
en la púrpura trombocitopénica idiopática, 667
- Petróleo, productos, en las enfermedades por exposición laboral, 443t, 443
- Peutz-Jeghers, síndrome de, 863, 864
- Peyer, placas de, 838
- Peyronie, enfermedad de, 1308
- Pezón(es), 1138  
adenoma, 1149  
enfermedad de Paget, 1153  
inversión congénita, 1140  
papilomatosis, 1149  
supernumerario, 1140
- Phlegmasia alba dolens*, 557
- pH, en la lesión celular, 11
- Picadura  
de abeja, 1255-1257  
de artrópodo, 1255-1256  
de avispa, 1255-1257  
de chinche, 1255-1257  
de ciempiés, 1255-1257  
de garrapata, 1255-1257  
de insecto, 1255-1257  
de mosca, 1255-1257  
por mosquito, 1255-1257
- Pick, enfermedad de, 1381
- Pickwick, síndrome de, 480
- Picnosis, en la necrosis, 11, 18
- Pic  
de atleta, 1255  
de trinchera, 460
- Piel, 1215-1257  
acantosis nigricans, 340, 341t, 1225-1226  
acné vulgar, 1251-1252, 1252  
arriboflavinosis, 474  
aspecto en piel de naranja, 1159  
carcinoma  
basocelular, 1231-1232, 1232  
de células de Merkel, 1232  
epidermoide, 283, 283, 329, 1229-1231, 1231  
in situ, 1230  
déficit de cinc, 477, 478  
dermatitis  
atópica, 1241t  
por fármacos, 1241t  
de contacto, 220, 220, 1241t, 1240-1241, 1241  
herpetiforme, 1249-1250, 1250  
por irritación, 1241  
dermatofibroma, 1232-1233, 1233  
dermatofibrosarcoma protuberante, 1233  
dermatomiositis, 244-245, 245  
dermatosis inflamatorias, 1239-1246  
agudas, 1239-1242, 1239, 1240, 1241t, 1241  
crónicas, 1243-1246, 1243, 1245  
eccema, 1240-1241, 1240, 1241t, 1241  
enfermedades  
ampollosas, 1246-1251, 1246-1251  
de Graves, 1182  
epidermolisis ampollosa, 1250, 1251  
erisipela estreptocócica, 390, 390  
eritema  
crónico migratorio, 390  
indurado, 1251-1253  
multiforme, 1242, 1243  
nodoso, 1252-1253  
erupción variceliforme de Kaposi, 382  
esclerosis sistémica, 243, 243  
filariasis, 420, 420  
función  
de barrera, 356  
protectora, 1215-1218, 1216, 1217  
hipertiroidismo, 1176  
histiocitoma fibroso benigno, 1232-1233, 1233  
histiocitosis X, 1234-1236, 1235  
ictiosis, 1238, 1238  
impétigo, 1254  
infección  
por hongos, 1255  
por el virus del papiloma humano, 1253-1254, 1254  
infestación por  
ácaros, 1257, 1256  
piojos, 1255-1257, 1257  
insuficiencia de la corteza suprarrenal, 1204  
lesión por radiación, 453, 453, 454  
linfoma de células T, 701, 1236, 1236  
liquen plano, 1244, 1245  
lupus eritematoso, 1245-1246, 1245, 1246  
sistémico, 237, 238  
mastocitosis, 1237-1238, 1237  
melanoma, 329, 1222-1224, 1223, 1224  
micosis fungoides, 1236, 1236  
mollusco contagioso, 1254, 1255
- pelagra, 474, 474  
pénfigo, 1247, 1247, 1248  
penfigoide ampoloso, 1248-1249, 1249  
picaduras por artrópodos, 1255-1257  
pólipo fibroepitelial, 1226  
porfiria, 1251, 1251  
psoriasis, 1243-1244, 1243, 1244  
quemaduras, 458  
infección por *Pseudomonas*, 398  
queratosis  
actínica, 1229, 1230  
seboreica, 1224-1225, 1225  
quiste epitelial, 1226  
radiación ultravioleta, 329  
sarcoidosis, 767  
síndrome de  
Ehlers-Danlos, 160  
McCune-Albright, 1287  
trastornos de la pigmentación, 1218-1224, 1218, 1220, 1221t  
tumores  
de los anejos (anexiales), 1227-1228, 1228, 1228t, 1229  
epiteliales benignos, 1224-1228, 1225, 1227-1229, 1228t  
vasculares, 559-563, 559, 562, 565, 1234  
urticaria, 1239, 1239  
verrugas, 1253-1254, 1254  
xantoma, 1234
- Pielonefritis, 1014-1018, 1015-1017  
aguda, 1016-1018, 116, 117  
crónica, 1018-1019, 118, 119  
diabetes mellitus, 964  
necrosis papilar, 1006, 1018  
obstructiva, 1007  
reflujo vesicoureteral, 1015-1016, 1016  
xantogranulomatosa, 1019
- Pierna(s)  
arqueadas, en el déficit de vitamina D, 470, 471  
lechosa, 557  
tromboflebitis, 557  
venas varicosas, 556-557, 556
- Pigmentación, trastornos, 1218-1224, 1218, 1220, 1221t, 1222-1224  
en la insuficiencia corticosuprarrenal, 1207
- Pigmento  
acumulación celular de, 45, 45, 46  
cálculos de la vesícula biliar con, 932-933, 933  
colelitiasis por, 932-933, 933
- Pili, de las bacterias, 363, 363
- Pinealoma, 1213
- Pineoblastoma, 1213, 1399
- Pineocitoma, 1213, 1399
- Pinguécula, 1409, 1409
- Pinocitosis, 27
- Piojos, 1255-1257, 1257
- Pionefrosis, 1017
- Pírosis, 810
- Placa(s), 1217  
amarilla, 1350  
de ateroma, 42, 526-529, 526, 528, 536  
calcificación, 527  
características histológicas, 527, 528  
centro necrótico, 526, 526, 528  
componentes, 527, 526, 528  
distribución, 527  
efectos del flujo sanguíneo, 133, 136  
hemorragia en el interior, 527

- en la isquemia miocárdica, 580, 581, 582t  
recubrimiento fibroso, 526, 526, 528, 536  
renal, 1029, 1030  
rotura, 527  
tamaño, 526, 526  
trombosis, 527
- de crecimiento, hueso, 1263, 1264  
enfermedad de Alzheimer, 1378, 1379  
esclerosis múltiple, 1374, 1375, 1376  
kuru, 1372, 1373  
pleurales, 765, 765
- Placenta**  
accreta, 1127  
alteraciones, 1126-1127, 1127, 1128  
anatomía, 1127  
crecimiento intrauterino retardado, 487, 488  
inflamación, 1127, 1128  
mosaicismo, en el crecimiento intrauterino retardado, 487, 488  
preeclampsia, 1127, 1130, 1129  
transmisión de infección, 356, 497, 497
- Plaquetas**, alteraciones, hemorragia, 664-668, 665t  
activación, en la hemostasia, 126, 127  
adhesión, 129, 129  
a la matriz extracelular, 129, 129  
agregación, 129, 130  
en el síndrome hemolítico-urémico, 1028  
trastornos, 668  
contracción, 129  
destrucción inmunitaria, 666-668  
efectos de la aspirina, 668  
formación, 633  
gigantes, en la trombocitosis esencial, 715, 715  
glomerulonefritis, 988  
gránulos  
alfa, 128  
delta (cuerpos densos), 128  
hemostasia, 126-130, 127-130  
inhibición, 128  
liberación de serotonina, 71, 82t  
secreciones, 129, 668
- Plasmablastos**, 695  
**Plásmidos**, 353  
**Plasmina**, en la coagulación, 131, 132  
en la inflamación, 72, 73  
**Plasminógeno**, en la coagulación, 132, 133  
**Plasmocitoma**, 686t, 697  
de la nariz, 797-798  
**Plasmodium falciparum**, 358t, 411-412, 412, 413  
ciclo vital, 411-412, 412  
**Plasmodium malariae**, 358t  
**Plasmodium ovale**, 358t  
**Plasmodium vivax**, 358t  
**Plásticos**, en las enfermedades por exposición  
laboral, 443, 443t  
**Plata**, tinciones de, 365, 366t  
**Platibasia**, en la enfermedad de Paget, 1271  
**Pleura**, 783-786  
carcinoma metaplásico, 784-785  
derrame, 783-784, 783t  
insuficiencia cardíaca derecha, 578  
lupus eritematoso sistémico, 239  
fibroma, 785  
gas, 784  
inflamación, 239, 783, 783t  
mesotelioma, 785, 785, 786  
placas, en la asbestosis, 765, 765  
tumores, 784-785, 785, 786
- Pleuritis**, 783-784, 783t  
en el lupus eritematoso sistémico, 239
- Plexo(s)**  
de Auerbach, ausencia, 839-840  
coroides, carcinoma, 1396  
papiloma, 1396  
**Plexopatía braquial**, asociada a tumores, 1326  
**Pliegues**, del estómago, 821, 831-832, 832  
**Plinfocitos**, 698  
**Plomo**, intoxicación por, 444-445, 444t, 445  
**Plummer**, síndrome de, 1184  
**Plummer-Vinson**, síndrome de, 791, 812  
**Pneumocystis carinii**, neumonía por, 403, 404  
en el síndrome de inmunodeficiencia  
adquirida, 263  
**Podocitos**, 973, 988, 988  
**Poliangiitis microscópica**, 544t, 548-549, 549  
**Poliarteritis nudosa**, 246, 544t, 547-548, 547  
**Policistina**, 1, 979, 979  
**Policitemia**, 663, 664t  
vera, 713-714, 714  
**Polidistrofia pseudo-Hurler**, 166t  
**Polígono de Willis**, aneurisma sacular, 1359  
**Polímeros**, en las enfermedades por exposición  
laboral, 443t, 444  
**Polimicrogira**, 1346  
**Polimiositis**, 245-246  
**Polineuropatía**. Véase también *Neuropatía*  
amiloidea, familiar, 1223, 1223t  
infecciosa, 1322-1323  
**Poliomielitis**, 1366  
**Poliovirus**, 353t, 395  
infección del SNC, 1366
- Pólipo(s)**  
colónico, 278, 279  
cuerda vocal, 798  
endocervical, 1092, 1093  
endometrial, 1104, 1104  
esofágico, 817  
fibroepitelial, 1226  
del uréter, 1043  
fibroide, inflamatorio, 837  
gástrico, 983  
intestinal, 862-867, 862-866  
adenomatoso, 862, 862, 864-866, 864-866  
hiperplásico, 862-863, 863  
juvenil, 863, 863  
no neoplásico, 862-863, 863  
de Peutz-Jeghers, 863, 864  
nasal, 795, 795
- Poliposis**  
adenomatosa familiar, 291, 866, 866  
linfomatoide, 699
- Polirradiculoneuropatía**, inflamatoria  
desmielinizante, 1322
- Polvo**, en la enfermedad pulmonar, 754-755, 759, 760t, 762-675
- Pompe**, enfermedad de, 166t, 171, 172, 174, 174t
- Porfiria**, 1251, 1251, 1324t  
**Poroma**, ecrino, 1227  
**Porta hepatis**, 882  
**Potter**, secuencia de (oligohidramnios), 491, 492  
**Pott**, enfermedad de, 372, 1278  
**PRAD 1**, protooncogén, 1193
- Prader-Willi**, síndrome de, 192-193, 192  
**Precalicrefna**, en la inflamación, 72, 73  
**Preeclampsia**, 922, 922, 1127-1130  
**Premadurez**, retinopatía, 1416-1417  
**Presenilina**, en la enfermedad de Alzheimer, 1380, 1380t
- Presión**  
arterial, elevación, 536-538, 538t. Véase también *Hipertensión*.  
normal, 538t  
regulación, 538, 538t  
atmosférica, lesión, 460-461  
hidrostática, edema, 122-123, 122, 123  
osmótica, en el edema, 122, 123
- Prevotella**, 391-392  
**Prinzmetal**, angina de, 582  
**Priones**, enfermedades producidas por, 1342t, 1371-1373, 1372
- Procallo**, 1274
- Procesos**  
precancerosos, 291  
preneoplásicos, 291
- Pro lactina**, tumor secretor de, 1169, 1170  
**Prolactinoma**, 1169, 1770  
**Proliferaciones reactivas pseudosarcomatosas**, 1307  
**Prolinfocitos**, 690  
en la leucemia linfocítica crónica, 689, 689
- Promotores**, en la carcinogénesis, 328  
en la carcinogénesis química, 325, 326, 327
- Propiltiouracilo**, en la enfermedad de Graves, 1183  
inhibición tiroidea, 1175  
**Propionibacterium acnes**, 391, 1252
- Prostaglandina**  
D<sub>2</sub>, 75, 75  
asma, 744  
reacción de hipersensibilidad de tipo I, 210  
E<sub>2</sub>, 75, 75  
F<sub>2</sub>, 75, 75  
G<sub>2</sub>, 75, 75  
H<sub>2</sub>, 75, 75  
I<sub>2</sub> (prostaciclina), 75, 75  
síntesis de, 75, 75
- Próstata**, 1069-1077, 1069  
carcinoma, 1073-1077, 1074, 1075  
antígeno prostático específico, 1077  
etiología, 1073-1074  
evolución clínica, 1076-1077, 1076  
factores geográficos, 288-289, 291  
grado histológico, 1075, 1076  
incidencia, 290  
infiltración perineural, 1075, 1075  
metástasis, 1074, 1075, 1076  
morfología, 1074-1075, 1075  
tratamiento, 1077  
hiperplasia nodular, 1071-1073, 1071-1073  
etiología, 1071  
evolución clínica, 1072-1073  
incidencia, 1071  
morfología, 1071-1072, 1072, 1073  
patogenia, 1071, 1071  
inflamación, 1070-1071, 1070  
neoplasia intraepitelial, 1075
- Prostatitis**, 1070-1071, 1070
- Proteasas**, ácidas, 80  
angiogénesis, 112  
elaboración tumoral de, 322-323  
inflamación, 71-74, 71, 72, 82t



- lesión celular, 6, 6  
neutras, 80
- Proteasoma, en la atrofia, 38
- Proteína
- 22 de la mielina periférica, 1316
  - enfermedad de
    - Charcot-Marie-Tooth, 1324
    - Dejerine-Sottas, 1325
  - 4.1, gen de la, 1571
  - $\beta_2$  del amiloide, 269
  - ácida fibrilar glial, 1296, 1296
  - de ácido gamma-carboxiglútmico (GLA) de la matriz, en la calcificación distrófica, 47
  - activadora de
    - la GTPasa, 100
    - los gangliósidos, déficit de, 166, 166t, 167
  - acumulación celular de, 42-44, 43
  - degradación, 38, 44
  - desnaturalización, en la necrosis, 17, 17
  - enlaces cruzados, en la apoptosis, 21
  - glucosilación no enzimática, en la diabetes mellitus, 958-959, 959, 960t
  - hidrólisis, en la apoptosis, 21
  - hueso, 1261-1262, 1262t
  - de la matriz celular, 108
  - plegamiento, defectos, 43, 44
- Ail, *Yersinia pseudotuberculosis*, 377
- de aumento de la permeabilidad bactericida (BPIP), fagocitosis, 69
- básica
- de la mielina, 1316
  - principal, 68
- de Bence-Jones, amiloidosis, 269-270
- mieloma múltiple, 697, 1023, 1024
- C, activación, 128
- en la coagulación, 131-132, 132
  - reactiva, estado febril, 91
  - infarto de miocardio, 533
- de fase aguda, 91
- de fijación de repeticiones de telómeros, en la estabilización del telómero, 50, 50
- HBx, cáncer hepático, 333
- INKe, 300
- M, de los estreptococos, 389
- de la matriz celular, 108
- en la angiogénesis, 112
- de la mielina cero, 1316
- enfermedad de
  - Charcot-Marie-Tooth, 1324
  - Dejerine-Sottas, 1325
- morfogenéticas óseas, metaplasia, 40
- priónica, 352, 1371, 1372
- proteolípídica, en la enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, 1389
- raf, 100
- ras, activación de la, 100
- Rb, en la regulación del ciclo celular, 103
- S, en la coagulación, 131
- SAA, en la amiloidosis, 271, 27154
- de shock-calor, 44
- tuberculosis, 370
- SPARC (proteína secretada ácida y rica en cisteína) (osteonectina), 108
- de transporte de la glucosa (GLUT), 954
- Proteinosis alveolar, 772-773, 772
- Proteinuria, 976
- drepanocitosis, 1030
- gotas de reabsorción de proteína en el túbulo renal, 43, 43
- lesión tubular renal y, 990-991, 990
- mieloma múltiple, 1023
- síndrome nefrótico, 994-995
- Proteoglucanos, de la matriz extracelular, 108
- Prótesis valvular cardíaca, 607, 607, 607t
- Proteus*, 354t
- en la pielonefritis, 1019
- Protooncogén(es), 98, 296
- amplificación, 304, 304
  - antigenicidad, 335
  - factores de crecimiento, 296-297, 297t
  - mutagénesis por inserción, 296
  - proteínas de
    - transcripción nuclear, 297t, 300
    - transducción de señal, 297t, 298-300
  - RET, 1187, 1190, 1212
  - transformación en oncogenes, 302-304, 303, 304, 304t
- Protozoos, 356, 358, 358t
- infección del
  - aparato digestivo, 379-380, 380, 381, 845, 846
  - SNC, 1370-1371, 1371
- Protrombina, en la coagulación, 130, 132
- Proyecto Genoma Humano, 117
- Prueba
- de sobrecarga de glucosa, diabetes mellitus, 954
  - de supresión con dexametasona, diagnóstico del síndrome de Cushing, 1155
- Prurito, en la colestasis, 886
- Pseudoaneurisma, 551
- Pseudoartrosis, 1274
- Pseudogota, 911, 1302, 1302
- Pseudohermafroditismo, 187
- Pseudohipoparatiroidismo, 1196
- Pseudonixoma peritoneal, 1116, 1116
- Pseudomonas aeruginosa*, 354t, 398-399, 399
- factores de virulencia de, 399
  - fibrosis quística, 506-507
- Pseudomonas cepacia*, en la fibrosis quística, 508
- Pseudomonas mallei*, 354t
- Pseudomonas pseudomallei*, 354t
- Pseudo-Pelger-Huët, células, en los síndromes mielodisplásicos, 710, 710
- Pseudópodos, de los leucocitos, 64, 66
- Pseudoquistes, pancreáticos, 946, 948, 948
- Pseudorrosetas, perivasculares, 1395, 1396
- Pseudosarcomatoso, proliferaciones reactivas, 1307, 1307
- Psoriasis, 1243-1244, 1243, 1244
- Pterigium, 1409
- Pulmonar. Véase también *Pulmón(es)*
- Pulmón(es), 727-786
- absceso, 753, 754
    - estafilocócico, 389, 389
  - adenocarcinoma, 775-777, 777
  - del aire acondicionado, 769
  - alteraciones congénitas, 729
  - apoplejía sanguínea, 728
  - atelectasias, 729-730, 729
  - bronquiolitis obliterante con neumonía organizada, 770-771, 770-771
  - bullas, 741, 741
  - cáncer sobre cicatriz, 775
  - carcinoma, 774-780
- bronquioloalveolar, 780, 780
- de células
  - grandes, 777, 777
  - pequeñas, 776-778, 777
- clasificación, 775-776, 775t, 776, 777
- consumo de cigarrillos y, 431t, 432
- diseminación, 776-777, 776
- epidermoide, 776-777, 777
- estadios, 778, 778t
- etiología, 774
- evolución clínica, 778-779, 779, 779t
- genética molecular, 775
- glutación-s-transferasa, 326
- gen P-450, 326
- incidencia del, 290
- metastásico, 782, 782
- neuropatía periférica, 1327
- no de células pequeñas, 776
- síndrome
  - miastémico de Lambert-Eaton, 1336
  - paraneoplásico, 340, 341t, 779-780
  - de vena cava superior, 778
  - tasas de mortalidad, 289, 290, 778-779
  - en los trabajadores del amianto, 765
- del cervicero, 402, 402
- colapso, 729-730, 729
- congestión, 124
- del criador de aves, 460t
- displasia inducida por oxígeno, 499
- edema, 124, 730, 730t
- embolia, 732-735, 734
- enfermedad
  - del colágeno vascular, 772
  - intersticiales difusas del, 758-773, 759t. Véanse también las enfermedades específicas, p. ej., *Neumocitosis* de la membrana hialina, 497-499, 498
  - obstruiva crónica, 737-748, 737t. Véanse también las enfermedades específicas, p. ej., *Fenfitema*
- enfisema, 741
- congénito, 741
  - obstruivo, 741
  - relacionado con la edad, 741
- esclerosis sistémica, 244
- fibrosis, 768-769, 768
- quística, 505, 507, 508, 508
- filariasis, 420
- gangrena, 754
- del granjero, 769, 750t
- hamartoma, 782
- hemorragia, 771, 771
- hemosiderosis, 727
- induración parda, 730
- infarto, 142, 733-734, 734
- infección, 368-374, 748-752
- bacteriana, 369-373, 371-373, 748-752. Véase también *Neumonía bacteriana*
  - Coccidioides immitis*, 374, 375
  - fibrosis quística, 506-508, 507, 508
  - fúngica, 373-374, 374
  - Haemophilus influenzae*, 370
  - Histoplasma capsulatum*, 373, 374
  - Mycobacterium avium*, 373, 373
  - Mycobacterium tuberculosis*, 371-372, 372. Véase también *Tuberculosis*
  - rinovirus, 368, 369
  - viral, 368, 369
  - virus de la gripe, 369

- insuficiencia cardíaca izquierda, 577  
 lactante pretérmino, 489, 489  
 lesión alveolar difusa del, 731-732. Véase también *Síndrome de dificultad respiratoria del adulto*  
 lóbulos, 728  
 lupus eritematoso sistémico, 240  
 maduración, 489, 489  
 metástasis, 782, 782  
 neumooniosis, 760-766, 759, 762, 760t  
 neumonitis  
   por hipersensibilidad, 644, 769  
   intersticial descamativa, 769, 770  
 ocmopatía inducida por  
   fármacos, 773, 774t  
   radiación, 453, 773  
 normal, 727-729, 728  
 en panal, 768  
 paredes alveolares, 728, 728  
 proteinosis, 772, 772  
   alveolar, 772, 772  
 quemaduras, 459  
 quistes, 729  
 del recogedor de hongos, 769  
 sarcoidosis, 766-767, 767  
 secuestros, 729  
 shock, 144-146  
 sífilis congénita, 386  
 síndrome de dificultad respiratoria del neonato, 497-499, 498  
 surfactante (agente tensoactivo), 498-499, 498  
 trasplante, 773-774, 774  
 tuberculosis, 754-757. Véase también *Tuberculosis*  
 tumor  
   carcinoide, 781, 781  
   neuroendocrinos, 780-782, 781  
   unidad respiratoria terminal, 728, 739  
 Purinas, metabolismo, 1299, 1300  
 Púrpura, 125  
   de Henoch-Schönlein, 544t, 1003  
   hemorragia, 664  
   manifestaciones renales, 1007-1008  
   no trombocitopénica, 665  
   idiopática, 666-667  
   trombocitopénica, 665-666  
   trombótica, 1029  
 Pus, 56  
 Pústula, 1217  
  
 Querilosis, arriboflavinosis, 474  
 Queloides, 117, 118  
 Quemaduras, 458-459  
   ampollas, 89, 90  
   coagulación intravascular diseminada, 672, 672  
   eléctricas, 460  
   *Pseudomonas aeruginosa*, 398  
   úlceras de Curling, 830  
 Quimodectoma, 1211  
 Queratina, tinción para la, 343, 343  
 Queratinocitos, 1216, 1216  
 Queratitis, 1410-1411  
   disciforme, 1410-1411  
   epitelial, herpes, 382  
   del estroma, herpes, 382  
   sífilítica, 386  
  
 Queratoacantoma, 1226, 1227  
 Queratoconjuntivitis seca, 802. Véase también *Sjögren, síndrome de*  
 Queratocono, en la trisomía 21, 1408  
 Queratomalacia, 1409  
 Queratosis, actínica, 1229, 1230  
   folicular, invertida, 1225  
   seborreica, 1224-1225, 1225  
 Quilocele, 1069  
 Quiloperitoneo, 558  
 Quilotórax, 558, 784, 783t  
 Quimiocinas, 77  
   C-C, 79  
   C-X-C, 79  
   CX<sub>3</sub>C, 79  
   C, 79  
   glomerulonefritis, 989  
   inflamación, 79, 79t, 82t  
 Quimiotaxis, leucocitos, 61, 64, 66  
 Quimioterapia  
   efectos pulmonares, 773, 773t  
   fracción de crecimiento del tumor, 320, 320  
   neutropenia, 677-678  
   rescate con células precursoras, 225  
   resistencia de las células tumorales, 310  
 Quinta enfermedad, 497, 497  
 Quiste  
   azul en cúpula, 1143, 1143  
   Baker, 1303  
   Bartolino, 1084  
   braquial, 801  
   broncogénico, 729  
   coledociano, 937  
   coloide, ventrículo cerebral, 1396  
   conducto  
     de Gartner, 1090  
     tirogloso, 801  
   dermoide, 1226  
   *Echinococcus granulosus*, 417-418  
   enfermedad de von Hippel-Lindau, 948  
   epitelial, 1226  
   de la piel, 1226  
   hepático, 917-918, 918  
   inclusión, epidérmico, 1226  
   linfoepitelial, 801  
   luteínicos de la granulosa, 1111  
   mamario, 1143, 1143  
   mesentérico, 877  
   odontogénico, 794  
   ovárico, 1111, 1111  
   pancreático, 948  
   pilar, 1226  
   renal, 978-982, 979, 980, 982, 983t  
   sinovial, 1303  
   suprarrenal, 1207  
   tímico, 722  
   tiroideo, 1186, 1191  
   triquilemal, 1226  
   tubárico, 1110  
   del uraco, 1045  
   urteral, 1043, 1043  
   vaginal, 1090  
  
 Rabdomioma, cardíaco, 620  
 Rabdomiosarcoma, 282, 513t, 1311, 1311t  
   alveolar, 1310, 1311t  
   embrionario, 1310, 1311t  
   vagina, 1091, 1091t  
  
 vejiga, 1052  
 pleomórfico, 1311  
 Rabia, virus de la, 353t, 1367  
 Rad, 449  
 Radiación  
   electromagnética, 449  
   carcinogénesis, 329-330  
   dermatitis por, 453, 453  
   efectos biológicos, 449-450  
   carcinoma de tiroides, 1187  
   efectos sobre  
     feto, 493  
     SNC, 1391  
   lesiones, 448t, 449-454  
     agudas, 450, 450t, 451t, 452  
     alteraciones del crecimiento, 452  
     alteraciones del desarrollo y, 452  
     aparato digestivo, 454  
     cardíacas, 453, 453  
     cutáneas, 453, 453  
     desarrollo tumoral, 451-452  
     esofágicas, 816  
     fibrosis, 450  
     gonadales, 454  
     intestinales, 846  
     de la mama, 454, 454  
     mecanismos celulares, 450-451, 450t  
     mutaciones, 452  
     oculares, 454  
     pulmonares, 453, 773  
     renales, 454  
     retardadas, 450t, 452-454, 453  
     sistema nervioso central, 454  
     sistema urinario, 454  
     vasculares, 452, 453  
   origen, 448-449, 448t  
   potencial carcinógeno, 330-330  
   ultravioleta, en la carcinogénesis, 329  
   lesiones, 452-453, 455t, 455  
   lupus eritematoso sistémico, 234, 235  
   enfermedad por, 451  
   ionizante. Véase *Radiación*  
   ultravioleta, 454-455  
     carcinogénesis, 329  
     efectos cutáneos, 454-455, 455t, 455  
     lupus eritematoso sistémico, 234, 237  
 Radicales  
   bioxilo, 13, 14. Véase también *Radicales, libres*  
   inflamación, 82-83  
   libres, lesión celular, 5-6, 6, 11, 13-16, 14-16, 50, 51  
   derivados del oxígeno, 81-82  
   generados por  
     energía radiante, 13  
     reacciones de oxidación, 13, 14  
   inactivación, 13-15  
   metabolismo detoxificante, 428, 429  
   pancreatitis crónica, 947  
 Radón, en el aire, 442, 443t  
   en el cáncer, 292t  
 Ramsay-Hunt, síndrome de, 396  
 Raquitismo, 158t, 468-471, 468t, 1271-1272  
 Rasgo de células falciformes, 153-154  
 Ratón transgénico, 150  
 Raynaud, fenómeno de, 551  
 Rayos X, en la carcinogénesis, 329-330  
 Reacción  
   axonal, 1341

- en cadena de la polimerasa (PCR), en los trastornos genéticos, 193-196, 194, 197  
 en el diagnóstico de los tumores, 344  
 de fase tardía, en el asma, 744  
 de Fenton, 13, 14  
 de hipersensibilidad, 208-227  
 lesión celular, 4  
 provocadas por fármacos, hemorragia, 664  
 rechazo de trasplante, 221-226, 222, 223  
 tipo I (anafílica), 196, 209, 209-213, 209t  
 anticuerpos IgE, 210, 211, 212  
 asma, 744  
 eosinófilos, 212  
 local, 213  
 mastocitos, 210, 211, 212, 212t  
 mediadores primarios, 210, 212t  
 sistémica, 213  
 tipo II (citotóxica), 209, 213-215, 209t  
 dependiente de anticuerpos, 213, 319  
 dependiente del complemento, 213, 214  
 mediada por anticuerpos, 214, 214, 215  
 tipo III (mediada por inmunocomplejos), 209, 215-218, 209t, 215t, 218, 218  
 local, 218, 218  
 sistémica, 215-218, 216, 217  
 tipo IV (celular), 209, 218-220, 209t  
 citotoxicidad mediada por las células T, 220  
 tipo retardado, 218-220, 219, 220  
 leucemoide, 91, 679  
 transfusional, 213. Véase también *Reacción, de hipersensibilidad, tipo II*
- Receptor(es), 98-100, 99, 100  
 acetilcolina, pérdida de, mediada por mecanismos inmunitarios, 1335  
 angiopoyetina, 112  
 autofosforilación, 99, 100  
 de células  
 B, 203  
 T, 202-203, 203  
 citocinas, 99, 99  
 del complemento, fagocitosis, 64  
 dimerización, 99, 100  
 factor  
 de crecimiento del endotelio vascular, 112  
 de necrosis tumoral, en la apoptosis, 25, 26  
 de transformación del crecimiento-b, en el cáncer, 311  
 de la hormona estimulante del tiroides  
 tiroiditis de Hashimoto, 1178  
 LDL, gen codificador, 156, 164-165, 164, 158t  
 ligados a la proteína G (espaciado de 7), 99-100, 101  
 serpiente, 79  
 Tie2, 112  
 tirosina cinasa, 98, 100  
 vitamina D, 158t
- Recto, irrigación, 837  
 Recuento plaquetario, 664  
 Reducción-oxidación, reacción de, en la generación de radicales libres, 13, 14  
 Reed-Sternberg, célula de, en la enfermedad de Hodgkin, 702, 703
- Reflujo  
 gastroesofágico, 814-815, 814  
 esclerosis sistémica, 244  
 vesicoureteral, 1015, 1016  
 congénito, 1044
- Refsum, enfermedad de, 1324t
- Región(es)  
 supraselar, tumores, 1173  
 de tinción homogénea, amplificación de protooncogenes, 304, 304
- Reid, índice de, en la bronquitis, 743
- Reis-Bücklers, distrofia de, 1411
- Reiter, síndrome de, 383, 1297
- Rem, 449
- Renal. Véase también *Riñón*.
- Renina-angiotensina, sistema de la, en la hipertensión, 538, 1025
- Reparación tisular, 95-120, 118. Véase también *Crecimiento celular. Heridas, curación*  
 angiogénesis, 110-112, 111, 112, 113t  
 curación de heridas, 114-118, 115, 116  
 fibrosis, 113, 113t  
 remodelación, 113-114, 114
- Repeticiones  
 de microsarélite, en el análisis de ligamiento génico, 197, 197
- Resfriado común, 368, 369, 795
- Restrictocina, 402
- Retención de agua, en el edema, 124
- Reticulina, anticuerpos frente a la, en la dermatitis herpetiforme, 1250
- Retículo endoplásmico, liso, hipertrofia, 28, 28
- Retina, 1416-1422. Véase también *Retinopatía*.  
 alteraciones relacionadas con la rubéola, 1409  
 anomalías congénitas, 1408  
 capas, 1416, 1416  
 enfermedad de Tay-Sachs, 166  
 fibroplasia, 1418  
 neovascularización, 1418  
 sarcoidosis, 1412
- Retinitis  
 pigmentosa, 1419  
 proliferante, 1418
- Retinoblastoma, 512t, 1421-1422, 1421  
 factores genéticos, 291, 157t  
 hipótesis de los dos golpes, 304-305, 306  
 patogenia, 304-305, 308, 306
- Retinoides, 465-466, 465. Véase también *Vitamina A*
- Retinopatía, arteriosclerótica, 1419  
 diabetes mellitus, 1417-1418, 1417, 1418  
 hipertensiva, 1418  
 pigmentaria, 1419  
 prematuro, 499, 1416-1417  
 proliferativa, 1418
- Retraso  
 de anafase, 179  
 del crecimiento intrauterino (RCIU), 487-488, 488  
 mental, en el síndrome del cromosoma X frágil, 188  
 en la trisomía 21, 181
- Retroperitonitis esclerosante, 877
- Revestimiento fibroso, placa de ateroma, 524, 525, 526, 536
- Royce, síndrome de, 906
- Rhizopus, 403
- Rhopry, de *Plasmodium falciparum*, 411
- Riboflavina, 473
- Richter, síndrome de, 690
- Rickettsia prowazekii*, 352t
- Rickettsia*, especies de, 355, 354t
- Rickettsiosis pustulosa, 407t
- Riedel, tiroiditis de, 1181
- Rinitis, 795  
 alérgica, 795
- Rinovirus, 368, 369, 353t
- Riñón  
 adenoma papilar, 1033  
 agenesia, 977  
 amiloidosis, 272, 273, 272, 1010  
 asociada a diálisis, 270, 269t  
 angiomiolipoma, 1034  
 anomalías congénitas, 977-982, 983t  
 aporte sanguíneo, 972  
 arteriosclerosis hialina, 1024, 1025  
 cálculos, 977, 1032-1033, 1032t, 1033  
 hiperparatiroidismo, 1195  
 hiperuricemia, 1022, 1022  
 cálices, 972  
 carcinoma, 1034-1037, 1035-1037. Véase también *Carcinoma, renal*  
 cicatrices, en la pielonefritis, 1018, 1018, 1019  
 corteza, 972  
 necrosis, 1030, 1030  
 crioglobulinemia mixta esencial, 1010  
 depósito de calcio, 1023  
 diabetes mellitus, 962-963, 963, 964, 1008-1010, 1009  
 diálisis, 982, 983t, 1006  
 amiloidosis asociada, 270, 269t  
 discrasia de células plasmáticas, 1010  
 displasia, quística, 978, 979  
 drepanocitosis, 1029-1030  
 ectópico, 978  
 endocarditis bacteriana, 1008  
 enfermedad  
 nteroembólica, 1029, 1029  
 poliúística autosómica dominante, 978-981, 979, 980, 983t  
 poliúística autosómica recesiva, 981, 983t  
 quística, 978-982, 983t  
 asociada a diálisis, 982, 983t  
 autosómica dominante, 978-981, 979, 980, 983t  
 autosómica recesiva, 981, 983t  
 displásica, 978, 979  
 medular, 981-982, 982  
 simple, 983t, 982  
 esclerosis sistémica, 243-244  
 en esponja medular, 981, 983t  
 estructura, 972-975, 973-975  
 fibroma, 1034  
 glomérulo(s) del, 972-975, 973-975. Véase también *Glomerulonefritis*.  
*Glomérulo(s)*  
 gota, 1301, 1303  
 granulomatosis de Wegener, 550, 1010  
 hamartoma, 1034  
 herradura, 978  
 hipertensión, 539, 539  
 hipoplasia, 978  
 infarto, 142, 1030  
 insuficiencia  
 aguda, 976  
 calcificación metastásica, 48  
 crónica, 976, 977, 977t  
 hiperparatiroidismo, 667, 1006, 1196  
 microangiopatía trombótica, 1027-1030, 1027, 1029  
 necrosis (uhular aguda, 1011-1013, 1012, 1013  
 posparto, 1029

- cardíaca  
derecha, 578  
izquierda, 577
- intersticio, 975. Véase también *Nefritis, tubulointersticial*
- lactante pretérmino, 489
- lesión  
inducida por analgésicos, 439, 1020-1021, 1021, 1022t  
isquémica, 1011-1013, 1029, 1012, 1013 por radiación, 454  
lupus eritematoso sistémico, 235-236, 236, 1004, 1004, 1007
- médula, 972  
enfermedad quística, 981-982, 982, 983t
- metabolismo de la vitamina D, 467
- mieloma múltiple, 696, 1010, 1023, 1024, 1023t
- nefropatía, inducida por analgésicos, 439, 1020, 1020-1021, 1021, 1022t  
congénita, 977-982, 979, 980  
glomerular, 982-1010, 984t. Véase también *Glomerulonefritis, Glomérulo(s)*
- manifestaciones  
clínicas, 976-977, 977t  
esqueléticas, 1274  
neoplásica, 1033-1037. Véase también *Carcinoma, renal*
- obstructiva, 1030-1033, 1031-1033, 1032t  
quística, 978-982, 983t  
tubular, 1011-1023. Véase también *Necrosis, tubular aguda (NTA); Nefritis, tubulointersticial*
- vascular, 1024-1030. Véase también *Hipertensión; Arteria, renal*
- normal, 972-975, 973-975
- oncocitoma, 1034
- pielonefritis, 1014-1018, 1015-1017. Véase también *Pielonefritis*
- preeclampsia, 1228, 1129
- púrpura de Henoch-Schönlein, 1007-1008
- shock, 144, 146  
trasplante, rechazo, agudo, 223-224, 223 hiperagudo, 221-222
- túbulos, 975, 976  
alteraciones. Véase *Necrosis, tubular aguda (NTA); Nefritis, tubulointersticial*
- tumores, 1033-1037. Véase también *Carcinoma, renal*
- vasos sanguíneos, 972. Véase también *Arteria, renal*
- Ristocetina, prueba de la agregación de, 669
- Ritmos circadianos, infarto de miocardio, 579
- Roce pericárdico, 617
- Rodenticidas, 447t, 448
- Roentgen, 449
- Rokitansky-Asschoff, senos de, 930
- Ronchas (urticaria), 1239, 1239
- Rosenthal, fibras de, 1343
- Rotavirus, 376, 353t, 841, 842t
- Rotor, síndrome de, 887t, 887
- Rubéola, retinopatía de la, 1409
- Russell, cuerpos de, 44
- Salicilismo, 439
- Salmonella*, 354t, 843, 842t  
*Salmonella typhi*, 378t, 378, 354
- Salmonelosis, 378
- Salpingitis, 391-392, 1110  
tuberculosa, 1110
- Salpingo-ovoritis, 1083, 1084
- Sandhoff, enfermedad de, 166t
- Sangre, pérdida. Véase también *Hemorragia*  
anemia, 635-636  
capacidad de transporte de oxígeno, 4  
diseminación de tumores, 287, 288
- Sarcoglucanos, en la distrofia muscular de cinturas, 1330, 1330t
- Sarcoidosis, 766-767, 767, 1412, 1413
- Sarcolema, 1318
- Sarcoma, 286  
botrioides, de la vejiga, 1052  
de la vagina, 1091, 1091t  
cardíaco, 620  
células claras, 1305t  
endometrio, 1109  
Ewing, 1288, 1289  
Kaposi, 562-564, 563, 564  
africano, 562  
síndrome de la inmunodeficiencia adquirida, 264-265, 265  
mania, 1149  
osteogénico, 1280-1281, 1281t  
sinovial, 1305t, 1312, 1312t  
vejiga, 1052
- Sarcómeras, 572, 1318, 1319
- Sarcoplasma, en la distrofia miotónica, 1330
- Sarna, 1256, 1256, 1257
- Schatzki, anillos de, 811
- Schaumann, cuerpos de, 766
- Schistosoma haematobium*, 367, 368  
carcinoma de células transicionales, 1051  
especies, infección, 418-419, 419
- Schwann, células de, 1316-1317, 1317t  
*Mycobacterium leprae*, infección, 1323  
en la neurofibromatosis, 175
- Schwannoma, 1401-1402, 1402t  
maligno, 1402-1403
- Secreción inadecuada de la hormona antidiurética, 1173
- Secretina, 942
- Secuencia  
adenoma-carcinoma, intestino, 867  
congénita, definición, 491, 492
- Secuestrinas, de *Plasmodium falciparum*, 411-412
- Secuestro broncopulmonar, 729
- Segunda neurona motora, 1315-1316, 1316t
- Selectinas, en la adhesión leucocitaria, 59-61, 62, 61t
- Selenio, déficit de, 477-478t
- Seminoma, 280, 281, 1063-1064, 1063t  
diagnóstico diferencial con los tumores de células germinales no seminomatosos, 1067  
espermatocítico, 1064
- Señales intercelulares, 98-101, 100-101  
autocrinas, 98, 98  
endocrinas, 98, 98  
paracrinas, 98, 98  
receptores de superficie celular, 98-100, 99, 100t
- Separaciones endoteliales, inflamación, 56, 58
- Sepsis, en el lactante, 497  
*Listeria*, 400
- Serotonina (5-hidroxitriptamina), en el síndrome carcinoide, 872, 872t
- en la inflamación, 71, 82t
- Serratia marcescens*, 354t
- Sertoli-Leydig, tumor de células de, 1123, 1123t
- Sexo, genético, 186. Véase también *Cromosoma X; Cromosoma Y*  
fenotípico (genital), 187  
gonadal, 186
- Sézary-Lutzner, células de, 1236, 1236t
- Sézary, síndrome de, 687t, 701
- Sherman, paradoja de, en el síndrome del cromosoma X frágil, 188, 189
- Shigella*, 376, 377, 354, 843, 842t, 843
- Shock, 143-146, 143t  
anafiláctico, 143  
cardiogénico, 143, 143t, 590  
endotóxico, 143-144, 143t  
evolución clínica, 146  
fases, 144  
irreversible, 144  
no progresiva, 144  
progresiva, 144  
fracaso multiorgánico, 144  
hemorrágico, 126  
hipovolémico, 126, 143, 143t  
morfología, 146  
neurogénico, 143  
en la pancreatitis aguda, 946  
séptico, 143-144, 145, 143t
- Shy-Drager, síndrome de, 1383
- Sialadenitis, 802
- Sialolitiasis, 802
- SIDA. Véase *Síndrome, de inmunodeficiencia adquirida*
- Sideroblastos en anillo, en los síndromes mielodisplásicos, 710, 710t
- Siderófagos, en la insuficiencia cardíaca izquierda, 577
- Siderosis, 760t
- Sievert (Sv):449
- Sifilis, 384-386, 385, 88t  
afectación testicular, 1060  
aneurismas aórticos, 553  
congénita, 358-360, 386, 1409  
infantil, 386  
óssea, 1278  
perinatal, 386  
secundaria, 366, 384-386  
serología falsamente positiva, 135
- Silicona, implantes de, para la reconstrucción de la mama, 1142
- Silicosis, 760t, 761-764, 763, 764t  
patogenia, 761
- Sinartrosis, 1291. Véase también *Articulación*
- Sindicanos, 108, 109
- Síndrome(s)  
adrenogenitales, 1201-1204, 1203  
alcohólico fetal, 435, 493  
bantú, 911  
de cáncer  
de colon hereditario sin poliposis, 314, 867, 868  
familiar, 291, 293t  
de Carney, 619  
de cilios inmóviles, 29  
del corazón izquierdo hipoplásico, 626  
del cromosoma 22q11, 184  
X frágil, 188-191, 188, 190

- mutaciones repetidas de trinucleótidos, 152
- de dificultad respiratoria (enfermedad de las membranas hialinas), 497-499, 498
- de dificultad respiratoria del adulto (SSRA), 731-733, 731t
- endotoxemia, 731-732, 733
- evolución clínica, 733
- membranas hialinas, 731, 731t
- patogenia, 731-732, 733
- del edificio enfermo, 442
- ganglionar mucocutáneo (síndrome de Kawasaki), 544t, 548
- hemolítico-urémico, 667
- adulto, 1029
- idiopático, 1029
- niño, 1028-1029
- hepatorenal, 889
- de hiper IgM, 204
- de hiperviscosidad, 133
- linfoma linfoplasmocitario, 72
- de hipoventilación, obesidad, 480
- de inmunodeficiencia adquirida, 252-267.
- Véase también *Infección, por el virus de la inmunodeficiencia humana*
- candidiasis, 264
- características clínicas, 263-267, 265, 264t
- carcinoma cervical, 266
- criptococosis, 264
- diarrea, 840
- infecciosa, 264
- epidemiología, 252-253
- etiología, 253-255, 254, 254
- evolución natural, 261-263, 261, 262t
- infección por
- citomegalovirus, 264
- Mycobacterium avium*, 373, 373
- Mycobacterium tuberculosis*, 264, 373, 1364
- oportunistas, 263-264, 264t
- el virus del herpes simple, 264
- linfoma, 266-267
- de células B, 331
- difuso de células B grandes, 692-693
- manifestaciones bucales, 792t
- meningitis criptocócica, 1370
- mielopatía vacuolar, 1368
- miocarditis, 613
- nefropatía, 1000
- neumonía, 263, 758, 758t
- por *Pneumocystis carinii*, 263
- neuropatía periférica, 1368
- neurosífilis, 1364
- en niños, 252, 1318
- patogenia, 255-261, 256-257, 260, 261t
- sarcoma de Kaposi, 264-265, 265, 562
- trombocitopenia, 667
- tuberculosis, 264, 371-373, 1364
- de insensibilidad a los andrógenos (feminización testicular), 187
- linfoproliferativo ligado al cromosoma X, 395
- infección por el virus de Epstein-Barr, 338
- mielodisplásicos, 709-711
- de la muerte súbita del lactante, 508-509, 509t
- nefrítico, 976
- nefrótico, 123, 976, 994-995, 995t, 999, 1002
- de neoplasia endocrina múltiple (MEN), 1211-1212, 1212t
- carcinoma medular de tiroides, 1190, 1213
- feocromocitoma, 1209, 1209t
- trastornos de las paratiroides, 1193
- paraneoplásicos, 340, 314t, 1400-1401, 1401t
- en el carcinoma broncogénico, 779-780
- de pérdida de sal, 1202
- de la piel escaldada
- de origen estafilocócico, 387, 368
- de la respuesta inflamatoria sistémica, 144
- por roturas cromosómicas, 49, 180, 314
- seca. Véase *Sjögren, síndrome de*
- de la secreción inadecuada de hormona antidiurética, 1173
- de la sensibilidad química múltiple, 442
- de la silla turca vacía, 1172
- del shock tóxico, 144
- de la transfusión gemelo-gemelo, 1262, 1127
- de la vena cava inferior, 558
- superior, 557, 620, 778
- XYY, 185
- Síndrome de ciclopes, 1408
- Sinovial, en la artritis reumatoide, 1293-1294, 1293
- en la esclerosis sistémica, 244
- Sinovitis villonodular, 1303-1304, 1303, 1304
- pigmentada, 1303-1304, 1303
- Sinpolidactilia, 1264, 1264t
- Sinusitis, 796
- Sinusoides, 521
- Sipple, síndrome de (MEN-II), 1212, 1212t
- Stringobulbia, 1348
- Siringocistoadenoma papilífero, 1228t
- Siringoma, 1227, 1228t, 1229
- condroide, 1227, 1229
- Siringomielia, 1348
- Sistema
- de las células, en la inflamación, 73, 72
- endocrino. Véanse también glándulas y hormonas específicas.
- fibrinolítico, inflamación, 75, 72
- inmunitario, 201-208. Véase también *Linfocito*
- antígenos de histocompatibilidad, 206-208, 206, 207, 208t
- artritis reumatoide, 231, 1294-1295, 1295
- autoantígenos, 226-246. Véase también *Enfermedades, autoinmunitarias*
- beriliosis, 766
- cambio de isotipo, 250
- células
- citolíticas, 204, 204, 205
- dendríticas, 204
- citocinas, 205
- déficit de vitamina A, 446
- diabetes mellitus de tipo I, 955, 956
- efectos de la vitamina A, 467
- enfermedad
- de Graves, 1181
- con cambios mínimos, 996-998
- esclerosis múltiple, 1373
- evasión
- de los agentes infecciosos, 364, 365t
- de los microbios, 364, 365t
- fibrosis pulmonar idiopática, 768
- fiebre reumática, 561
- filariasis, 419-420
- giardiasis, 380
- glomerulonefritis, 988
- membranosa, 1000-1002
- postestreptocócica (proliferativa), 991-992, 992
- hepatitis, 905
- infección
- por *Leishmania*, 414
- por el virus Epstein-Barr, 393
- intestinal, 838
- lepra, 408
- linfocitos
- B, 203, 203
- T, 202, 202, 203
- lupus eritematoso sistémico, 234-235, 234
- macrófagos, 204
- natural, 204, 204, 205
- nefritis, 1019-1020, 1020
- reacciones de hipersensibilidad, 208-226.
- Véase también *Reacción, de hipersensibilidad*.
- sarcoidosis, 766
- síndromes de deficiencia, 246-267. Véase también *Síndrome, de inmunodeficiencia adquirida*
- primario, 247-252, 247, 248t
- tiroiditis de Hashimoto, 1177-1179
- tolerancia, 226-229, 227
- trisomía 22, 182
- vasculitis, 217-218, 217, 218, 536
- linfático, 521
- inflamación, 89
- metástasis tumoral, 286-287, 287
- obstrucción, 124, 558
- de monoóxigenasa dependiente del citocromo P-450, metabolismo destoxificante, 428, 429
- monoóxigenasa con flavina, metabolismo, destoxificante, 428, 429
- nervioso central (SNC). Véase también *Encéfalo; Médula, espinal*
- astrocitoma, 1392-1395, 1393-1395
- pilocítico, 1394, 1395
- astrocitos, 1342-1343, 1343
- células, 1340-1344, 1343
- ependimarias, 1344
- gliales, 1342-1343, 1343
- déficit de
- vitamina B<sub>1</sub>, 1389-1390
- vitamina B<sub>12</sub>, 1389
- diabetes mellitus, 964
- efectos
- alucinógenos, 437
- de las anfetaminas, 435
- de la aspirina, 439
- de los barbitúricos, 435
- del déficit de vitamina E, 471
- estimulantes, 435-437, 413
- del etanol, 435
- de los narcóticos, 435
- del plomo, 445
- enfermedades
- degenerativas, 1377-1387, 1378-1380, 380t, 1382, 1384, 1387
- desmielinizantes, 1373-1377, 1375
- ependimoma, 1395-1397, 1396
- errores congénitos del metabolismo, 1387-1389, 1388
- gliomas, 1392-1396, 1393-1396

- bipolucemia, 1390  
 infección, 1361-1371, 1362, 1363, 1371.  
 Véanse también infecciones específicas  
 arbovirus, 1365  
*Borrelia burgdorferi*, 1364  
 citomegalovirus, 1366  
 hongos, 1369  
 micótica, 1369  
*Mycobacterium tuberculosis*, 1363-1364  
 poliovirus, 1369, 1369  
 poliovirus, 1366  
 priones, 1371-1373, 1372  
 protozoaria, 1370, 1371  
*Toxoplasma*, 1370, 1371  
*Treponema pallidum*, 1364  
 viral, 1364-1370, 1366, 1368, 1369  
 virus de Epstein-Barr, 395  
 virus del herpes simple, 1366, 1366  
 virus de la inmunodeficiencia humana, 255, 260-261, 256, 1367-1368, 1368  
 virus de la rabia, 1367  
 virus de la varicela-zóster, 1366
- lesión  
 por etanol, 1391, 1391  
 por metanol, 1391  
 por metotrexato, 1391  
 por monóxido de carbono, 1391  
 por radiación, 1391  
 tóxica, 1390-1391, 1391
- lntoma, 1397-1398  
 lupus eritematoso sistémico, 237-238  
 malformaciones, 1345-1348, 1347, 1348  
 meduloblastoma, 1397, 1398  
 microglia, 1344  
 neuronas, 1340-1341  
 oligodendrocitos, 1343  
 oligodendroglioma, 1395  
 síndromes paraneoplásicos, 1400-1401, 1401  
 traumatismo, 1349-1353, 1350, 1351, 1352  
 secuelas, 1353  
 tumores, 1391-1404, 1393-1395, 1398, 1399, 1401t, 1402. Véanse también los tumores específicos.  
 de células germinales, 1398-1399  
 mal diferenciados, 1397, 1398  
 metastásicos, 1400  
 neurales, 1397  
 xantastrocitoma pleomorfo, 1395
- peróxido de hidrógeno-mieloperoxidasa-naluro, fagocitosis, 67, 67
- de traducción de señal, 100-101, 99-100  
 en el origen de los tumores, 298-299, 297  
 vía  
 de la adenosina monofosfato cíclico, 101, 99  
 de la fosoinositido-3-cinasa, 101, 99  
 del inositol-lípidos, 101, 101  
 JAK/STAT, 101, 99  
 de la proteína cinasa activada por mitógeno, 101, 99
- Sjögren, síndrome de, 240-241, 241, 791  
 anticuerpos antinucleares, 233t
- Smith (sm), antígeno, anticuerpos frente, en el lupus eritematoso sistémico, 232, 233t
- SNC. Véase Sistema nervioso central
- Sodio, en la lesión celular, 9  
 retención  
 edema y, 124  
 renal, en la hipertensión, 540
- Suemmering, catarata de, 1416
- Sondas de DNA, 365, 366t
- Sorbitol, en la diabetes mellitus, 959, 960
- Sordera  
 del octavo par craneal, 386  
 sífilis, 386
- Spirillum minus*, 354t
- Spitz, nevo de, 1221t
- Staphylococcus aureus*, 387t, 388, 389, 354t
- Staphylococcus epidermidis*, 352t, 354t
- Stein-Leventhal, síndrome de, 1111
- Stevens-Johnson, síndrome de, 1242
- Stewart-Treves, síndrome de, 1149
- Stickler, síndrome de, 1264t
- Streptobacillus moniliformis*, 354t
- Streptococcus*, 389-390, 390  
 factores de virulencia, 389  
 fibrillas, 362, 362  
 fiebre reumática, 599-601, 601  
 glomerulonefritis, 991-999, 992, 1007t
- Streptococcus pneumoniae*, 352t, 354t
- Streptococcus pyogenes*, 354t
- Strongyloides*, 366
- Sturge-Weber, síndrome de, 561, 1209t
- Subependimoma, 1396
- Sueño, alteraciones asociadas a los priones, 1373
- Suicidio, 456t
- Sulfatasa múltiple, déficit de, 166t
- Sulfatidosis, 166t
- Superantígenos, 144, 230, 231
- Superóxido dismutasas, en la inactivación de los radicales libres, 14  
 esperanza de vida y, 49
- Surco de Harrison, déficit de vitamina D, 468
- Surfactante (agente tensoactivo), déficit de, 498-499, 498
- Sustancia(s)  
 negra, en la enfermedad de Parkinson, 1382, 1382
- P, en la inflamación, 82  
 químicas. Véase también Carcinogénesis química; Carcinógenos, químicos  
 diabetes mellitus tipo 1, 957  
 dosis efectiva biológica, 427  
 estrogénicas, 446  
 lesión  
 celular, 15-16, 16  
 esofágica, 816  
 lugares de desechos peligrosos, 426, 426t  
 metabolismo, 427-430, 428-430  
 toxicidad, 427-430, 428-430
- Tabaco, consumo de, 431-432, 431t  
 cáncer de la cavidad bucal y, 793  
 carcinoma broncogénico y, 774  
 central, 226, 227  
 mastitis periductal y, 1141  
 periférica, 228, 229-230, 227
- Tabaquismo, 431-432, 431t, 742, 743  
 aterosclerosis, 532  
 cáncer, 288  
 bucal, 793  
 carcinoma broncogénico, 774
- de células transicionales, 1051  
 gástrico, 833, 833t  
 enfisema, 738  
 exposición pasiva, 432  
 mastitis periductal, 1141  
 úlcera péptica, 829
- Tabes dorsal, 1364
- Tabique  
 alveolar, 728, 728  
 ventricular, sigmoide, 574  
 interauricular, hipertrofia lipomatosa, 619
- Taenia solium*, 417-418, 417
- Takayasu, arteriitis de, 544t, 546-547, 546
- $\alpha$ -Talasemia, 158, 157t, 649
- $\beta$ -Talasemia, 158, 157t, 645-649, 645, 647, 648t
- Talidomida, efectos sobre el feto, 493
- Talina, 108, 108
- Talla, síndrome de Turner, 186
- Tapón(es)  
 hemostático, 126, 129, 127  
 mucosos, en el asma, 746
- Taponamiento cardíaco, 616
- Tatuajes, 45
- Tay-Sachs, enfermedad de, 165-167, 167, 168, 166t  
 mutación génica, 151, 153, 157t
- Tecoma-fibroma, 1122-1123, 1122
- Tejido  
 de granulación, 109-110, 115, 116, 101, 115  
 exuberante, 117  
 linfoide asociado a las mucosas (MALT), 838  
 tumores, 335, 699  
 subcutáneo, edema, 124
- Telangiectasias, 561  
 en araña, 561  
 capilares, 1360  
 hemorrágica hereditaria (enfermedad de Osler-Weber-Rendu), 559, 561
- Telomerasa, en la estabilización del telómero, 49, 50
- Telómeros  
 acortamiento, 49, 50  
 cáncer y, 315  
 replicación incompleta, 49, 50
- Temperatura, corporal, en la inflamación, 91
- Tenacinas, 108
- Tenias, 417-418, 417
- Tenosinovitis nodular localizada, 1303-1304
- Tensina, 108, 108
- Terapia génica, 151
- Teratoma, 279-280, 511, 511  
 benigno, 1118-1119, 1119  
 maligno, 1119-1120, 1120  
 monodérmico, 1119  
 ovárico, 1118-1120, 1118, 1119  
 sacrococcigeo, 511, 511  
 testicular, 1065-1066, 1066
- Test  
 de la banda lúpica, 1246, 1046  
 de la leishmania, 414
- Testículo, 1059-1069  
 afectación por parotiditis, 393, 1061  
 alteraciones congénitas, 1059-1060, 1059  
 atrofia, 1059-1060, 1059  
 carcinoma embrionario, 280, 1064-1065, 1064  
 coriocarcinoma, 1065, 1065, 1067  
 en la hemocromatosis, 911  
 infarto hemorrágico, 1061, 1061  
 infección

- gonocócica, 1061  
sifilítica, 1061
- inflamación, 1060-1061  
granulomatosa (autoinmunitaria) del, 1060
- linfoma, 1069  
no descendido, 1059-1060, 1059  
seminoma, 1063-1064, 1063  
espermatoceflico, 1064
- en el síndrome del cromosoma X frágil, 188
- teratoma, 1065-1066, 1066
- torsión, 1061, 1061
- tuberculosis, 1061
- tumor(es)  
de los cordones sexuales-estroma, 1062L, 1068  
germinales, 1062-1068, 1062L, 1067  
no seminomatosos, 1066-1077, 1067  
de Leydig, 1068  
mixtos, 1066-1068, 1067  
del seno endodérmico, 1065  
de Sertoli, 1068
- Testosterona, biosíntesis, 1197
- Tetania, en el hipoparatiroidismo, 1196
- Tetanospasmia, 390
- Tetracloruro de carbono, efectos tóxicos, 15, 15, 16
- Tetralogía de Fallot, 624, 624
- Tiamina, 465L, 472  
déficit de, 472, 473, 1326, 1389
- Tiempo  
de hemorragia, 664  
de protrombina, 664  
de tromboplastina parcial, 664
- Tiinitis, 846
- Tifus, 406, 406, 407  
de los matorrales, 406-407, 407L
- Timo, 722-724  
aplasia, 722  
hiperplasia, 722  
hipoplasia del (síndrome de DiGeorge), 184, 250, 722  
inmunodeficiencia combinada grave, 250-251  
lesión inducida por radiación, 451, 452  
normal, 722  
quistes, 722  
tumores, 722-724, 723
- Tumores, 723-724, 723
- Timosina  $\beta$ 15, en la invasión tumoral, 323
- Tinción  
de Giemsa, 366, 366L  
de Gram, 366, 366L  
histológicas, para los agentes infecciosos, 366, 366L
- Tiña, de la barba, 1255  
crural, 1255  
del cuero cabelludo, 1255  
del cuerpo, 1255, 1256  
del pie, 1255  
versicolor, 1255
- Tiroglobulina, anticuerpos frente a la, en la tiroiditis de Hashimoto, 1178
- Tiroides, 1174-1175, 1175  
adenoma, 282, 1185-1187, 1186  
atípico, 1186  
de células de Hürtle, 1186  
papilar, 1186  
alteraciones congénitas, 1192  
aumento del tamaño, 1183-1184, 1184
- captación de yodo radiactivo, en el hipertiroidismo, 1177
- carcinoma, 1177-1192  
anaplásico, 1191  
foliular, 1189-1190, 1189  
nodular, 1187, 1190-1192, 1190, 1191  
familiar, 1212  
papilar, 1188-1189, 1188  
patogenia, 1187-1188  
radiación ionizante, 329
- enfermedades. Véase *Hipertiroidismo*.
- Hipotiroidismo*  
bipofunción, 1175-1177, 1175L, 1176. Véase también *Hipertiroidismo*
- bipofunción, 1177-1178, 1177L. Véase también *Hipotiroidismo*
- inflamación, 1179-1180, 1180
- inhibición, 1174-1175
- nódulos, 1185
- quistes, 1187, 1192  
del conducto tirogloso, 1192
- Tiroiditis, 1178-1181  
granulomatosa (subaguda), 1179-1180  
Hashimoto, 1177, 1177L  
infecciosa, 1178  
linfocitaria, subaguda, 1180  
de de Quervain, 1179-1180  
Riedel, 1181
- Tiroidización, de los túbulos renales, 1018, 1019
- Tirosina cinasa, de Bruton, 248  
no asociada a receptor, en el cáncer, 299
- Tirosinasa  
como antígeno tumoral, 337  
déficit de, 158  
conversión de la fenilalanina en, 502, 503
- Tirosinemia, hereditaria, carcinoma hepatocelular y, 927
- Tirototoxicosis, 1175L, 1176-1178, 1176. Véase también *Hipertiroidismo*
- Tiroxina ( $T_4$ ), 1174, 1175
- Tisis bulbi, 1424, 1424
- Tofos, en la gota, 1299-1300, 1301, 1302
- Tolerancia inmunitaria, 226-229, 227  
central, 226, 227  
periférica, 228, 229-230, 227
- Tos ferina, 396, 396  
toxina de la, 396
- Toxemia del embarazo, 1127-1130, 1129, 1131
- Toxicidad, química, 427-430, 427-430  
curva dosis-respuesta, 427, 427
- Toxina(s)  
alfa ( $\alpha$ ), *Clostridium perfringens*, 644, 390  
*Staphylococcus aureus*, 387  
animales, 448, 448L  
botulínica, 391  
delta, *Clostridium perfringens*, 390-391  
shiga, 376  
tetánica, 391  
de tipo shiga, en el síndrome hemolítico-urémico, 1028, 1029  
toxicidad hepática, 905-906, 906L  
naturales, 448
- Toxina-1 (TSST-1), 144, 387
- Toxocara canis*, 388
- Toxoplasma gondii*, 357L, 404-405  
infección del SNC, 1370, 1371
- Toxoplasmosis, 404-405, 1370, 1371  
neonatal, 405
- TPA, en la promoción tumoral, 327
- Tracoma, 407, 407L, 1410, 1410
- Transcitosis, en la inflamación, 58
- Transferencia de energía lineal, 449
- Transferrina, en la inactivación de radicales libres, 14
- Transición de permeabilidad mitocondrial, en la lesión celular, 7, 7, 7  
cromosómicas, 181, 180
- Translocación robertsoniana, 181, 180
- Transportador de yodo, anticuerpos, tiroiditis de Hashimoto, 1179
- Transposición de grandes arterias, 624, 625, 626
- Transposonas, 355
- Trans-sialidasa, de *Trypanosoma cruzi*, 415
- Transtretina, 268, 1323
- antiloidea, 269
- Trasplante, cardíaco, 626-627, 627  
pulmonar, 773, 774  
rechazo, 221-266  
agudo, 223-224, 223  
crónico, 224  
hiperagudo, 233  
mediado por anticuerpos, 221  
células T, 221, 222  
sarcoma de Kaposi, 562  
tipificación HLA, 224  
tratamiento inmunosupresor, 224
- Trastornos  
citogenéticos, 177-187, 180. Véase también *Cromosoma*
- genéticos, 149-198. Véanse también enfermedades específicas.  
acoplamiento consanguíneo, 155  
citogenética, 177-187, 180. Véase también *Cromosoma*
- diagnóstico, 151, 192-198  
autosómicos dominantes, 154-155, 156L  
autosómicos recesivos, 155, 156L  
directo, 194-196, 194, 196  
indirecto, 196-198, 197  
ligados al cromosoma X, 156, 156  
no clásicos, 188-193, 188-190, 191, 190L  
multifactorial, 175-176  
mutaciones, 151-153, 152-154. Véase también *Mutación*  
de un solo gen (mendeliana), 153-175  
mendelianas, 153-175  
autosómicos  
dominantes, 154-155, 155L  
recesivos, 155, 156L  
ligados al cromosoma X, 156, 156L  
no clásicos, 188-193, 191, 188-190, 190L  
microproliferativos, 711-716, 712-716.  
Véanse también los trastornos específicos
- Trasudado, 56
- Tratamiento  
con ergotamina, placas cardíacas, 606  
con fenfluramina, lesiones cardíacas, 606  
sustitutivo con estrógenos, 438-439  
trombolítico, en el infarto de miocardio, 588
- Traumatismo, 457, 457  
anemia hemolítica, 651, 652  
cerebral, 1348-1353, 1350, 1351, 1352  
eléctrico, 460  
embolia grasa, 139-140, 140  
medular espinal, 1353  
neuropatía periférica, 1326

- relacionado con la altitud, 460-461  
 térmico, 499-502  
 uveítis, 230
- Trematodos, 356
- Treponema carateum*, 354t
- Treponema pallidum*, 354t, 384-386, 385. Véase también *Sífilis*  
 infección  
     ósea, 1278  
     del SNC, 1364
- Treponema pertenue*, 354t, 1278
- Tríada de Hand-Schüller-Christian, 716
- Trichinella spiralis*, 352t, 416, 417
- Trichomonas vaginalis*, 386-387, 387, 358, 1083
- Trichophyton*, especies de, 352t
- Tricobezoar, 831, 831
- Tricoepitelioma, 1227, 1228t
- Tricofolículo, 1228t
- Triglicéridos, acumulación celular de, 40, 41-42, 41, 42, 43
- Tripanosomiasis, 415  
 africana, 415
- Tripsina, en la pancreatitis aguda, 945-946
- Triquitomoma, 1227
- Triquinosis, 416, 417
- Trisomía  
 13 (síndrome de Patau), 182-184, 183  
 18 (síndrome de Edwards), 182-184, 183  
 21 (síndrome de Down), 181-182, 182, 183  
 anomalías oculares, 1408  
 cariotipo en bandas G, 181
- Triyodotironina (T<sub>3</sub>), 1174, 1175
- Trombina, 126, 127  
 conversión de la protrombina en, 130, 131  
 hemostasia, 129-130, 131  
 inflamación, 73, 72  
 receptores, 130
- Trombo, 133-138. Véase también *Trombosis*  
 disolución, 136  
 formación, 133-136, 133, 134t  
 mural, 134-135, 136  
 tras el infarto de miocardio, 592  
 recanalización, 149, 137
- Tromboangiítis obliterante, 550, 550
- Tromboastenia de Glanzmann, 129
- Trombocitopenia, 213, 665-668, 665t  
 asociada al VIH, 667  
 por dilución, 666  
 inducida por  
     fármacos, 667  
     heparina, 134-135  
 inmunodeficiencia con, 252  
 petequias con, 125
- Trombocitosis, esencial, 715, 715
- Tromboembolia, 138-140, 136, 137. Véase también *Embolia*
- Tromboflebitis, 557  
 migratoria, 138, 557  
     cáncer, 341-342, 341t  
     carcinoma pancreático, 950
- Trombomodulina, 128
- Tromboplastinas, en la coagulación  
 intravascular diseminada, 672
- Trombosis, 126, 133-138, 127  
 alteraciones del flujo sanguíneo y, 133, 133  
 arterial, 135, 138, 136, 137  
 asociada a aterosclerosis, 632  
 características morfológicas, 135-136, 136  
 correlación clínica, 136  
 disolución, 136, 137  
 embolización, 126, 138-138, 137. Véase también *Embolia*  
     hepática, 921, 921  
     hipercoagulabilidad, 133-134, 133, 134t  
     en el infarto de miocardio, 580, 581, 582t  
     lesión endotelial, 133, 133  
     mural, 134-135, 136  
     organización, 136, 138, 137  
     patogenia, 133-136, 133, 135t  
     sobre placa ateromatosa, 527  
     en la policitemia vera, 714  
     propagación, 136, 137  
     recanalización, 136, 136  
     renal, en el síndrome nefrótico, 995  
     vena porta, 919-920  
     venosa, 136, 138  
         evolución, 136-138, 128. Véase también *Embolia*  
         profunda, 138. Véase también *Embolia*;  
         *Trombosis*  
 Trombospodina, 108  
 en la apoptosis, 21
- Tromboxano A<sub>2</sub>, síntesis de, 75, 75
- Trompas de Falopio, 1081, 1110  
 absceso, 1110  
 embarazo ectópico, 1124-1125, 1125  
 inflamación, 1110  
 quistes, 1110  
 tumores, 1110
- Tronco  
 arterioso, 625  
 del encéfalo, glioma, 1395
- Tropheryma whippelli*, 849, 849
- Tropocolágeno, 106
- Troponina  
 I, en el infarto de miocardio, 590  
 T, en el infarto de miocardio, 590
- Trousseau, signo de, 557  
 cáncer, 340, 341t, 950  
 carcinoma pancreático, 950  
 hipoparatiroidismo, 1196
- Trypanosoma brucei*, 358t
- Trypanosoma cruzi*, 352t, 358t, 415-416  
 en la miocarditis, 613, 614
- Trypanosoma gambiense*, 352t, 358t
- Trypanosoma rhodesiense*, 358t
- Tuberculina, reacción de la, 218-220, 219
- Tubérculo, 88-89, 89
- Tuberculoma, 1364
- Tuberculosis, 88-89, 370-373, 89, 372, 372, 88t  
 afectación testicular, 1061  
 diseminada, 371  
 formación de granulomas, 371, 372  
 insuficiencia de la corteza suprarrenal, 1206  
 intestinal, 841-843, 842t  
 miliar, 371  
 necrosis caseosa, 371  
     ósea, 1277  
 patogenia, 370-371, 372, 372  
 primaria, 371, 372  
 pulmonar, 754-757  
     evolución clínica, 757  
     fibrocásica, 767  
     miliar, 755-756, 757  
     primaria, 755, 755, 756  
     progresiva, 755-756, 756, 757  
     secundaria, 755, 756  
 ratón, 371
- respuesta inflamatoria, 371, 372  
 del SCN, 1363-1364  
 secundaria, 371  
 síndrome de inmunodeficiencia adquirida, 364
- Tubo neural, defectos, 1346
- Túbulos renales, 975  
 gotas de proteína de reabsorción, 43-44, 43  
 necrosis aguda, 1011-1013. Véase también *Necrosis tubular aguda*  
 tiroidización, 1018-1019, 1019
- Tumor(es). Véase también *Carcinogénesis*  
 adenomatoide, trompa uterina, 1110  
 alcohol, 289, 435  
 anaplásico, 283-284, 342, 282, 283, 343  
 anexiales (de los anejos), 1227-1228, 1228, 1128t, 1229  
 apéndice, 875  
 azul de células pequeñas y redondas, 512  
 bases moleculares, 294-316. Véase también *Apoptosis*; *Genes de supresión tumoral*;  
*Oncogenes*  
 bazo, 721  
 benignos, 278, 278, 280, 281t  
     encapsulados, 285, 285  
     transformación maligna, 294  
 bien diferenciados, 283, 283  
 cápsula fibrosa, 285, 285  
 caquexia, 339-340  
 carcinoides, 872, 872t  
     bronquial, 781, 781  
     cardíaco, 606, 606  
     gástrico, 836  
     intestinal, 871-872, 872, 872t  
     pancreático, 968  
 cavidad bucal, 792-794, 793, 794  
 de células  
     alfa, 967  
     beta, 966-967, 967  
     delta, 968  
     del estroma, 278  
     germinales  
         mixtos, 1066-1068, 1067  
         ováricos, 1118-1121, 1118-1121  
     germinales, del testículo, 1062, 1068  
     gigantes, 281-282  
     gigantes, hueso, 1289-1290, 1289, 1290  
     de vainas tendinosas, 1303-1304  
     de la granulosa-teca, ovario, 1121-1122, 1122  
     hiliares, 1123  
     de los islotes, 966-968, 967  
     parenquimatosas, 278  
 ciclina D, 301, 308  
 clonalidad, 294, 294  
 colon y recto, 882-874, 862-868, 870-871  
 consumo de cigarrillos, 296  
 de los cordones sexuales-estroma, 1121-1124, 1122, 1123  
 crecimiento, 284, 316-323, 288. Véase también *Crecimiento tumoral*  
 cuello, 801-802, 802  
 del cuerpo carotídeo, 801-802, 802  
 defensas del búspeid, 334-338, 336, 337.  
     Véase también *Inmunidad tumoral*  
 desmoplasia, 278  
 desmoplásico de células pequeñas redondas, 1305t  
 diagnóstico, 355-356



- características histológicas, 342  
 citología, 342-343  
 citometría de flujo, 345  
 cortes rápidos en congelación en el, 342  
 inmunohistoquímica, 343-344, 343  
 marcadores tumorales, 344-345, 345t  
 molecular, 344  
 muestras, 342  
 diferenciación, 281-284, 282-284, 288t  
 diseminación, 286  
   hematógena, 287, 287  
   linfática, 286-287, 287  
 displasia, 283, 284  
 edad, 289, 292t, 293t  
 efectos hormonales, 283-284, 339, 284  
 endometrioides, ovario, 1116  
 epidemiología, 287-294, 290, 291, 292t, 293t  
 esófago, 817-821, 819, 819t, 820  
 estadificación, 342  
 estómago, 833-836, 833, 833t, 835, 836  
 factores  
   ambientales, 288, 292t  
   genéticos, 291-293, 293t  
   geográficos, 288, 291  
 familiares, 291  
 fenotipo de error en la replicación, 314  
 fibrohistiocitarios, 1309-1310, 1310  
 fibrosos, niños, 511  
 figuras mitóticas, 282, 283  
 filodes, 1148, 1148  
 fracción de crecimiento, 318-319, 320  
 geo  
   APC, 311t, 305t  
   E-cadherina, 311  
   «conserje» o «portero», 316, 317  
   KAI-1, 324  
   KiSS-1, 324  
   NF-1, 311  
   NF-2, 312  
   nm23, 324  
   p73, pérdida del, 310  
   PTEN, 312  
   Rb, 307-308, 307, 305t  
   VHL, 312  
   WT-1, 312  
 glándula(s)  
   pínea, 1213  
   salivales, 802-807, 803t, 803-806  
 glómico, 561  
 herencia, 291-293, 293t  
 heterogeneidad, 321  
 hígado, 924-929, 925, 927, 928  
 hipótesis de los dos golpes, 304-305  
 hueso, 1278, 1278t  
 incidencia, 288, 290, 291  
 intestinal, 861-874, 862t  
   delgado, 861-862, 862t, 863  
 intersticial venomedular, 1034  
 invasión  
   local, 285, 321-323, 285, 286, 322, 323, 288t  
   de la matriz extracelular, 321-323, 322, 323  
 laringe, 798, 799  
 linfoides, 682-706. Véase también *Leucemia*.  
   *Linfoma*  
   alteraciones inmunitarias, 683  
   clasificación, REAL, 682-685, 683t, 686t, 687t  
   diagnóstico, 683  
   genes del receptor antígeno, 683-684  
   monoclonalidad, 683  
   origen celular, 683, 684, 685t  
   patrones histológicos, 684  
 manifestaciones clínicas, 339-345, 341t  
 mediastino, 782, 782t  
 metastásicos, 285-287, 324, 287-289, 288t  
   calcificación, 48  
 mieloides, 706-716. Véase también  
   *Leucemia, mieloides; Síndromes, mielodisplásicos*  
 mixtos, 279  
 monitorización de la enfermedad mínima residual, 344  
 monoclonalidad, 294, 294  
 mülleriano mixto maligno, del endometrio, 1107  
 nariz, 797, 797  
 nervio óptico, 1423  
 neuroectodérmico, 1288, 1305t  
   periférico, 513t  
   primitivo, 1288, 1305t  
 neuroendocrinos, 780-782, 781  
 neuroepitelial disembrionárico, 1397  
 neuropatía periférica, 1325-1326  
 nomenclatura, 278-280, 281t  
 núcleos  
   hipercromáticos, 282  
   pleomórficos, 282, 282  
 obesidad, 289, 481  
 ocupación laboral, 260, 288  
 oído, 800  
 oncogén  
   myc, 300  
   ras, 298-299, 299, 302  
 ovario, 1111-1124, 1112t, 1113, 1113t  
 páncreas, 948-950, 949, 950  
 pediátricos, 510-517  
   benignos, 510-511, 510, 511  
   malignos, 511-517, 513t, 512, 514, 515t, 516  
 pardo, hiperparatiroidismo, 1195, 1272, 1273  
 pene, 1056-1058, 1056, 1057  
 período de latencia, 319  
 peritoneo, 887  
 pleura, 784-786, 785, 786  
 predisposición, 291-293, 293t  
 próstata, 1073-1077, 1074, 1075  
 pulmón, 774-782, 776, 775t, 777  
 quimioprevención, 481-482  
 radiación, 329-330  
 receptor del factor de transformación del crecimiento- $\beta$ , 311  
 riñón, 1033-1037  
 secreción de enzimas proteolíticas, 322  
 del seno endodérmico, 1065, 1120-1121, 1121t  
 síndromes  
   paraneoplásicos, 340, 341t  
   de Trousseau, 138, 340, 341t, 950  
 SNC, 1391-1404, 1393-1395, 1398, 1399, 1401t, 1402  
 sólido-quístico, del páncreas, 949  
 tasas de mortalidad, 288, 290  
 tejidos blandos, 1304-1312, 1305t  
 telómeros, 315  
 testículo, 1062-1068, 1062t, 1063, 1066, 1067  
 timo, 723-724, 723  
 tiroideos, 1187-1192, 1188, 1190, 1191  
 translocación cromosómica, 302-304, 316, 303, 304t  
 trastornos  
   paraneoplásicos, 294  
   de reparación del DNA, 293  
   tritón, 1403  
   trofoblástico del lecho placentario, 1134  
   trompas de Falopio, 1110  
   tropismo de órganos, 324  
   turbante, 1227, 1228  
   uréteres, 1043, 1043  
   uretra, 1053, 1054  
   urotelio, 1036, 1037  
   útero, 1105-1110, 1106  
   vasculares, 559-559, 559, 562, 563-565, 565, 1234  
   vejiga, 1047-1052, 1047t, 1048-1050, 1051t  
   virus, 330-334, 332, 334  
   vitamina E, 471  
   vulva, 1087-1089, 1088, 1089  
 Túnica vaginal, lesiones, 1069  
 Turner, síndrome de, 184, 185-186, 187  
   variante mosaico, 179  
 Tutores, en el plegamiento de las proteínas, 44, 43  
 TXA<sub>2</sub>, en la agregación plaquetaria, 129  
 Tzanck, prueba de, 790  
 Ubiquitina, en la atrofia, 38  
   en la degradación de proteínas, 44  
 Ubiquitina-proteasoma, vía de la, en la degradación de ciclinas, 102, 102  
 Úlcera(s), 91  
   afosa, 790, 790  
   bucales, 790, 790  
   corneal, 1410-1411  
   Curling, 830  
   cutánea, 1218  
   disentería bacilar por *Shigella*, 376, 377  
   enfermedad de Crohn, 852-852, 852  
   estrés, 831, 831  
   fría, 790  
   gingival, con agranulocitosis, 678  
   de Hünner, 1046  
   péptica, 827-830, 828, 829, 830t. Véase también *Enfermedad ulcerosa péptica varicosa*, 138, 557  
 Ulegria, 1348  
 Uncinariasis, 417  
 Unidad(es)  
   formadoras de colonias, 632-634, 633  
   motora, 1315, 1316, 1320-1321  
 Unión  
   costocondral, déficit de vitamina D, 468, 470  
   de hendidura, contracción de los miómeros, 572  
   neuromuscular, enfermedad de la, 1335  
   ureteropéptica, obstrucción, 1042  
 Uraco, permeable, 1045  
 Ureano, carcinoma broncogénico y, 775  
 Uremia, 668, 976  
   complicaciones generales, 1006  
 Uretritis, 1042-1043  
   funicular, 1042  
   quística, 1042-1043, 1043  
 Uréter(es), 1041-1045  
   alteraciones congénitas, 1042  
   aumento de tamaño, 1042  
   bífido, 1042  
   divertículos, 1042  
   dobles, 1042

- fibrosis retroperitoneal esclerosante, 1044
  - inflamación, 1042-1043, 1043
  - obstrucción, 1043-1044, 1043t
  - quistes, 1042-1043, 1043
  - tumores, 1043, 1043
  - Uretra, carcinoma, 1053, 1054
  - carúncula, 1054
  - infección, 1014-1015
  - inflamación, 1054
  - papiloma, 1054
  - Uretritis, *Chlamydia trachomatis*, 383, 383t
  - Urolitiasis, 1032-1033, 1032t, 1033
  - Uroplaquinas, 1041
  - Urticaria
    - pigmentosa, 1237
    - ronchas, 1239, 1239
  - Útero, 1098-1110. Véase también *Endometrio*; *Miometrio*
    - anatomía, 1081
    - hemorragia disfuncional, 1099, 1100t
    - hipertrofia, 36, 36
    - leiomioma, 282, 289, 1108, 1108
    - leiomiomasarcoma, 289, 1109, 1109
    - nódulos, 1110
    - prolapso, 1042
    - sarcoma, 1109
  - Úvea, inflamación, 1412-1413, 1413
  - melanoma, 1413-1415, 1414
  - Uveítis, 1412-1413
    - granulomatosa, 1412-1413, 1413
    - infecciosa, 1412
    - posttraumática, 230
    - simpática, 1413, 1413
  - Vacor, diabetes mellitus tipo 1 y, 957
  - Vacuna, para la hepatitis B, 927
  - Vacuolas, autofágicas, en la atrofia, 39
  - Vacuolización, 1218
  - Vagina, 1089-1091
    - adenocarcinoma, 1090, 1090
    - adenosis, 1090
    - alteraciones congénitas, 1089
    - carcinoma, 1089-1090
    - infección, 1082-1083, 1082t
      - por *Candida*, 400
    - rabdomyosarcoma embrionario, 1091, 1091
  - Vaina
    - nerviosa, tumores, 1401-1403, 1402
    - tendinosa, tumor de células gigantes, 1303-1304
  - Valvas mitrales, balonización intercordal, 597, 598
  - Válvula(s)
    - aórtica, 573
      - atresia, 626
      - bicúspide, calcificaciones, 46-47, 47
      - esclerosis, 596
      - estenosis, calcificada, 596-597, 596
      - congénita, 626
      - subaórtica, 626
      - supraaórtica, 627
    - excrecencias de Lambl, 574, 619
  - auriculoventriculares, 573
  - cardíacas, 573
    - alteraciones, 594-607, 595t. Véanse también las enfermedades específicas.
    - calcificaciones distróficas, 46-47, 47
    - enfermedad, 594-607, 595t. Véanse también las enfermedades específicas.
    - proléticas, 607, 607, 607t
    - trombos, 136
  - colgante, síndrome de Marfan, 160
  - mitral, anillo, calcificación, 596, 597
  - cardiopatía reumática, 599
  - degeneración mixomatosa, 597-599, 598
  - estenosis, alteraciones del flujo sanguíneo, 133, 138
  - excrecencias, de Lambl, 574
  - prolapso, 160, 598-599, 598, 981
  - enfermedad renal poliquistica, 981
  - síndrome de Marfan, 160
  - pulmonar, 573
    - atresia, 626
  - semilunares, 573. Véase también *Válvula*, *aórtica*; *Válvula*, *pulmonar*
  - tricúspide, atresia, 625
- Varicela, 395-396
- Varices
  - esofágicas, 557, 817
  - en la cirrosis, 892
  - esofagogástricas, cirrosis, 892
- Varicocele, 1069
- Vasa vasorum, 520
- Vasculitis, 542-551, 542t
  - anticuerpos citoplasmáticos, 543
  - clasificación, 542t, 543, 544t, 545
  - crioglobulinémica, 544t
  - inducida por fármacos, 543
  - infecciones virales, 543
  - por inmunocomplejos, 217-218, 217, 218, 543
  - lupus eritematoso sistémico, 239
  - patogenia, 542t, 543
  - rechazo, 223-224, 223
  - reumatoide, 551, 1294
  - trastornos del tejido conjuntivo, 551, 551
- Vasculogénesis, 104, 110
- Vasoconstricción, en la hemostasia, 126, 127
- hipertensión, 540-541, 541
- infarto de miocardio, 580
- Vasodilatación, en la inflamación, 56
- Vasos
  - fnntasma, sífilis congénita, 1409
  - rectos, 972
- Vater, ampolla de, 930
  - adenoma, 861-862, 862, 863
- VEB. Véase *Virus*, de *Epstein-Barr*
- Vegetaciones, cardíacas, en la endocarditis de Libman-Sacks, 603, 605
- Vehículos de motor, accidentes con, 456t
- Vejiga, 1044-1052
  - adenocarcinoma, 1051
  - alteraciones congénitas, 1044-1045, 1044, 1045
  - carcinoma
    - de células transicionales, 1047-1052, 1047t, 1048-1050, 1047t
    - epidermoides, 1051-1052
  - cistocoele, 1042
  - divertículos, 1044, 1044
  - extrofia, 1044, 1044
  - infección, 1015
    - por *Schistosoma haematobium*, 367, 368, 419
  - inflamación, 1045-1047, 1045, 1046
  - leiomioma, 1052
  - lesión por radiación, 454
- malacoplaquia, 1046, 1046
- normal, 1041-1042
- obstrucción, 1052, 1053
- rabdomyosarcoma, 1052
- embrionario, 1052
- sarcoma, 1052
- botrioides, 1052
- tumores
  - benignos, 1052
  - metastásicos, 1052
- Vellosidad, intestinal, 836-838, 837
- Vena(s), 521. Véase también las venas específicas
  - comunicación arterial anómala, 524
  - comunicantes, encéfalo, 1351
  - hepática, obstrucción, 921-922, 921, 922
  - enfermedad venooclusiva, 921, 922
  - porta, obstrucción, 919
  - renal, carcinoma renal, 287
  - trombosis, en el síndrome nefrótico, 995
  - retiniana, en la retinopatía diabética, 1418
  - varicosas, 556-557, 556
- Venenos, en la lesión celular, 4
- Ventrículos, cerebrales, acumulación de líquido cefalorraquídeo, 1345-1346
- células ependimarias, 1344
- quiste coloidal, 1396
- Yénulas, permeabilidad, en la inflamación, 56, 58
  - poscapilar, 521
- Verocitotoxinas, en el síndrome hemolítico-urémico, 667, 1028
- Verrugas, 1253-1254, 1254
- Vertederos peligrosos, 426, 426t
- Vértigo y confusión, en la enfermedad por descompresión, 460-461
- Vesícula
  - biliar, 931-935
    - adenomiosis, 937
    - anatomía, 930
    - anomalías congénitas, 931, 931
    - cálculos, 931-933, 932, 933
    - pancreatitis, 943
    - carcinoma, 937, 938
    - colecistitis, 931-933, 932, 933
    - colesterosis, 43, 43
    - empiema, 934
    - enfermedad, anticonceptivos orales, 439
    - en gorro frigio, 931, 931
    - hidropesía, 933
    - inflamación, 934-935, 934, 935
    - mucocele, 933
    - porcelana, 935
    - cutánea, 1217
- Vía
  - de adenosina monofosfato, para la transducción de la señal, 101, 99
  - biliar, 929-939. Véase también *Conduccios*, *biliares*; *Vesícula*, *biliar*
  - anatomía, 930
  - anomalías congénitas, 931, 931, 937
  - normal, 929-930, 930
  - obstrucción, 887-888, 888
  - tumores, 937-938, 938
  - del inositol, para la transducción de señales, 102, 99
  - de la proteína cinasa activada por mitógeno, para la transducción de señales, 100, 100

- respiratoria. Véase *Aparato, respiratorio superior*, 795-800. Véase también *Laringe; Nariz; Faringe*
- Vibrio cholerae*, 379, 352t, 354t, 842-843, 842t  
enterotoxina, 364
- Vigilancia inmunitaria, 334
- VIH. Véase *Virus, de la inmunodeficiencia humana*
- Vinculina, 108, 108
- VIPoma, 968
- Virchow, triada de, 133, 133
- Virilismo, en la hiperplasia suprarrenal congénita, 1201-1204, 1203
- Virilización suprarrenal, 1201-1204, 1203
- Virus, 352, 352t, 353t  
A de la hepatitis, 353t, 893, 893t, 894  
diagnóstico serológico, 893, 894  
artritis reumatoide, 1294  
B de la hepatitis, 361, 353t, 893t, 894-896  
carcinogénesis, 328, 333  
carcinoma hepatocelular, 926, 927  
cepas mutantes, 894  
diagnóstico serológico, 894-895, 896  
estructura, 894, 895  
hepatitis por infección por virus D, 898  
integración, 894  
portador, 894, 895  
proliferación, 894  
transmisión, 894  
vacunación, 927  
vasculitis, 543  
C de la hepatitis, 353t, 893t, 896-897, 897, 898, 903  
carcinoma hepatocelular, 333, 926, 927  
diagnóstico serológico, 897, 898  
estructura, 896, 897  
cáncer de mama y, 1151  
carcinogénesis, 330-334, 332, 334  
coxsackie B4, diabetes mellitus tipo I, 956  
D de la hepatitis, 353t, 893t, 897-898, 899, 900  
diagnóstico serológico, 899, 900  
del dengue, 353t  
diabetes mellitus tipo I, 956  
E de la hepatitis, 353t, 893t, 899  
enfermedades autoinmunitarias, 231  
de Epstein-Barr (VEB), 353t  
artritis reumatoide, 1294  
carcinogénesis, 332-333, 332  
carcinoma nasofaríngeo, 333, 797  
enfermedad de Hodgkin, 706  
infección de linfocitos B, 203  
inmortalización de células B, 332  
linfoma  
de Burkitt, 331, 332, 693  
difuso de células B grandes, 692-693  
en niños, 393-395, 393  
síndrome linfoproliferativo asociado al cromosoma X, 338  
de la fiebre  
de la garrapata de Colorado, 353t  
hemorrágica, 353t  
regional, 353t  
G de la hepatitis, 893t, 899-900  
de la gripe  
A, 369, 353t  
B, 369, 353t  
C, 369  
herpes, 353t  
bucal, 790  
corneal, 1410-1411  
esofágico, 816  
genital, 381-383, 381t, 382, 1082-1083, 1082t  
humano 8, linfoma difuso de células B grandes, 693  
mucosas, 367, 367  
sarcoma de Kaposi, 264-265, 265  
síndrome de inmunodeficiencia adquirida, 264  
SNC2, 1366, 1366  
hiperplasia, 35  
infección  
del aparato digestivo, 376, 840-841, 842t  
nasal, 795  
transplacentaria, 497, 497  
de la inmunodeficiencia humana (VIH), 353t  
estructura, 254, 254  
formas, 254  
genes, 254-255, 254  
grupo M, 255  
infección  
de las células dendríticas, 259  
de los linfocitos T CD41, 255, 256-258  
de los macrófagos, 255, 258-259  
del SNC, 1367-1368, 1368  
tipos, 255  
transmisión, 253  
laboral, 253  
materno-filial, 253  
parenteral, 253  
sexual, 252  
JC, 353t  
infección del SNC, 1368, 1369  
lentos, 361  
lesión celular, 361, 362  
de la leucemia de células T humana tipo 1 (HTLV-1), 334, 334, 353t  
malformaciones congénitas, 494  
miocardiopatía dilatada, 608  
miocarditis, 613-614, 613t  
del molusco, 353t  
neutralización por anticuerpos, 365  
del papiloma  
humano (VPH), 353t, 1253-1254, 1254  
carcinogénesis, 331  
hiperplasia, 35  
infección genital, 1056, 1056  
parainfluenza, 353t  
penetración de la membrana celular, 360  
pequeños y redondos, 841-842, 842t  
replicación, 360  
de la rubéola, 353t, 493  
del sarampión, 353t, 392, 392, 792t  
infección del SNC, 1369  
sincitial respiratorio, 353t, 361  
de tipo Norwalk, 376, 841, 842t  
del tumor mamario del ratón, 1151  
unión a receptores celulares, 360  
variantes antigénicas, 365, 365t  
varicela-zóster, 353t, 395-396, 396  
efectos sobre el nervio periférico, 1322-1323  
infección del SNC, 338  
Visión, pérdida, en la infección por virus herpes, 382  
en el déficit de vitamina A, 466, 467  
neuropatía óptica hereditaria de Leber, 191  
Vitamina  
A, 465-466, 465, 465t  
déficit de, 466, 467, 1409  
malformaciones congénitas, 494-495, 494  
metaplasia escamosa, 40  
funciones, 466  
en la prevención del cáncer, 481  
toxicidad, 467  
B<sub>1</sub> (tiamina), 465t, 472  
déficit de, 472, 473, 1389-1390  
B<sub>2</sub> (riboflavina), 465t  
B<sub>6</sub> (piridoxina), 465t, 474  
B<sub>12</sub>, 465t  
déficit de, 1390  
anemia megaloblástica, 653-656, 653t, 654  
C (ácido ascórbico), 465t, 475  
déficit de, 474-475, 476, 477  
síntesis de colágeno, 105  
D (calciferol), 465t, 466-471  
déficit de, 469, 468, 468t, 470  
exceso de, 48  
funciones, 468  
metabolismo, 467, 469  
receptor, 157t  
E (alfa-tocoferol), 465t, 471  
K, 465t, 472  
déficit de, 472, 668  
Vitiligo, 1218-1219, 1218  
Vítreo, 1422  
primario hiperplásico persistente, 1408  
Vólvulo, intestinal, 861  
Von Gierke, enfermedad de, 171, 172, 174t  
Von Hippel-Lindau  
enfermedad de, 1404  
hemangiomas, 560  
quistes, 948  
síndrome de, feocromocitoma, 1209t  
carcinoma renal, 1034-1035  
Von Recklinghausen, enfermedad de, del hueso, 1273  
feocromocitoma, 1209t  
Von Willibrand  
enfermedad de, 669-670  
factor de, déficit del, 668, 669  
producción por las células endoteliales, 128  
VPH. Véase *Virus, del papiloma humano (VPH)*  
Vulva, 1084-1089  
adenitis vestibular, 1084  
carcinoma, 1087-1089, 1088, 1089  
in situ, 1087, 1088  
verrugoso, 1088  
condiloma acuminado, 1086, 1087  
enfermedad de  
Bowen, 1087, 1087  
Paget, 1089, 1089  
hidradenoma papilar, 1086  
hiperplasia escamosa, 1084-1086, 1085-1086  
infección, 1082-1083, 1082t  
inflamación, 1085, 1085  
liquen escleroso, 1085, 1085, 1086  
melanoma, 1089  
neoplasia intraepitelial, 1087, 1088  
quiste de Bartholin, 1084  
tumores, 1086-1089, 1088  
Waardenburg, síndrome de, 496, 1264t

gen PAX-3, 496  
 WAGR (tumor de Wilms, aniridia, alteraciones genitales y retraso mental) síndrome de, 515  
 Waldenström, macroglobulinemia de, 694  
 Warthin-Finkeldey, células de, 392, 392  
 Warthin, tumor de, 803-805, 805  
 Waterhouse-Friderichsen, síndrome de, 1205, 1205  
 hemorragia, 673  
 Weber-Christian, enfermedad de, 1253  
 Wegener, granulomatosis de, 544f, 549-550, 549  
 manifestaciones renales, 1010  
 Weibel-Palade, cuerpos de, 61, 62, 521  
 Werdnig-Hoffmann, enfermedad de, 1328  
 Werner, síndrome de (MEN-1), 44, 49, 121f, 1212, 1212t  
 defecto de la helicasa del DNA, 51  
 Wernicke-Korsakoff, síndrome de, 434, 473, 1390

Whipple, enfermedad de, 849, 849  
 Wickham, estrías de, 1244  
 Williams, síndrome de, 627  
 Wilms  
 tumor de, 513f, 515-517, 516, 515f  
 síndrome de,  
 Beckwith-Wiedemann, 516  
 Denys-Drash, 515  
 Wilson, enfermedad de, 912  
 Wiskott-Aldrich, síndrome de, 251  
 Wolman, enfermedad de, 166f  
*Wuchereria bancrofti*, 352f, 416-421, 420

Xantelasmas, 1234  
 Xantoma, 43, 1234  
 en la colestasis, 887  
 Xenoestrógenos, 446  
 Xeroderma pigmentosum, 314, 329  
 Xerofalmía, en el déficit de vitamina A, 466

Xerosis, en el déficit de vitamina A, 466  
 Xerostomía, 791, 802

*Yersinia enterocolitica*, 377, 354f, 842f, 843-844  
*Yersinia pestis*, 354f, 409  
*Yersinia pseudotuberculosis*, 377  
 Yodo, déficit de, 478f  
 en la enfermedad de Graves, 1182  
 Yoduro, inhibición tiroidea, 1175  
 Yop, islote de patogenicidad, de *Yersinia*, 377

Zahn, líneas de, 135  
 Zenker, divertículo de, 872, 813  
 Zollinger-Ellison, síndrome de, 967  
 tumor carcinóide intestinal, 872  
 úlceras pépticas, 829  
 Zuckerkandl, órganos de, 1208, 1209

